



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna)**

**we wskazaniu:**

- **toksoplazmoza wrodzona;**
- **toksoplazmoza oczna;**
- **toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.29.2020

Data ukończenia: 21 stycznia 2021 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 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAP</b>	American Academy od Pediatrics
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PTN AIDS</b>	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
<b>SOGC</b>	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	9
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>12</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>17</b>
7.1. Opis metodyki.....	17
7.2. Opis włączonych badań .....	17
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	19
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	19
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 18</b>	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	20
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	20
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>22</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>26</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	28
11.3. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2020-12-29
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3257.2020.3.KW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg we wskazaniach:

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

sprowadzany 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.).

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) 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. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

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

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- toksoplazmoza wrodzona;
  - toksoplazmoza oczna;
  - toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.12.2020 r., znak: PLD.45340.3257.2020.3.KW (data wpływu do AOTMiT 29.12.2020 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki à 500 mg,**

we wskazaniach:

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

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz.944). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Z treści pisma zlecającego wynika, że zlecenie dotyczy populacji dorosłych oraz pediatrycznej.

Wg zestawienia dołączonego do zlecenia (dane za rok 2019), przedmiotowy produkt leczniczy we wskazaniu:

- toksoplazmoza wrodzona został zrefundowany dla 59 pacjentów (17 680 tabletek) – kwota refundacji 38 507,04 zł,
- toksoplazmoza oczna został zrefundowany dla 29 pacjentów (11 040 tabletek) – kwota refundacji 24 045,12 zł,
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV został zrefundowany dla 9 pacjentów (6 880 tabletek) – kwota refundacji 14 984,64 zł.

Koszt (cena brutto) za opakowanie produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl à 100 tabletek wynosi 200 zł, natomiast za opakowanie produktu leczniczego Sulfadiazina Reig Jofre à 20 tabletek wynosi 43,56 zł.

W ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzono również produkt leczniczy Daraprim (pirymethaminum), tabletki 25 mg, opakowanie à 30 tabletek – cena netto opakowania 98,58 zł.

Jednocześnie, Minister Zdrowia w piśmie zlecającym zawarł prośbę o priorytetowe potraktowanie zlecenia w celu zachowania ciągłości refundacji.

Z uwagi na fakt, że Sulfadiazin-Heyl był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w przedmiotowych wskazaniach, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część raportu nr OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017 poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych ChPL leków pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnych technologii medycznych,
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych MZ.

### 3. Problem zdrowotny

#### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

##### B58 Toksoplazmoza

B58.0 Okulopatia toksoplazmozowa

B58.1 Toksoplazmozowe zapalenie wątroby (K77.0)

B58.2 Toksoplazmozowe zapalenie opon mózgowych i mózgu (G05.2)

B58.3 Toksoplazmoza płucna (J17.3)

B58.8 Toksoplazmoza z zajęciem innych narządów

B58.9 Toksoplazmoza, nie określona

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

#### Definicja

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

*Toxoplasma gondii* – bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Jego 3 podstawowe postaci rozwojowe to: tachyzoit, cysta tkankowa, oocysta. Rozwój płciowy pasożyta odbywa się w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego lub innych kotowatych, a rozwój bezpłciowy – w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, dzielące się powoli postaci pierwotniaka, utrzymujące się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

#### Epidemiologia

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

U około 80% dzieci z wrodzoną toksoplazmozą w przyszłości rozwija się zapalenie siatkówki. W publikacji Borkowski 2001 wskazano, iż według niektórych doniesień zajęcie narządu wzroku w toksoplazmozie wtórnej może dotyczyć 0,3% – 20% osób (badania dotyczące południowej Brazylii i wyspy Victorii i Brytyjskiej Columbii w Kanadzie). Wpływ na różnice może mieć metodologia przeprowadzonych badań, profil genetyczny matek oraz różna dystrybucja szczepów pasożyta.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017, Szczeklik 2018, PZH 2020]

#### Etiologia i patogeneza

Do zarażenia człowieka 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 tychozoitów od matki do płodu przez łożysko podczas parazytemii (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego),
- przypadkowy kontakt z tychozoitami (rzadko przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

W przypadku postaci nabytej okres wylęgania wynosi od 2 tygodni do 2 miesięcy (średnio 4 tygodnie). Okres trwania parazytemii wynosi natomiast 1-3 tygodnie.

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 (Niezgoda 2008).



Kontakt z chorym nie powoduje zarażenia.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

### Obraz kliniczny

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

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

Postacie kliniczne:

1. Postać węzłowa: powiększenie węzłów chłonnych najczęściej szyjnych, karkowych i potylicznych do średnicy 3 cm. Węzły są tkliwe w ostrym okresie inwazji, potem niebolesne, nie ropieją. Niekiedy obserwuje się objawy grypopodobne. W 1/3 przypadków obraz przypomina mononukleozę. Postać węzłowa częściej u osób immunokompetentnych.
2. Postać oczna: zapalenie siatkówki i naczyńki. Występuje częściej u osób w stanie immunosupresji.
3. Postać uogólniona: 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:

1. Samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu.
2. Objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi).
3. Postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia.
4. 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).

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

### Rozpoznanie

1. Badania mikrobiologiczne
  - badania serologiczne – stwierdzenie swoistych przeciwciał w surowicy pacjentów immunokompetentnych: IgM, IgA, IgG,
  - identyfikacja pasożyta – materiał: krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe, płyn wewnątrzgałkowy lub fragment tkanki lub zajętego narządu, wyizolowanie pasożyta (hodowla i badanie mikroskopowe), wykrycie jego antygenów lub materiału genetycznego (PCR).
2. Inne badania – badanie dna oka, w razie podejrzenia zajęcia OUN – TK, MR.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

### Rokowanie

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej, gdy układ odpornościowy pacjenta funkcjonuje prawidłowo.

Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością 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 wodogłowa, bądź spowodować opóźnienie rozwoju psychoruchowego czy rozwój padaczki.



Do nieco łagodniejszych powikłań zarażenia należą: zapalenie siatkówki i naczyńówki. Według Szczeklika 2016 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% z pacjentów w wieku dziecięcym lub dorosłym występują odległe powikłania choroby, które najczęściej dotyczą narządu wzroku.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

### Leczenie i cele leczenia

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.

Ostry okres toksoplazmozy nabytej: w razie nasilonych objawów uogólnionych lub ze strony zajętych narządów zaleca się leczenie skojarzone pirymetaminą 1 x dz. 50 mg przez 3 dni razem z kwasem folinowym, następnie 25 mg oraz sulfadiazyną 1 g co 8 h przez 3 tygodnie. W przypadku nietolerancji sulfadiazyny, zwłaszcza u pacjentów zakażonych HIV stosuje się klindamycynę w połączeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym.

Toksoplazmoza oczna – leczenie jak w postaci ostrej przez 6-8 tygodni w ośrodku specjalistycznym i pod ścisłym nadzorem okulisty.

Chorzy seropozytywni w stanie głębokiej immunosupresji, w tym zakażeni wirusem HIV: w przypadku objawowej reaktywacji zarażenia – leczenie takie samo jak w ostrym okresie toksoplazmozy, następnie wieloletnie profilaktyczne podawanie leków przeciwpasożytniczych o przedłużonym okresie działania (kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), pirymetamina z sulfadoksyną) lub azytromycyny.

Pierwotne zarażenie u kobiet ciężarnych: w celu profilaktyki toksoplazmozy wrodzonej stosuje się spiramycynę p.o. 1 g co 8 h do czasu potwierdzenia inwazji u płodu lub do porodu. W momencie potwierdzenia inwazji u płodu stosuje się pirymetaminę z sulfadiazyną i kwasem folinowym do zakończenia ciąży.

Źródło: [Raport OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017]

## 3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych oraz innych źródeł

Ekspert / Źródło danych	Oszacowanie
<b>Prof. dr hab. n med. A. Garlicki</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dz.</b> <b>chorób zakaźnych</b>	toksoplazmoza oczna – ok. 200-300 przypadków w Polsce (oszacowanie własne – obserwacja w oparciu o liczbę pacjentów przyjmowanych w ramach Poradni Chorób Zakaźnych) toksoplazmoza wrodzona – 24 przypadki (PZH 2018 r.), 14 przypadków (PZH 2019 r.) toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV – ok. 20-30 przypadków w Polsce (oszacowanie własne – obserwacja w oparciu o liczbę pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych)
<b>Dane MZ</b>	Refundacja ocenianego leku w poszczególnych wskazaniach w 2019 r.: toksoplazmoza oczna - 29 pacjentów toksoplazmoza wrodzona - 59 pacjentów toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV - 9 pacjentów

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego pobranej ze strony producenta leku (www.hey-berlin.de; data dostępu 12.01.2021 r.)

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg
<b>Kod ATC</b>	J01EC02
<b>Substancja czynna</b>	sulfadiazyna
<b>Mechanizm działania</b>	Lek działa bakteriostatycznie. Mechanizm działania opiera się na strukturalnym podobieństwie sulfonamidów do kwasu para-aminobenzoowego, co powoduje hamowanie syntezy kwasu foliowego patogenów poprzez konkurencyjne blokowanie syntetazy kwasu dihydropterowego.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksoplazmoza wrodzona;</li> <li>• toksoplazmoza oczna;</li> <li>• toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Toksoplazmoza (postać ostra i nawracająca) w skojarzeniu z pirymetaminą
<b>Dawkowanie</b>	Lek przeznaczony do stosowania doustnego. Dawka dobową podzieloną jest na 4 dawki. <b>Dorośli</b> Zalecane dawkowanie 50 mg/kg masy ciała na dobę do maksymalnej dawki 4,0 g (4-8 tabletek) na dobę jako dawka początkowa i podtrzymująca. <b>Dzieci powyżej 2 miesiąca życia</b> Zalecane dawkowanie 50-100 mg sulfadiazyny/ kg masy ciała (max. 1,5 g na dobę). Dawka początkowa dla dzieci powyżej 2. miesiąca życia wynosi ½ dawki dobowej.
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Lek nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Data pierwszego dopuszczenia do obrotu za granicą 31 marca 1998 r.*
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Heyl Chem.-pharm. Fabrik
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

\*według informacji zawartej w raporcie AOTM-OT-431-11/2013 29 lipca 1994 r. (FDA)

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Sulfadiazyna była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji dwukrotnie:

- zlecenie nr BIP 062/2013: produkt leczniczy Sulfadiazin (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg we wskazaniu: toksoplazmoza; SRP 75/2013 oraz REK 55/2013 były **pozytywne**.
- zlecenie nr BIP 134/2017: lek Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV; SRP 152/2017 oraz REK 85/2017 były **pozytywne**.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do trzech ekspertów klinicznych o przygotowanie opinii dotyczących stosowania leku Sulfadiazin-Heyl w ocenianych wskazaniach. Otrzymano jedną opinię, która została włączona do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl w ocenianych wskazaniach**

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Prof. dr hab. n med. A. Garlicki - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</b>		
Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą stanowi podstawy schemat w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej oraz w leczeniu ciężkich postaci toksoplazmozy nabytej. Szybkie i właściwe leczenie toksoplazmozy pozwala na skrócenie czasu leczenia, znaczne obniżenie ryzyka zgonu w przypadku toksoplazmozy OUN oraz znaczne zmniejszenie późnych powikłań nabytych postaci, jak i ograniczenie wad wrodzonych powstałych w wyniku zarażenia <i>Toxoplasma gondii</i> w okresie prenatalnym. Zmniejszenie liczby zachorowań na toksoplazmozę obniży koszty hospitalizacji, długotrwałego leczenia oraz koszty powikłań i rehabilitacji.	Brak argumentów przeciw	<p>Toksoplazmoza jest jedną z najczęstszych inwazji pasożytniczych występująca endemicznie na całym świecie. Przebieg kliniczny zależy od patogenności szczepu, sprawności układu odpornościowego oraz intensywności inwazji. U większości osób immunokompetentnych przebieg toksoplazmozy jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Problem pojawia się u seronegatywnych kobiet w ciąży oraz u pacjentów z niedoborem odporności. Zarażenia <i>Toxoplasma gondii</i> w tych grupach wymaga bezwzględnego leczenia. Bardzo istotne jest zastosowanie właściwego leczenia przeciw pasożytniczego. Sulfadiazyna w połączeniu z pirymetaminą wykazuje silne działanie pierwotniakobójcze, co przekłada się na szybszą eradykację oraz zmniejszenie nawrotów.</p> <p>Właściwe leczenie pozwala w przypadku toksoplazmozy wrodzonej na obniżenie ryzyka samoistnego poronienia lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, objawowego zarażenia płodu czy rozwinięcia się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcej postaci uogólnionej lub narządowej toksoplazmozy. Nieleczona toksoplazmoza wykazuje tendencję do wielokrotnych nawrotów, w szczególności jako postać oczna, a efektem może być ślepota, niedowidzenie czy trwałe ubytki w polu widzenia. Dodatkowo wybór sulfadiazyny w skojarzeniu z pirymetaminą w leczeniu toksoplazmozy OUN u pacjentów z niedoborami odporności (np: w przebiegu zakażenia HIV) istotnie poprawia rokowanie oraz zwiększa szanse na przeżycie w tej grupie pacjentów.</p> <p>W związku z powyższym, dostęp do preparatów sulfadiazyny powinien być utrzymany oraz bezwzględnie preparaty te powinny być finansowane ze środków publicznych.</p>

**Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n med. A. Garlicki - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	Nieleczona toksoplazmoza w ciąży oraz nieleczona toksoplazmoza u pacjenta z zaburzeniami odporności prowadzi albo do zgonu albo do późnych powikłań takich jak: wady wrodzone, zaburzenia neuropoznawcze, upośledzenie widzenia czy ślepota, które w efekcie końcowym prowadzą do znacznej niepełnosprawności

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

W dniu 09.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej na następujących stronach internetowych:

- Medycyna Praktyczna - [www.mp.pl](http://www.mp.pl)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - <https://www.rcog.org.uk/guidelines>
- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - <https://sogc.org/>
- Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada - <https://www.jogc.com/guidelines-by-subject>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- National Institute for Health and Care Excellence - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- National Health and Medical Research Council - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- Centers for Disease Control and Prevention – [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- Trip Medical Database - <https://www.tripdatabase.com/>
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS – [www.ptnaids.pl](http://www.ptnaids.pl)

Wyszukiwanie obejmowało okres od 2017 r., tj. od daty przeprowadzenia poprzedniej oceny analizowanego leku w Agencji.

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące ocenianych wskazań. Trzy dokumenty dotyczą leczenia toksoplazmozy wrodzonej (AAP 2017, Grupa Ekspertów 2019 oraz SOGC 2018) i 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.

Najważniejsze informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Toksoplazmoza wrodzona</b>	
AAP 2017 (USA)	<b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie.</u></b>  Wytyczne wskazują jako podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej na zastosowanie pirymetaminy+sulfadiazyny i kwasu folinowego.  W przypadku zakażeń płodu należy rozpocząć leczenie u matki. Ponadto, sulfadiazyna nie powinna być stosowana w monoterapii. W przypadku niemowląt z toksoplazmozą wrodzoną ww. schemat leczenia jest zwykle zalecany przez 1 rok, dodatkowo można zastosować prednizon w przypadku gdy poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym $\geq 1$ g/dL lub gdy występuje ciężkie zagrażające widzeniu zapalenie siatkówki i naczyńówki w okolicy plamki żółtej (w oparciu o opinię eksperta).
	Metodyka: przegląd literatury i opinie ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Poziom dowodów: nie wskazano
	<b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie.</u></b>  Wytyczne wskazują jako podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej na zastosowanie pirymetaminy+sulfadiazyny i kwasu folinowego, zarówno w przypadku matek (płód) jak i noworodków.
Grupa Ekspertów 2019 (Francja)	Metodyka: przegląd literatury i opinie ekspertów Źródło finansowania: brak finansowania Poziom dowodów: nie wskazano
SOGC 2018 (Kanada)	<b><u>Wytyczne dotyczą toksoplazmozy w ciąży: zapobieganie, badania przesiewowe i leczenie.</u></b>  Wytyczne wskazują, że w przypadku kobiet, u których potwierdzono lub podejrzewa się zakażenie płodu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>zaleca się stosowanie terapii skojarzonej pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym (I-B).</b></p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i opinie ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów:</b>  I: Dowody uzyskane z co najmniej jednego odpowiednio randomizowanego kontrolowanego badania  II-1: Dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych prób bez randomizacji  II-2: Dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub badań kliniczno-kontrolnych, najlepiej z więcej niż jednego centrum lub grupy badawczej  II-3: Dowody uzyskane na podstawie porównania czasu lub miejsca z interwencją lub bez niej, wyniki z niekontrolowanych  III: Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach, stanowiska komisji ekspertów  <b>Siła rekomendacji:</b>  A. Istnieją dobre dowody, aby zalecić kliniczne działanie  B. Istnieją wiarygodne dowody, aby zalecić kliniczne działanie  C. Istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na wydanie zalecenia za lub przeciw użyciu interwencji; jednak inne czynniki mogą wpływać na podejmowanie decyzji  D. Istnieją wiarygodne dowody, które nie zalecałyby interwencji  E. Istnieją dobre dowody, które nie zalecałyby interwencji  L. Nie ma wystarczających dowodów (w ilości lub jakości) do wydania zalecenia; jednak inne czynniki mogą wpływać na podejmowanie decyzji</p>
<b>Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV</b>	
PTN AIDS 2019 (Polska)	<p style="text-align: center;"><b><u>Wytyczne dotyczą zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV</u></b></p> <p><i>Leczenie toksoplazmozy gondii</i></p> <p>Wytyczne wskazują, że leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.</p> <p><b>Jako leczenie z wyboru stosuje się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirymetaminę* po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (&lt; 60 kg) – 75 (≥ 60 kg) mg co 24 godz. Lek dostępny w Polsce na import docelowy.</li> <li>• Kwas folinowy p.o. i.m. 10-15 mg co 24 godz.</li> <li>• <b>sulfadiazynę*</b> p.o/i.v. 2000 mg co 12 godzin (&lt; 60 kg) do 2× 3000 mg (≥ 60 kg). Lek dostępny w Polsce na import docelowy.</li> </ul> <p><b>W ramach leczenia alternatywnego można zastosować:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirymetaminę po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (&lt; 60 kg) – 75 (&gt; 60 kg) mg co 24 godzin</li> <li>• Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godzin</li> <li>• Klindamycynę po/iv. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub</li> <li>• Trymetoprym-sulfametoksazol p.o/iv: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę lub</li> <li>• Pirymetaminę po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (&lt; 60 kg) – 75 (&gt; 60 kg) mg co 24 godzin</li> <li>• Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godz.</li> <li>• Atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem) lub</li> <li>• <b>Sulfadiazynę</b> p.o/i.v. 1000 mg co 6 godzin (&lt; 60 kg) do 1500 mg co 6 godzin (&gt; 60 kg)</li> <li>• Atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem) lub</li> <li>• Pirymetaminę po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (&lt; 60 kg) – 75 (&gt; 60 kg) mg co 24 godzin</li> <li>• Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godzin</li> <li>• Azytromycynę po: 900-1200 mg/dobę.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i opinie ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów:</b> nie wskazano</p>

## 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała jedną opinię eksperta dotyczącą stosowania leku Sulfadiazin-Heyl w ocenianych wskazaniach.

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych**

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Prof. dr hab. n med. A. Garlicki - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</b>				
<p><u>T. oczna:</u>            pirymetamina + sulfadiazyna - 15%            pirymetamina + klindamycyna - 30%            trimetoprim-sulfametoksazol - 50%            pirymetamina + azytromycyna - 5 %</p> <p><u>T. wrodzona:</u>            Pirymetamina + sulfadiazyna - 20 %            spiramycyna - 80%            (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko)</p> <p><u>T. OUN w przebiegu zakażenia HIV:</u>            pirymetamina + sulfadiazyna - 30%            pirymetamina + klindamycyna - 10%            trimetoprim-sulfametoksazol - 60%</p>	<p><u>T. oczna:</u>            trimetoprim-sulfametoksazol</p> <p><u>T. wrodzona:</u>            spiramycyna</p> <p><u>T. OUN w przebiegu zakażenia HIV:</u>            Pirymetamina+klindamycyna            trimetoprim-sulfametoksazol</p>	<p><u>T. oczna:</u>            trimetoprim-sulfametoksazol</p> <p><u>T. wrodzona:</u>            spramycyna</p> <p><u>T. OUN w przebiegu zakażenia HIV:</u>            trimetoprim-sulfametoksazol</p>	<p><u>T. oczna:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>T. wrodzona:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>T. OUN w przebiegu zakażenia HIV:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>            Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą charakteryzuje się najsilniejszym działaniem pierwotniakobójczym oraz ma zdolność przenikania przez łożysko oraz przez barierę krew - płyn mózgowo-rdzeniowy</p>	<p><u>T. oczna:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>T. wrodzona:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>T. OUN w przebiegu zakażenia HIV:</u>            pirymetamina+sulfadiazyna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>            Podstawowy standard leczenia we wszystkich postaciach. toksoplazmozy rekomendowany przez licznych ekspertów krajowych i zagranicznych. Powyższy schemat skutecznie redukuje śmiertelność oraz znacznie skraca czas leczenia toksoplazmozy.</p>



## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Sulfadiazin-Heyl*, *sulfadiazine*.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sulfadiazyny.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.116), aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach nie są refundowane żadne produkty lecznicze. Jedynie leki zawierające substancję czynną spiramycyna są refundowane we wskazaniu toksoplazmoza ciężarnych i zapobieganie toksoplazmozie wrodzonej.

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

Według prof. A. Garlickiego obecnie w ocenianych wskazaniach stosuje się następujące schematy leczenia (w kolejności od najczęściej stosowanych): w toksoplazmozie ocznej trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + klindamycyna, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + azytromycyna, w toksoplazmozie wrodzonej spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko) i pirymetamina + sulfadiazyna, a w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + klindamycyna.

W odnalezionych wytycznych francuskich (Francja 2019) i amerykańskich (AAP 2017) dla toksoplazmozy wrodzonej obok schematu pirymetamina, sulfadiazyna i kwas folinowy zaleca się także skojarzenie pirymetamina, sulfadoksyna i kwas folinowy.

Informacje przedstawione w poprzednim raporcie Agencji nr OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017:

### **Toksoplazmoza wrodzona**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi po potwierdzeniu zarażenia płodu toksoplazmozą, u matki stosuje się pirymetaminę z sulfadiazyną i kwasem folinowym. Natomiast po porodzie zaleca się leczenie dzieci pirymetaminą z sulfadiazyną oraz kwasem folinowym.

Polskie wytyczne wskazują natomiast na możliwość stosowania leku zawierającego skojarzenie pirymetaminy z sulfadoksyną – Fansidar. Zgodnie z danymi otrzymanym od MZ lek ten nie jest jednak obecnie dostępny dla polskich pacjentów, gdyż od sierpnia 2016 r. nie jest sprowadzany w ramach importu docelowego; w ramach importu docelowego dostępny jest natomiast inny lek, zawierający te same substancje czynne – Metakelfin; jest on sprowadzany jedynie we wskazaniu toksoplazmoza oczna).

Ponadto według eksperta nie ma alternatywnych terapii dla skojarzenia pirymetaminy z sulfadiazyną w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej. Zaznaczył on, iż refundacja leku Daraprim i Sulfadiazin-Heyl uzupełni lukę w schemacie leczenia i że obecnie brak jest leczenia podstawowego.



Podsumowując zgodnie z opinią eksperta brak jest alternatywnej technologii dla stosowania pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną we wskazaniu toksoplazmoza oczna. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz fakt, iż lek Metakelfin jest sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego jedynie we wskazaniu toksoplazmoza oczna, analitycy Agencji uznali, iż terapią alternatywną dla terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną jest brak leczenia.

### **Toksoplazmoza oczna**

Zgodnie z wytycznymi we wskazaniu toksoplazmoza oczna mogą być stosowane terapie skojarzone: pirymetamina z sulfadiazyną lub sulfadoksyną, trimetoprim z sulfametoksazolem, a także klindamycyna i azytromycyna. Ekspert wskazał, iż klindamycyna nie jest rekomendowana do stosowania w monoterapii w powyższym wskazaniu. Według eksperta obecnie stosowane w Polsce schematy leczenia obejmują pirymetaminę w połączeniu z sulfadiazyną oraz pirymetaminę w skojarzeniu z klindamycyną. Biorąc pod uwagę, iż zespół polskich ekspertów (rekomendacja z 2015 r.) wskazał również możliwość stosowania leku Fansidar (pirymetamina + sulfadoksyna) u pacjentów z toksoplazmozą oczną, a także lek zawierający ww. substancje czynne (Metakelfin) jest sprowadzany dla polskich pacjentów z rozpoznaniem toksoplazmoza oczna w ramach importu docelowego, analitycy Agencji przyjęli, iż lek ten stanowi element praktyki klinicznej w Polsce. Pomimo iż leki klindamycyna, azytromycyna i trimetoprim z sulfametoksazolem nie posiadają rejestracji w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę opinię eksperta uznano, iż mogą one stanowić terapie alternatywne dla sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu.

Zgodnie z powyższym w ramach niniejszej analizy przyjęto, że w leczeniu pacjentów z toksoplazmozą oczną terapiami alternatywnymi dla terapii skojarzonej pirymetamina z sulfadiazyną jest trimetoprim z sulfametoksazolem, natomiast dla samej sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu z pirymetaminą (lek ten we wskazaniu toksoplazmoza jest zawsze stosowany z pirymetaminą) terapie alternatywne stanowią klindamycyna i azytromycyna stosowane w skojarzeniu z pirymetaminą.

### **Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV**

W wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego wskazania jako technologię stosowaną z wyboru wymieniono terapię skojarzoną pirymetamina + sulfadiazyna. Jako alternatywę dla tej terapii, wskazywaną również przez eksperta klinicznego, w wytycznych wymieniono leczenie skojarzone trimetoprim + sulfametoksazol. Ekspert zaznaczył, iż refundacja leków Daraprim i Sulfadiazin-Heyl zastępuje leczenie skojarzone trimetoprimem i sulfametoksazolem (produkt Biseptol). Należy jednak nadmienić, iż Biseptol nie jest zarejestrowany do stosowania w toksoplazmozach OUN. Niemniej ze względu na brak zarejestrowanych produktów w tym wskazaniu na terytorium Polski zdecydowano o uznaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem powyższych substancji za odpowiedni komparator dla analizowanych leków stosowanych w skojarzeniu.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Sulfadiazin-Heyl sulfadiazyna może być stosowana jedynie w skojarzeniu z pirymetaminą, stąd wymieniane w wytycznych możliwości łączenia terapii atowakwonem z sulfadiazyną nie są zgodne z zapisami ww. dokumentu i terapia skojarzona tymi lekami nie może stanowić komparatora dla pirymetaminy.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi alternatywą dla sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu z pirymetaminą może być stosowanie klindamycyny, atowakwonu, azytromycyny i dapsonu w skojarzeniu z pirymetaminą. Lek zawierający w składzie pojedynczą substancję atowakwon nie jest dostępny w Polsce, stąd zdecydowano, iż nie może stanowić komparatora dla sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu. Na stronie URPL nie odnaleziono również informacji dotyczących dopuszczenia do obrotu na terenie Polski leków zawierających substancję czynną: dapson. Klindamycyna i azytromycyna są lekami dopuszczonymi do obrotu w Polsce, niemniej według ChPL nie są one wskazane do stosowania u pacjentów z toksoplazmozą. Pomimo że ekspert kliniczny nie wskazał, iż w praktyce klinicznej u pacjentów z encefalopatią toksoplazmową stosowana jest klindamycyna lub azytromycyna, zdecydowano o uwzględnieniu tych substancji jako komparatorów dla sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu z pirymetaminą, ze względu na fakt, iż są one wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej i są lekami dopuszczonymi do obrotu w Polsce.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu: 07.01.2021 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksoplazmozą wrodzoną;</li> <li>• toksoplazmozą oczną;</li> <li>• toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą (zgodnie z ChPL Sulfadiazin-Heyl)
<b>Komparator</b>	Dowolny
<b>Punkty końcowe</b>	Istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.

### 7.2. Opis włączonych badań

Do niniejszej analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie dotyczące stosowania sulfadiazyny w terapii skojarzonej we wskazaniu toksoplazmoza oczna – Kartasasmita 2017.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia dla wskazań toksoplazmoza wrodzona oraz toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV.

#### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Opis badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Kartasasmita 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- jednoośrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - zaślepienie, - typ hipotezy: brak informacji - okres obserwacji: 3 tyg. - interwencje: Grupa Q: (terapia czterolekowa, ang. quadruple): kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) 480mg x2/dz. + klindamycyna 300 mg x 4/dz. (3 tyg.) + kortykosteroid doustny Grupa T: (terapia trzylekowa): pirymetamina 25 mg + sulfadiazyna 1 g+ metylprednizolon 1 mg/kg	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nowo zdiagnozowanym zapaleniem naczyń i siatkówki lub z nawrotem z nową zmianą w nowej lokacji (diagnoza na podstawie specjalistycznej oceny morfologii zmian oraz dodatniego wyniku na miana IgG toksoplazmy)  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa Q: N=14 Grupa T: N=14	- zmniejszenie wielkości zmiany w siatkówce po 3 tyg. leczenia względem wielkości przed rozpoczęciem leczenia

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1.1. Analiza skuteczności klinicznej

#### Toksoplazmoza oczna

##### **Kartasasmita 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%,  $p=0,001$ ). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Porównanie procentowe redukcji wielkości zmian w czasie w obu grupach względem początkowych wartości (Kartasasmita 2017)**

Redukcja wielkości zmiany	Grupa Q (n=14)	Grupa T (n=14)	p
Pierwszy tydzień			
• średnia	71.7%	19.8%	0,001
• mediana	87,9%	23,5%	
Trzeci tydzień			
• średnia	57,5%	52,5%	0,720
• Mediana	70,9%	54,0%	

Dla pozostałych dwóch wskazań, dla których nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 r, poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczone w raporcie Agencji OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017.

#### Toksoplazmoza wrodzona

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.

#### Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV

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 sulfametokzasolem (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.

### 7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Toksoplazmoza oczna

W badaniu *Kartasmita 2017* nie raportowano danych o bezpieczeństwie terapii.

Dla pozostałych dwóch wskazań, dla których nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 r, poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczone w raporcie Agencji OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017.

#### Toksoplazmoza wrodzona

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 OUN w przebiegu zakażenia HIV

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.

Działania niepożądane leku Sulfadiazin-Heyl wymienione w ChPL:

- 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), złuszczone zapalenie skóry
- rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ): niedobór kwasu folinowego 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, hipoklglikemia, 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.

Ponadto, w dniu 13.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA, jednak nie zidentyfikowano żadnych informacji.

### 7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których populację stanowiliby pacjenci z wrodzoną toksoplazmozą, oraz toksoplazmozą OUN w przebiegu zakażenia HIV;
- w badaniu *Kartasmita 2017* czas wyniki raportowano po okresie 3 tygodni leczenia; nie raportowano danych nt. bezpieczeństwa terapii; dodatkowo sulfadiazynę stosowano w skojarzeniu z pirymetaminą (zgodnie z rejestracją) oraz kortykosteroidem

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Z załączonych danych otrzymanych przy piśmie zlecającym wynika, że 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 na łączną kwotę 14 984,64 zł.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji dla poszczególnych wskazań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Informacje dotyczące refundacji leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) w imporcie docelowym w ocenianych wskazaniach.**

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Koszt za opakowanie produktu	Wskazanie	Liczba pacjentów	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Łączna liczba zrefundowanych opakowań tabletek	Łączna kwota zgód na refundację
Sulfadiazin-Heyl, sulfadiazyna, tabletki á 500mg, opakowanie á 100 tabletek	200 zł* 43,56 zł**	Toksoplazmoza wrodzona	59	92	17 680	38 507,04 zł
		Toksoplazmoza oczna	29	33	11 040	24 045,12 zł
		Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	9	15	6 880	14 984,64 zł

\* Cena brutto produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl za 1 opakowanie á 100 tabletek (dane pochodzą z hurtowni farmaceutycznej SALUS z dn. 17.07.2019 r.)  
\*\* Cena brutto produktu leczniczego Sulfadiazina Reig Jofre za 1 opakowanie á 20 tabletek (dane pochodzą z hurtowni farmaceutycznej CEFARM z dn. 15.03.2019 r.)

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

### 8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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, prof. A. Garlickiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. chorób zakaźnych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych MZ i danych przekazanych przez eksperta klinicznego.**

Źródło danych		Toksoplazmoza wrodzona	Toksoplazmoza oczna	Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV	Suma
Zlecenie MZ	Liczebność populacji	59 pacjentów	29 pacjentów	9 pacjentów	97 pacjentów
	Kwota refundacji	38 507,04 zł	24 045,12 zł	14 984,64 zł	77 536,80 zł
Opinia eksperta	Liczebność populacji [min-max]	14-24 pacjentów*	200-300 pacjentów**	20-30 pacjentów***	234-354
	Kwota refundacji [min-max]	9 137,26 – 15 663,88 zł	165 828,41 - 248 742,62 zł	33 299,20 - 49 948,80 zł	187 047,54 - 282 969,35 zł

\*dane PZH [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch\\_2019.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf)

\*\*oszacowanie w oparciu o liczbę pacjentów przyjmowanych w ramach Poradni Chorób Zakaźnych

\*\*\* oszacowanie w oparciu o liczbę pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych

W przypadku wskazania toksoplazmoza wrodzona, alternatywny scenariusz obliczeń na podstawie danych eksperta klinicznego wykazał mniejsze obciążenie dla budżetu płatnika wynikającego z refundacji wnioskowanego produktu leczniczego, natomiast w przypadku dwóch pozostałych wskazań wydatki te przyjęły większą wartość. Koszty sumaryczne dla wszystkich trzech wskazań w przypadku danych MZ wyniosły ponad 77,5 tys. zł, natomiast koszty sumaryczne obliczone na podstawie danych eksperta wyniosły maksymalnie ok. 300 tys. zł.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 29.12.2020 r., znak: PLD.45340.3257.2020.3.KW (data wpływu do AOTMiT 29.12.2020 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności 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.

Z treści pisma zlecającego wynika, że zlecenie dotyczy populacji dorosłych oraz pediatrycznej.

### Problem zdrowotny

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

*Toxoplasma gondii* – bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Jego 3 podstawowe postaci rozwojowe to: tachyzoit, cysta tkankowa, oocysta. Rozwój płciowy pasożyta odbywa się w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego lub innych kotowatych, a rozwój bezpłciowy – w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, dzielące się powoli postaci pierwotniaka, utrzymujące się w ludzkim organizmie przez całe życie.

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

U około 80% dzieci z wrodzoną toksoplazmozą w przyszłości rozwija się zapalenie siatkówki. W publikacji Borkowski 2001 wskazano, iż według niektórych doniesień zajęcie narządu wzroku w toksoplazmozie wtórnej może dotyczyć 0,3% – 20% osób (badania dotyczące południowej Brazylii i wyspy Victorii w Brytyjskiej Columbii w Kanadzie). Wpływ na różnice może mieć metodologia przeprowadzonych badań, profil genetyczny matek oraz różna dystrybucja szczepów pasożyta.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej, gdy układ odpornościowy pacjenta funkcjonuje prawidłowo.

Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością 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 wodogłowa, bądź spowodować opóźnienie rozwoju psychoruchowego czy rozwój padaczki. Do nieco łagodniejszych powikłań zarażenia należą: zapalenie siatkówki i naczyńówki. Według Szczeklika 2016 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% z pacjentów w wieku dziecięcym lub dorosłym występują odległe powikłania choroby, które najczęściej dotyczą narządu wzroku.



### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.116), aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach nie są refundowane żadne produkty lecznicze. Jedynie leki zawierające substancję czynną spiramycyna są refundowane we wskazaniu toksoplazmoza ciężarnych i zapobieganie toksoplazmozie wrodzonej.

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

Według prof. A. Garlickiego obecnie w ocenianych wskazaniach stosuje się następujące schematy leczenia (w kolejności od najczęściej stosowanych): w toksoplazmozie ocznej trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + klindamycyna, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + azytromycyna, w toksoplazmozie wrodzonej spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko) i pirymetamina + sulfadiazyna, a w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + klindamycyna.

W odnalezionych wytycznych francuskich (Francja 2019) i amerykańskich (AAP 2017) dla toksoplazmozy wrodzonej obok schematu pirymetamina, sulfadiazyna i kwas folinowy zaleca się także skojarzenie pirymetamina, sulfadoksyna i kwas folinowy.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące ocenianych wskazań. Trzy dokumenty dotyczą leczenia toksoplazmozy wrodzonej (AAP 2017, SOGC 2018 oraz Grupa Ekspertów 2019) i 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.

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sulfadiazyny.

### Analiza skuteczności

Niniejsza analiza stanowi aktualizację raportu (we wstępie jest taka informacja).

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie dotyczące stosowania sulfadiazyny w terapii skojarzonej we wskazaniu toksoplazmoza oczna – Kartasasmita 2017.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia dla wskazań toksoplazmoza wrodzona oraz toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV. Dla tych dwóch wskazań, dla których nie odnaleziono badań opublikowanych od 2017 r, przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczone w raporcie Agencji OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017.

#### Toksoplazmoza oczna

##### *Kartasasmita 2017*

W grupie T (trzylekowej, 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%,  $p=0,001$ ).

#### Toksoplazmoza wrodzona

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.

#### Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV

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.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

##### Toksoplazmoza oczna

W badaniu *Kartasmita 2017* nie raportowano danych o bezpieczeństwie terapii.

Dla pozostałych dwóch wskazań, dla których nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 r, poniżej przedstawiono podsumowanie analizy klinicznej zamieszczone w raporcie Agencji OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017.

##### Toksoplazmoza wrodzona

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 OUN w przebiegu zakażenia HIV

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.

Działania niepożądane leku Sulfadiazin-Heyl wymienione w ChPL:

- 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), złuszczone zapalenie skóry
- rzadkie ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ): niedobór kwasu folinowego 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, hipoklglikemia, 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 glukozo-6-fosforanowej w erytrocytach lub anomaliach hemoglobinowych.

Ponadto, w dniu 13.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA, jednak nie zidentyfikowano żadnych informacji.

## **Opinie ekspertów**

Zdaniem Prof. dr hab. n med. A. Garlickiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. chorób zakaźnych, dostęp do preparatów sulfadiazyny powinien być utrzymany oraz bezwzględnie preparaty te powinny być finansowane ze środków publicznych.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Z załączonych przez MZ danych otrzymanych przy piśmie zlecającym wynika, że we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona zrefundowano łącznie 17 680 tabletek dla 59 pacjentów na łączną kwotę 38 507,04 zł, we wskazaniu toksoplazmoza oczna zrefundowano łącznie 11 040 tabletek dla 29 pacjentów na łączną kwotę 24 045,12 zł, a we wskazaniu toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV zrefundowano łącznie 6 880 tabletek na łączną kwotę 14 984,64 zł.

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, prof. A. Garlickiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. chorób zakaźnych

W przypadku wskazania toksoplazmoza wrodzona, alternatywny scenariusz obliczeń na podstawie danych eksperta klinicznego wykazał mniejsze obciążenie dla budżetu płatnika wynikającego z refundacji wnioskowanego produktu leczniczego, natomiast w przypadku dwóch pozostałych wskazań wydatki te przyjęły większą wartość. Koszty sumaryczne dla wszystkich trzech wskazań w przypadku danych MZ wyniosły ponad 77,5 tys. zł, natomiast koszty sumaryczne obliczone na podstawie danych eksperta wyniosły maksymalnie ok. 300 tys. zł.

## 10. Źródła

### Badania

**Kartasasmita 2017** Kartasasmita A et al. Rapid resolution of toxoplasma chorioretinitis treatment using quadruple therapy. *Clinical Ophthalmology* 2017; 11: 2133–7

### Badania uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2017/OT.4311.2.2017

**Hernandez 2016** Hernandez AV., et al., A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option, *British HIV Association, HIV Medicine* 2016, Brazylia, Luty 2016.

**Prusa 2015** Prusa AR., et al., The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992–2008, *Clinical Infectious Diseases®* 2015;60(2):e4–10, Wiedeń 2015.

**Yan 2013** Yan J., et al., Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmicencephalitis in HIV-infected patients, *Acta Tropica* 127 (2013) 236–244, China 2013.

### Rekomendacje kliniczne

**AAP 2017** Maldonado YA, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139(2):e20163860

**Grupa Ekspertów 2019** Peyron F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019; 8(1):24

**PTN AIDS 2019** Parczewski M, et al. Zasady opieki na osobami zakażonymi HIV. Zalecenie polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2019. *Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa–Szczecin* 2019

**SOGC 2018** Yudin MH, et al. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(8):e687–e693

### Pozostałe źródła

**ChPL Sulfadiazin-Heyl** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfadiazin-Heyl [https://www.hey1-berlin.de/img\\_upload/pdf/SPC-Sulfadiazin-EN-2016-12.pdf](https://www.hey1-berlin.de/img_upload/pdf/SPC-Sulfadiazin-EN-2016-12.pdf) [dostęp: 07.01.2021]

**Raport OT.4311.1.2017** AOTMiT. Daraprim (pirymetaminum) i Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr. OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017. Data ukończenia: 7 grudnia 2017 r

**PZH 2020** [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/INF\\_20\\_12B.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/INF_20_12B.pdf) (data dostępu: 13.01.21 r.)

**Szczekliak 2018** Opracowanie zbiorowe. Interna Szczekliaka 2018. Wyd. 10. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2018: 2406-2409.

**Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (data dostępu: 28.12.2020 r.)

**RPA 55/2013** 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 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/062/REK/RP\\_55\\_2013\\_AL\\_sulfadiazin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/062/REK/RP_55_2013_AL_sulfadiazin.pdf) (data dostępu: 13.01.21 r.)

**RPA 85/2017** Rekomendacja nr 85/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/134/REK/RP\\_85\\_2017\\_Sulfadiazin-Heyl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/134/REK/RP_85_2017_Sulfadiazin-Heyl.pdf) (data dostępu: 13.01.21 r.)

**SRP 152/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/134/SRP/U\\_49\\_544\\_stanowisko\\_152\\_Sulfadiazin-Heyl\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/134/SRP/U_49_544_stanowisko_152_Sulfadiazin-Heyl_import_docelowy.pdf) (data dostępu: 13.01.21 r.)

**SRP 75/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2013z dnia 20maja2013r.w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/062/SRP/U\\_14\\_219\\_130520\\_stanowisko\\_75\\_Sulfadiazin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/062/SRP/U_14_219_130520_stanowisko_75_Sulfadiazin.pdf) (data dostępu: 13.01.21 r.)

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.01.2021 r.)**

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: #3 and #6 Filters: English, Polish, from 2017 - 2021	84
#9	Search: #3 and #6 Filters: English, Polish	587
#8	Search: #3 and #6 Filters: English	584
#7	Search: #3 and #6	765
#6	Search: #4 or #5	5,463
#5	Search: "sulfadiazine"[MeSH Terms]	3,785
#4	Search: sulfadiazine[Title/Abstract]	3,623
#3	Search: #1 or #2	23,877
#2	Search: "toxoplasmosis"[MeSH Terms]	20,311
#1	Search: toxoplasmosis[Title/Abstract]	15,975

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.01.2021 r.)**

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
1	toxoplasmosis.ab,kw,ti.	10853
2	exp toxoplasmosis/	16276
3	1 or 2	17953
4	sulfadiazine.ab,kw,ti.	2836
5	exp sulfadiazine/	4535
6	4 or 5	6046
7	3 and 6	1375
8	limit 7 to ((english or polish) and yr="2017 - 2021" and (article or article in press))	160

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.01.2021 r.)**

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(toxoplasmosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	226
#2	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis] explode all trees	84
#3	#1 or #2	226
#4	(sulfadiazine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	507
#5	MeSH descriptor: [Sulfadiazine] explode all trees	271
#6	#4 or #5	507
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Jan 2021	17

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA

