



Rekomendacja nr 87 /2013

z dnia 22 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Fansidar (Sulfadoxinum+Pyrimethaminum), tabletki á 0,5 g + 0,025 g, we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Fansidar (Sulfadoxinum+Pyrimethaminum), tabletki á 0,5 g + 0,025 g, we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku, jako leku II rzutu, w przypadku braku dostępności do indywidualnych preparatów antyfoliantów oraz w przypadku długotrwałego leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Fansidar może być stosowany jako lek II rzutu, w przypadku braku dostępności do indywidualnych preparatów sulfadiazyny i pirymetaminy oraz jako długotrwałe leczenie podtrzymujące, zapobiegające odległym nawrotom toksoplazmozy u starszych dzieci i młodzieży.

W toksoplazmozie wrodzonej lek nie powinien być stosowany w ostrym okresie pełnoobjawowego zarażenia z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i/lub narządu wzroku, ze względu na jego zdecydowanie mniejszą efektywność w porównaniu do standardowej, skojarzonej terapii sulfadiazyną z prymetaminą z zastosowaniem wyższych dawek poszczególnych leków.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczego Fansidar (Sulfadoxinum+Pyrimethaminum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital, albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Toksoplazmoza (łac. *toxoplasmosis*), jedna z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych, to choroba powodowana zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*, pasożytem wewnątrzkomórkowym o złożonym cyklu życiowym. *Toxoplasma gondii* rozwija się w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego lub innych kotowatych; rozwój bezpłciowy odbywa się w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. Cysty tkankowe, tworzące się u zarażonej osoby, zawierające dzielące się postaci pierwotniaka, utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Do zarażenia człowieka dochodzi m in. poprzez: spożycie zanieczyszczonego pożywienia, przekazanie tyfazytoitów od matki do płodu przez łożysko podczas parazytemii, przypadkowy kontakt z tyfazytoitami (rzadko przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%). Częstość choroby w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Przebieg kliniczny choroby zależy od: postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności i intensywności inwazji. Wśród czynników wpływających na transmisję pierwotniaka od matki do płodu, wymienia się: okres ciąży, w którym doszło do zarażenia ciężarnej, nasilenie parazytemii u matki, stan układu odpornościowego, stopień dojrzałości i ewentualne patologie łożyska.

Płody z wrodzonym zarażeniem *Toxoplasma gondii* zwykle nie wykazują nieprawidłowości. Mogą występować: poszerzenie układu komorowego, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, powiększenie wątroby, wodobrzusze, pogrubienie łożyska. Objawy kliniczne toksoplazmozy wrodzonej występują w okresie noworodkowym tylko u 10-20% dzieci. Rzadko stwierdza się klasyczną triadę Sabina-Pinkertona – zapalenia siatkówki (*chorioretinitis*), wodogłowie i zwapnienia wewnątrzczaszkowe. Częściej występują niespecyficzne objawy uogólnionego zarażenia wrodzonego, podobne do występujących w infekcjach o innej etiologii – hipotrofia wewnątrzmaciczna, nasilona i przedłużająca się żółtaczką, powiększenie wątroby i śledziony, wybroczyny skórne, zaburzenia napięcia mięśniowego, zez. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się dodatnie wykładniki zapalne (CRP), małopłytkowość, podwyższoną aktywność transaminaz, hiperalbunemię i/lub pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Niezależnie od początku choroby, niepoddana właściwemu leczeniu toksoplazmoza wrodzona powoduje odległe następstwa, dotyczące najczęściej narządu wzroku (80-90%). Do innych odległych powikłań należą zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (20-70%) – drgawki, upośledzenie rozwoju umysłowego, zaburzenia mowy i zachowania, trudności w nauce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fansidar, substancja chemiczna: 500 mg sulfadoksyny i 25 mg pirymetaminy, należy do grupy farmakoterapeutycznej P01B Leki przeciw malarii. Sulfonamid wykazuje silne i krótkotrwałe działanie bakteriostatyczne. Lek zaburza syntezę kwasów nukleinowych wskutek hamowania przemiany kwasu paminobenzoesowego w kwas dihydrofoliowy, a następnie w kwas foliowy. Sulfadoksyna jest obecnie stosowana wyłącznie w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami (w tym z pirymetaminą) w zapobieganiu i leczeniu zimnicy odpornej na inne leki, toksoplazmozie oraz zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis carinii*.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi, oceniany lek może być zastąpiony przez skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną lub klindamycyną.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania klinicznego Villena 1998, którego celem było określenie klinicznych i immunologicznych wyników leczenia kombinacją pirymetaminy-sulfadoksyny u dzieci z wrodzoną toksoplazmozą, leczenie pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadoksyną wydaje się być bardziej skuteczne od podawania spiramycyny. Leczenie Fansidarem z kwasem folinowym w okresie prenatalnym i kontynuowane 2 lata po porodzie (grupa 3) wydaje się być najbardziej skuteczne. Ta kombinacja przedstawia zadowalający *compliance*, należyte stężenie w surowicy i dobrą skuteczność prewencyjną.

Należy zauważyć, że badanie było opisowe, porównujące różne schematy podawania Fansidaru i nie uwzględniono w nim innych produktów leczniczych mających zastosowanie w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Villena 1998, leczenie prowadzone po urodzeniu dzieci nie było przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym negatywnym efektem przypuszczalnie związanym z terapią było wystąpienie łagodnej, przemijającej wysypki. Leczenie Fansidarem w okresie płodowym było dobrze tolerowane przez matkę i dziecko.

EMA zakwalifikowała sulfadoksynę, jako substancję o znanym ryzyku wywoływania zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka. Zarekomendowano także wprowadzenie odpowiednich zapisów do charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotek dla pacjentów.

Zgodnie z informacjami FDA, do działań niepożądanych dotyczących ogólnie zastosowania skojarzenia sulfonamidów z pirymetaminą należą: zaburzenia hematologiczne (agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, plamica, hipoprotrombinemia, methemoglobinemia i eozynofilia), zmiany skórne i reakcje alergiczne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, uogólnione wykwity skórne, toksyczna martwica naskórka, pokrzywka, choroba posurowicza, świąd, złuszczone zapalenie skóry, reakcja anafilaktyczna, obrzęk wokół oczu, spojówki i twardówki, bóle stawów, zapalenie mięśnia sercowego, niewielka utrata włosów, zespół Lyella, i alergiczne zapalenie osierdzia), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie wątroby, martwica wątroby, biegunka, zapalenie trzustki, uczucie pełności i przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia centralnego układu nerwowego (bóle głowy, zapalenie nerwów obwodowych, depresja, drgawki, ataksja, halucynacje, szumy uszne, zawroty głowy, bezsenność, apatia, zmęczenie, osłabienie mięśni, nerwowość oraz zapalenie wielonerwowe), zaburzenia układu oddechowego (nacieki przypominające eozynofilowe zapalenie płuc lub alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych), zaburzenia układu moczowo-płciowego (niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy, krystaluria) i inne reakcje, takie jak: gorączka, dreszcze, guzkowe zapalenie tętnic.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym (Peters 2007), dotyczącym bezpieczeństwa i toksyczności Fansidaru w profilaktyce wystąpienia malarii w populacji ciężarnych pacjentek, lek był określany jako dobrze tolerowany. Obserwowane zdarzenia niepożądane (wysypka, wymioty, biegunka, ból głowy, zmęczenie) były podobne do obecnych w grupie placebo. Wysokie dawki lub przedłużona terapia Fansidarem mogła powodować anemię megaloblastyczną lub ogólną supresję hematologiczną; powikłanie zwykle ustępowało po suplementacji kwasem folinowym. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono: hepatotoksyczność (25%), reakcje skórne (21%), gorączkę (17%), problemy z oddychaniem (14%), zaburzenia białych krwinek (6%) i anemię (3%). Odnotowano również wystąpienie samoistnych poronień i wad wrodzonych. Zwrócono uwagę na to, że suplementacja kwasem folinowym zmniejsza ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej.

Podawanie leku nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży, istnieją natomiast dowody potwierdzające jego bezpieczeństwo w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Średnia cena netto za opakowanie produktu leczniczego Fansidar (tabl., dawka 0,5 g i 0,025 g), wynosiła: 15,03 PLN- w III kwartale 2012 roku i 15,62 PLN- w I kwartale 2013 roku. W 2013 roku wydano osiem, a rok wcześniej dwadzieścia dwie zgody na refundację leku. Koszt rocznej terapii oszacowano na 94,46 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych dotyczących stosowania leku Fansidar we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-21/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fansidar (Sulfadoxinum+Pyrimethaminum), tabletki á 0,5 g + 0,025 g, we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2013 z 22 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fansidar (sulfadoxinum+pyrimethaminum) we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2013 z 22 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fansidar (sulfadoxinum+ pyrimethaminum) we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fansidar (Sulfadoxinum+Pyrimethaminum), tabletki á 0,5 g + 0,025 g, we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku (Nr: AOTM -OT-431-20/2013).