



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 137/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Fansidar (sulfadoxinum + pyrimethaminum) we  
wskazaniu toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu  
nerwowego i narządu wzroku

*Rada uważa za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Fansidar (sulfadoxinum + pyrimethaminum) we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku, jako leku I rzutu. Jednocześnie Rada uważa za zasadne refundowanie produktu leczniczego Fansidar jako leku II rzutu, w przypadku braku dostępności do indywidualnych preparatów antyfoliantów, oraz w przypadku długotrwałego leczenia.*

**Uzasadnienie**

*Fansidar nie jest formą terapii pierwszego rzutu w leczeniu aktywnej toksoplazmozy ocznej i neurotoksoplazmozy w przebiegu zarówno wrodzonego jak i nabytego zarażenia *Toxoplasma gondii*; może być jednakże stosowany jako lek II rzutu w przypadku braku dostępności do indywidualnych preparatów sulfadiazyny i pirymetaminy oraz przede wszystkim jako długotrwałe leczenie podtrzymujące zapobiegające odległym nawrotom toksoplazmozy u dzieci starszych i młodzieży.*

*W toksoplazmozie wrodzonej Fansidar 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 sulfadiazyna z prymetaminą z zastosowaniem wyższych dawek poszczególnych leków. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i finansowych dotyczących stosowania Fansidaru w toksoplazmozie.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy 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. Tryb zlecenia: Art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz 696, z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**



Toksoplazmoza (łac. toxoplasmosis, ang. toxoplasmosis) jest pasożytniczą chorobą ludzi i innych zwierząt spowodowana zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, 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. Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności oraz intensywności inwazji.

Toksoplazmoza wrodzona: zarażenie płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub tuż przed zapłodnieniem. Zagrożone są jedynie płody matek z pierwotnym zarażeniem w czasie ciąży. Wynika z tego, że zarażenie *T. gondii* nie jest nigdy przyczyną poronień nawykowych, a toksoplazmoza wrodzona może rozwinąć się tylko podczas jednej ciąży.

Toksoplazmoza wrodzona może przebiegać jako:

1. Samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu.
2. Objawowe zarażenia 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. Krytycznym momentem jest okres organogenezy w II trymestrze ciąży (10.-24. hbd). Infekcje płodu, do których dochodzi w III trymestrze, są w 90% bezobjawowe. Nieleczona toksoplazmoza (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Fansidar (grupa farmakoterapeutyczna: P01B Leki przeciw malarii) sulfonamid o silnym i krótkotrwałym działaniu bakteriostatycznym. Zaburza syntezę kwasów nukleinowych wskutek hamowania przemiany kwasu paminobenzoowego w kwas dihydrofoliowy, a następnie w kwas foliowy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z uzyskanymi przez AOTM stanowiskami eksperckimi Fansidar może być zastąpiony przez skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną lub klindamycyną.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Na potrzeby procesu przedmiotowej oceny w dniu 1 lipca 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: toxoplasmosis, congenital, pyrimethamine, sulfadoxine. Zidentyfikowano 118 publikacji. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką.

W wyniku przeprowadzenia ww. czynności do uwzględnienia w niniejszym opracowaniu zakwalifikowano jedno badanie Villena 1998, którego celem było określenie klinicznych i immunologicznych wyników leczenia kombinacją pirymetaminy-sulfadoksyny u 78 dzieci z wrodzoną toksoplazmozą w latach 1980 - 1997 r.

Należy mieć na uwadze, iż było to badanie opisowe, porównujące różne schematy podawania Fansidaru. Nie uwzględniono w nim innych produktów leczniczych mających zastosowanie w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej.

Zgodnie z wynikami badania leczenie pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadoksyną wydaje się być bardziej skuteczne niż podawanie spiramycyny. Leczenie Fansidarem z kwasem folinowym w okresie prenatalnym i kontynuowane 2 lata po porodzie (grupa 3 pacjentów w badaniu) wydaje się być najbardziej skuteczne.

Działania niepożądane wymienione w publikacji „Leki Współczesnej Terapii”: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, rzadziej biegunka; zaburzenia skórne, objawy uczuleniowe (głównie pokrzywka), rzadziej pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), nadwrażliwość na światło; zaburzenia hematologiczne: leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, rzadziej agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna; inne: zapalenie wątroby, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk Quinckego, zaburzenia czynności nerek, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Sulfadoksyna częściej powodowała reakcje nadwrażliwości zwłaszcza zespół Stevensa i Johnsona.

Wysypka skórna jest wskazaniem do odstawienia leku.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Produkt leczniczy Fansidar sprowadzany jest na podstawie zapotrzebowania (wystawia szpital lub lekarz prowadzący) potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Średnia cena produktu leczniczego Fansidar sprowadzanego/refundowanego w I kwartale 2013 r. wyniosła 15,62 PLN netto (cena detaliczna 22,96 PLN). Koszt rocznej terapii został oszacowany na 96,46 PLN.

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu leku Fansidar w innych krajach, we wskazaniu toksoplazmoza. Receptariusz obowiązujący w Anglii i Walii wymienia Fansidar jako lek sprowadzany/wytwarzany na zamówienie, stosowany jednak w leczeniu malarii.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i finansowych dotyczących stosowania Fansidaru w toksoplazmozie. Odnaleziono natomiast pięć polskich publikacji wspominających o stosowaniu Fansidaru w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej.

Publikacje były zgodne pod względem dawkowania i zaleceń klinicznych, wskazując jednak na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Wszystkie publikacje wskazywały na konieczność stosowania Fansidaru pod kontrolą specjalistów mających doświadczenie w leczeniu toksoplazmozy.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fansidar (sulfadoxinum + pyrimethaminum) tabl. 0,5 g + 0,025 g we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku, AOTM-OT-431-20/2013, lipiec 2013 r.

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

1. Nie dotyczy