



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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona, częstość zarażenia płodu przez matkę była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z innymi schematami leczenia oraz brakiem leczenia. Powyższy schemat był dobrze tolerowany przez kobiety ciężarne. W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano neutropenię, jako najczęstsze działanie niepożądane, która w większości wypadków ustępowała po zwiększeniu dawki kwasu folinowego. Należy jednak wskazać, że badania wzięte pod uwagę w ramach oceny klinicznej charakteryzowały się ograniczeniami m.in. badanie Carellos 2017 oceniało jedynie bezpieczeństwo stosowania, natomiast badanie Prusa 2015 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu.

W przypadku toksoplazmozy ocznej nie odnaleziono badań, w których terapia skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną była porównana z komparatorem wskazanym w kryteriach włączenia do analizy. Do analizy włączono badania, w których porównywano ocenianą technologię z antybiotykami w skojarzeniu z kortykosteroidem, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa pirymetaminy względem alternatywnych technologii.

Niemniej we włączonych badaniach wykazano, istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii w zakresie nawrotu choroby w porównaniu z terapią azytromycyną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi różne interwencje pod względem poprawy ostrości wzroku oraz redukcji wielkości zmiany w siatkówce, jednak zarówno w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną, jak i klindamycyną



i deksametazonem podawanymi doszklistkowo. Należy jednak mieć na uwadze, że w ramach bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego podczas terapii ocenianą interwencją w porównaniu z terapią azytromycyną.

We wskazaniu toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV wyniki jednego z włączonych przeglądów z metaanalizą wykazały różnicę istotną statystycznie dla odpowiedzi całkowitej lub częściowej, na korzyść terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą i klindamycyną. W zakresie oceny bezpieczeństwa jedna z metaanaliz badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii pirymetaminy skojarzonej z sulfadiazyną w przypadku zaburzeń wątroby w porównaniu z pirymetaminą skojarzonej z klindamycyną. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę w zakresie toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą z klindamycyną.

Należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań opublikowanych po 2008 roku, więc stosowane terapie w badaniach mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej.

Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego, wskazują, że roczne koszty refundacji leku Daraprim z perspektywy płatnika publicznego będą łącznie wynosiły 34 755,70 zł netto.

Należy również podkreślić, że zarówno eksperci kliniczni, jak i odnalezione wytyczne kliniczne, zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną we wnioskowanych wskazaniach. Biorąc pod uwagę powyższe, a ponadto brak refundowanych terapii opcjonalnych oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów Prezes Agencji uznaje za zasadną refundację wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl, 500 mg, tabletki, 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 2017 r. poz. 1844 z późn. Zm.).

Problem zdrowotny

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

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

Do zakażenia toksoplazmozą dochodzi poprzez:

- Pożywienie (warzywa, owoce), wodę i ręce zanieczyszczone oocystami wydalnymi z kałem kota;
- Spożycie surowego lub niedogotowanego mięsa zarażonych zwierząt zawierającego cysty pierwotniaka (najczęściej wieprzowego i baraniego);

- Przekazanie tachyzoitów (tkankowa postać *T. gondii*) od matki do płodu przez łożysko podczas parazytemii (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego);
- Przypadkowy kontakt z atryzoitami (rzadko przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%).

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.

Zgodnie z danymi dostępnymi na stronie Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce wynosiła w 2015 roku 4,06/100 000 mieszkańców, natomiast w 2016 roku 5,42/100 000 mieszkańców.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej, gdy układ odpornościowy pacjenta funkcjonuje prawidłowo. U osób z prawidłową odpornością leczenie przyczynowe postaci nabytej zwykle nie jest konieczne. Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością (np. w przebiegu HIV) powoduje niewydolność wielonarządową, odrzucenie przeszczepu i zaburzenia neurologiczne (ośrodkowego układu nerwowego, OUN).

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

Ekspert kliniczny oszacował całkowitą populację osób z toksoplazmozą dającą objawy kliniczne na 140-145 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie w Polsce nie jest dostępna alternatywna refundowana technologia medyczna we wskazaniach wyszczególnionych w zleceniu MZ.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych we wnioskowanych wskazaniach możliwe jest stosowanie:

- W toksoplazmozie wrodzonej (zarówno u matki, jak i dziecka) pirymetaminy z sulfadiazyną wraz z kwasem folinowym. Zawarte m.in w produktach:
 - Fansidar (produkt leczniczy, który od sierpnia 2016 roku nie jest sprowadzany w ramach importu docelowego);
 - Metakelfin (produkt leczniczy sprowadzany w ramach importu docelowego; w związku z faktem, że przedział wiekowy pacjentów, ze wskazaniem toksoplazmoza oczna, obejmuje dzieci od 1 dnia urodzenia, możliwym jest, że produkt leczniczy Metakelfin jest sprowadzany dla dzieci z toksoplazmozą wrodzoną, u których występuje toksoplazmoza oczna).

- W toksoplazmozie ocznej:
 - pirymetaminy z sulfadiazyną;
 - pirymetaminy z sulfadoksyną;
 - trimetoprimu z sulfametoksazolem;
 - klindamycyny (substancja znajduje się w produktach leczniczych dostępnych w Polsce)
 - azytromycyny;
 - pirymetaminy z klindamycyną;
 - pirymetaminy z azytromycyną.
- W toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV:
 - pirymetaminy z sulfadiazyną;
 - pirymetaminy z klindamycyną;
 - pirymetaminy z atowakwonem (nieдоступny w Polsce);
 - pirymetaminy z azytromycyną;
 - pirymetaminy z dapsonem (nieдоступny w Polsce);
 - trimetoprim z sulfametoksazolem.

W ramach analizy, jako technologię alternatywną dla wnioskowanej przyjęto:

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), wskazania zarejestrowane dla leku Sulfadiazin-Heyl obejmują:

- toksoplazmozę wrodzoną;
- toksoplazmozę oczną;
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV.

Wnioskowane wskazania są tożsame ze wskazaniami z ChPL.

Obecnie lek Sulfadiazin-Heyl wskazany jest do stosowania w toksoplazmozie jedynie w terapii skojarzonej z pirymetaminą. Obydwa leki nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Należy zwrócić uwagę, że w ChPL Sulfadiazin-Heyl nie zawarto wystarczających danych, aby jednoznacznie określić dawkowanie leku u dzieci, natomiast zawarto informację, że jest to lek nieodpowiedni dla dzieci poniżej 5 r.ż.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 badania RCT, 2 badania obserwacyjne oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą, które dotyczyły rozpatrywanego problemu zdrowotnego:

- We wskazaniu toksoplazmoza wrodzona:
 - Carellos 2017 (badanie z niższego poziomu wiarygodności) – badanie kohortowe prospektywne, jednoramienne; interwencja: pirymetamina (1mg/kg/dobę a po 6 miesiącach 3 razy w tygodniu) skojarzona z sulfadiazyną (100 mg/mg/kg/dobę); leki były podawane doustnie w postaci roztworu; dodatkowo podawano 7,5 mg kwasu folinowego 3 razy w tygodniu:
 - Okres obserwacji: 1 rok;
 - Liczba pacjentów: 190 dzieci, z czego dla 178 udostępniono dane dotyczące leczenia;
 - Ocena jakości badania: badanie oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Jeden punkt został odjęty, gdyż badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym ośrodku, natomiast drugi punkt został odjęty, gdyż w publikacji nie podano czy pacjenci byli włączani kolejno do badania.
 - Prusa 2015 (badanie dodatkowe, niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego) – badanie kohortowe retrospektywne; wzięto pod uwagę zainfekowane kobiety w ciąży oraz dzieci; interwencja u kobiet w ciąży: do 16 tyg. spiramycyna, po 16 tyg. pirymetamina (50 mg 1 dawka i następnie 25 mg/dobę) w skojarzeniu z sulfadiazyną (1,5 g 1 dawka i następnie 0,75 g/dobę); dodatkowo podawano naprzemiennie kwas foliowy oraz spiramycynę; interwencja u dzieci: pirymetamina 1 mg/kg w skojarzeniu z sulfadiazyną 85 mg/kg i kwasem foliowym naprzemiennie ze spiramycyną, a dodatkowo spiramycyna naprzemiennie z kwasem foliowym;
 - Okres obserwacji: okres ciąży oraz do zakończenia 1 roku życia dziecka;
 - Liczba pacjentów: 1173 ciężarnych kobiet oraz 141 dzieci z wrodzoną toksoplazmozą.
 - Ocena jakości badania: badanie otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek w części skali NOS dotyczącej Doboru pacjentów (4/4) oraz Oceny efektów

stosowania (3/3), natomiast nie otrzymało żadnej gwiazdki (0/2) w części dotyczącej Porównywalności, gdyż w publikacji nie przedstawiono opisu pacjentek stosujących poszczególne terapie: pirymetaminę w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną, inne schematy leczenia oraz pacjentek nieleczonych.

- we wskazaniu toksoplazmoza oczna:
 - Ghavidel 2017 (badanie niespełniające kryterium włączenia w zakresie komparatora) – randomizowane badanie kliniczne, jednostronnie zaślepione, jednoośrodkowe (Iran); interwencja: pirymetamina (100 mg 1 dawka i następnie 50 mg/doba) w skojarzeniu z sulfadiazyną (2g 1 dawka i następnie 500 mg co 6h), dodatkowo: kwas folinowy 5mg/doba; prednizolon 1mg/kg/doba); komparator: azytromycyna (250mg/doba) oraz prednizolon (1mg/kg/doba);
 - Okres leczenia: 6 tyg.; Okres obserwacji: 24 mies.;
 - Liczba pacjentów: 72 (po 36 w obu grupach);
 - Ocena jakości badań: wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego według skali Cochrane Collaboration.
 - Baharivand 2013 (badanie niespełniające kryterium włączenia w zakresie komparatora) – randomizowane badanie kliniczne, jednostronnie zaślepione, przeprowadzone w 2 ośrodkach (Iran); interwencja: klindamycyna (1 mg) w skojarzeniu z deksametazonem (400 µg), pojedyncze podanie dożylne (IVCD); komparator: pirymetamina (75 mg/doba 2 dni a następnie 25 mg/doba) skojarzona z sulfadiazyną (2g/doba 2 dni a następnie 1 g 4 x dziennie) dodatkowo kwas folinowy (5mg/doba) oraz prednizon (50mg/doba od 3 dnia terapii);
 - Okres leczenia: 6 tyg. Okres obserwacji 6 mies.;
 - Liczba oczu: interwencja 32 oraz komparator 34;
 - Ocena jakości badań: wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego według skali Cochrane Collaboration.
- we wskazaniu toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV:
 - Hernandez 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą; cel opracowania: ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii toksoplazmowego zapalenia mózgu u pacjentów zakażonych HIV;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs pirymetamina z klindamycyna (PC):
 - Antinori 1992 – retrospektywne; pacjenci: PS -29/ PC-10;
 - Dannemann 1992 – RCT; pacjenci: PS – 33/PC – 26;
 - Katlama 1996 – RCT; pacjenci: PS – 147/PC – 152;
 - Caumens 1995 – retrospektywne; PS – 24/ PC – 152;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs trimetoprim z sulfametoksazolem (TMP-SMX):
 - Torre 1998 – RCT; pacjenci: PS – 40/TMP-SMX – 37;
 - Kongsangdao 2008 – RCT; pacjenci: PS – 10/TMP-SMX – 10;
 - Arens 2007 – retrospektywne; PS – 18/TMP-SMX – 25;

Ocena jakości przeglądu: Przegląd w skali AMSTAR uzyskał 12 punktów na 16 możliwych do uzyskania. Punktacja została obniżona ze względu na fakt, iż autorzy przeglądu nie załączyli listy odrzuconych publikacji w trakcie analizy pełnych tekstów, w publikacji nie zamieszczono również informacji dotyczącej źródła finansowania badań. Ponadto autorzy analizy nie przeprowadzili dyskusji w zakresie wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki przeglądu.

- Yan 2013 – przegląd systematyczny z metaanalizą; cel opracowania: ustalenie najbardziej efektywnej terapii encefalopatii toksoplazmowej u pacjentów zakażonych HIV;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs pirymetamina z klindamycyną (PC):
 - Antinori 1992 – retrospektywne; pacjenci: PS -29/ PC-10;
 - Dannemann 1992 – RCT; pacjenci: PS – 33/PC – 26;
 - Katlama 1996 – RCT; pacjenci: PS – 147/PC – 152;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs trimetoprim z sulfametoksazolem (TMP-SMX):
 - Torre 1998 – RCT; pacjenci: PS – 40/TMP-SMX – 37;
 - Kongsangdao 2008 – RCT; pacjenci: PS – 10/TMP-SMX – 10;

Ocena jakości przeglądu: przegląd oceniono na 10 z 16 możliwych do uzyskania punktów. Punktację obniżono ze względu na fakt, iż autorzy przeglądu nie załączyli listy odrzuconych publikacji w trakcie analizy pełnych tekstów, w publikacji nie zamieszczono również informacji dotyczącej źródła finansowania badań, autorzy analizy nie przeprowadzili dyskusji w zakresie wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki przeglądu.

- Przegląd systematyczny dodatkowo włączony do analizy bezpieczeństwa:
 - Ben-Harari 2017 – przegląd systematyczny; cel opracowania: Ocena profilu bezpieczeństwa terapii opartych na pirymetaminie dla trzech głównych manifestacji toksoplazmozy: toksoplazmozy OUN, ocznej i wrodzonej; włączono 31 badań (11 dotyczyło toksoplazmozy ocznej, 13 wrodzonej oraz 7 toksoplazmowego zapalenia mózgu).

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

- Dla toksoplazmozy wrodzonej – 1 badanie prospektywne:
 - Foulon 1999 – wieloośrodkowe badanie dotyczące leczenia przeciwprzywrotniakowego kobiet ciężarnych. W badaniu wzięło udział 144 kobiet, z czego 114 było leczonych antybiotykami (82% przyjmowało spiramycynę, 17% pirymetaminę skojarzoną z sulfadiazyną w połączeniu z kwasem foliowym, naprzemiennie ze spiramycyną oraz 1% przyjmował azytromycynę).
- Dla toksoplazmozy ocznej - 3 badania RCT oceniające skuteczność leczenia skojarzonego pirymetaminą i sulfadiazyną:
 - Soheilian 2005 – badanie pojedynczo zaślepienie. Porównano 6 tygodniową terapię pirymetaminą (2 dni 100 mg/dobę, później 25 mg/dobę) i sulfadiazyną (2 dni 2 g/dobę,

a następnie 500 mg co 6 godz.) z leczeniem skojarzonym trimetoprimem (80 mg co 12 godz.) i sulfametoksazolem (400 mg co 12 godz.). Liczba leczonych pacjentów wyniosła odpowiednio 29 i 30 osób.

- Soheilian 2011 - badanie pojedynczo zaślepione. Porównano doustne podanie klindamycyny (1 mg) i deksametazonu (400 µg) (1-3 iniekcje) z 6-tygodniową terapią skojarzoną sulfadiazyną (500 mg co 6 godzin, dawka początkowa 4 g dziennie przez 2 dni), pirymetaminą (25 mg dziennie, dawka początkowa 75 mg dziennie przez 2 dni), kw. folinowym (5 mg dziennie) oraz prednizolonem (1 mg/kg dziennie przez 3 tygodnie zaczynając od 3. dnia terapii). Do każdej z grup włączono po 34 pacjentów.
- Balaskas 2012 - badanie pojedynczo zaślepione. Porównano leczenie skojarzone sulfadiazyną (1 g/ 3 x dziennie dla pacjentów poniżej 65 kg i 1 g/ 4 x dz. dla pacjentów powyżej 65 kg) i pirymetaminą (25 mg/ 2 x dz.) z terapią azytromycyną w dawce 500 mg/dobę. Terapią skojarzoną leczono 9 pacjentów, natomiast azytromycynę przyjmowało 10 pacjentów. Ponadto wszyscy pacjenci przyjmowali prednizolon w dawce 1 mg/ kg/ dobę ze stopniowym zmniejszeniem dawkowania o 5 mg, co 3 dni.
- Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV - 1 przegląd systematyczny:
 - Dedicat 2011 - celem przeglądu było określenie najbardziej skutecznej terapii w toksoplazmozowej encefalopatii (TE) u dorosłych zarażonych HIV. Różne schematy leczenia porównywano w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej i radiologicznej, śmiertelności, zachorowalności i poważnych działań niepożądanych. Ocenianymi interwencjami były terapie skojarzone: pirymetamina + sulfadiazyna (PS), pirymetamina + klindamycyna (PC), trimetoprim + sulfametoksazol (TMP+SMX).

Toksoplazmoza wrodzona

Skuteczność

Carellos 2017

Kliniczne oraz surogatowe punkty końcowe dotyczące skuteczności stosowania analizowanych interwencji u dzieci nie zostały ocenione. Wyniki wykazały jedynie, że u większości dzieci (73,1%) stwierdzono całkowite przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania terapii przeciwpasożytniczej.

Prusa 2015

W badaniu wykazano, że częstość zarażenia płodu przez matkę była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z innymi schematami leczenia oraz braku leczenia – częstość zarażenia płodu (współczynnik transmisji) wyniósł odpowiednio:

- 8,6% (95%CI(6,9;10,4)) w grupie leczonych pirymetaminą podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną;
- 21,4% (95%(13,4;29,3)) w grupie leczonych innymi schematami leczenia, które nie stanowiły zalecanej praktyki klinicznej;
- 50,8 (95%(38,5;63,1)) w grupie braku leczenia.

Ryzyko transmisji pierwotniaka od matki do dziecka w 20. tygodniu ciąży wynosiło 5%, 27% i 48% odpowiednio dla terapii pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną, terapii innymi schematami leczenia oraz braku leczenia. Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (*ang. number needed to treat, NNT*) wyniosła $NNT=2$ w przypadku badanej interwencji oraz $NNT=5$ w przypadku innych schematów leczenia.

Bezpieczeństwo

Carellos 2017

Raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane u 44% dzieci. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej występowała neutropenia – 31% (tym u 7% pacjentów o dużym nasileniu), która w 26% przypadków ustąpiła po zwiększeniu dawki kwasu folinowego. Innymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: trombocytopenia (7,0%) oraz anemia makrocytowa (16,4%).

Prusa 2015

W wynikach badań stwierdzono brak tolerancji terapii pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną stosowaną naprzemiennie ze spiramycyną u 0,5% kobiet ciężarnych.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.

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

Toksoplazmoza oczna

Skuteczność

Ghavidel 2017

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

Baharivand 2013

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

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

Bezpieczeństwo

Ghavidel 2017

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

Baharivand 2013

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

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.

W badaniu Soheilian 2005 u wszystkich pacjentów uzyskano ustąpienie objawów. Ogólny wskaźnik nawrotów po 24 mies. obserwacji wynosił 10,16% (6 pacjentów), nie było istotnych różnic między grupami. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji rozmiaru zmiany siatkówkowo-naczyniówkowej oraz w zakresie poprawy ostrości wzroku. Odnotowane działania niepożądane były podobne w obu grupach i wystąpiły u jednego pacjenta w każdej grupie (wysypka, będąca przyczyną wykluczenia pacjentów z badania).

W badaniu Soheilian 2011 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem średniej procentowej redukcji aktywnej zmiany toksoplazmatycznej w oku po 6 tygodniach terapii, jednakże w obu grupach wykazano znamienne poprawę względem stanu początkowego. Również w przypadku ostrości widzenia nie wykazano znamiennej różnicy między grupami, lecz w obu grupach wskazano na statystycznie istotną poprawę ostrości widzenia względem stanu na początku badania. W ciągu dwóch lat obserwacji w 4 oczach (po 2 w każdej z grup) wystąpił 1 epizod nawrotu choroby. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u dwóch pacjentów w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną (5,6%). W jednym przypadku była to wysypka a w drugim małopłytkowość. W obu przypadkach pacjentów wykluczono z badania. W grupie leczonych dożylnym podaniem klindamycyny i deksametazonu u 3 pacjentów wystąpił krwotok dożylny. Ponadto u 1 pacjenta stwierdzono przemijające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, które odpowiedziało na leczenie farmakologiczne.

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

Toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV

Skuteczność

Hernandez 2016

Metaanaliza włączonych badań nie wykazała różnic istotnych statystycznie dla omawianego porównania.

Brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami odnotowano w zakresie:

- Uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi, chociaż wśród pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone PS jest ono wyższe niż wśród pacjentów przyjmujących PC;
- Wystąpienia odpowiedzi radiologicznej, chociaż jest ono wyższe u pacjentów stosujących PS w porównaniu do pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone PC;
- Wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi w grupie przyjmującej PS i TMP-SMX.

Przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, iż leczenie skojarzone PS wykazuje taką samą skuteczność kliniczną i radiologiczną względem terapii PC i TMP-SMX. Dostępne dowody nie umożliwiają wyboru najbardziej skutecznej technologii stosowanej w leczeniu encefalopatii toksoplazmowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Yan 2013

Metaanaliza włączonych badań wykazała różnice istotne statystycznie dla szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi, która była 1,63 razy wyższa wśród pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone PS, niż w grupie przyjmującej PC; OR = 1,63 (95% CI (1,05; 2,51)) (odds ratio, iloraz szans).

Brak różnicy istotnej statystycznie odnotowano w zakresie całkowitej lub częściowej odpowiedzi w grupie przyjmującej PS i TMP-SMX.

Autorzy przeglądu wskazują, że TMP-SMX stanowi efektywną terapię w pierwotnej profilaktyce toksoplazmowego zapalenia mózgu.

Natomiast brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami odnotowano dla:

- Ryzyka zgonu, jednak u pacjentów stosujących PS było ono niższe w porównaniu do pacjentów przyjmujących PC;
- Szansy zgonu, jednak u pacjentów stosujących PS była ona niższa w porównaniu do pacjentów przyjmujących TMP-SMX;

Bezpieczeństwo

Hernandez 2016

Metaanaliza badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść PS w porównaniu z PC w przypadku zaburzeń wątroby. Ryzyko wystąpienia zaburzeń wątroby było dwukrotnie mniejsze w porównywanej terapii PC. RR = 0,48 (95% CI (0,24; 0,97))

Natomiast brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami wykazano w zakresie: prawdopodobieństwa wystąpienia wysypki u pacjentów leczonych PS i PC oraz PS i TMP-SMX, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (przy czym w grupie przyjmującej PS jest ono niższe niż w grupie przyjmującej PC), konieczności przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (przy czym było ono wyższe w grupie pacjentów leczonych PS w porównaniu do PC). Dla porównania TMP-SMX i PS uzyskano podobne wyniki.

Zgodnie z wnioskami autorów, dostępne dowody nie umożliwiają wyboru najbardziej bezpiecznej technologii stosowanej w leczeniu encefalopatii toksoplazmowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Yan 2013

Metaanaliza włączonych badań wykazała różnice istotne statystycznie na niekorzyść PS porównaniu z PC w zakresie toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii. Szansa wystąpienia toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii jest 3 krotnie wyższa w przypadku stosowania PS niż w PC. OR = 3,08 (95% CI (1,82; 5,24))

Nie uzyskano różnic istotnych statystycznie dla:

- toksyczności ograniczającej możliwość stosowania PS i TMP-SMX, jednak wynik metaanalizy wskazuje trend w kierunku wyższej toksyczności terapii PS.

TMP-SMX stanowi efektywną terapię w pierwotnej profilaktyce toksoplazmowego zapalenia mózgu, jednak jest źle tolerowana. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż terapie najbardziej efektywne są równocześnie związane ze znaczącą toksycznością i brakiem tolerancji. Powyższa metaanaliza ma poważne ograniczenie dotyczące wielkości próby. Niektóre przedziały ufności są zbyt szerokie, aby wysnuć definitywne wnioski.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.

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

Wnioski z przeglądu systematycznego (Ben Harari 2017) włączonego dodatkowo do analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z terapią opartą na pirymetaminie, różnią się w zależności od manifestacji toksoplazmozy. W toksoplazmozie ocznej i toksoplazmozie OUN najczęściej dochodziło do zdarzeń dermatologicznych. Natomiast w toksoplazmozie wrodzonej najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi była supresja szpiku kostnego. Zespół Stevena Johnsona był rzadko raportowany i dotyczył jedynie 3 pacjentów (0,1%). Hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały we wszystkich trzech manifestacjach choroby i zwracają uwagę na konieczność prowadzenia monitorowania morfologii podczas leczenia opartego na pirymetaminie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W ChPL Daraprim podano następujące zdarzenia niepożądane:

- Bardzo często: niedokrwistość, bóle głowy, wymioty, nudności, biegunka, wysypka;
- Często: leukopenia, małopłytkowość, zawroty głowy;
- Niezbyt często: gorączka, zaburzenia pigmentacji skóry;
- Bardzo rzadko: pancytopenia, zwiększenie stężenia fenylalaniny we krwi (obserwowane u noworodków leczonych z powodu wrodzonej toksoplazmozy), zapaść naczyniowa (obserwowana u pacjentów leczonych dawkami większymi niż zalecane), bezsenność (obserwowana u pacjentów leczonych dawkami większymi niż zalecane), depresja, zapalenie płuc z naciekami komórkowymi i eozynofilowymi (obserwowane, gdy pirymetamina była podawana raz w tygodniu w skojarzeniu z sulfadoksyną), zaburzenia rytmu serca, apatia, niepokój, drgawki, kolka, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach lub gardle, zapalenie skóry, hematuria;

Ponadto w ChPL podano informacje, że dobowe dawki terapeutyczne pirymetaminy powodują osłabienie hemopoety u 25 do 50% pacjentów. Prawdopodobieństwo wywołania niedokrwistości, leukopenii i małopłytkowości ulegają zmniejszeniu dzięki równoczesnemu podawaniu folinianu wapnia. Pancytopenia reagująca na foliany była opisywana u pacjentów z prawdopodobnym uprzednim niedoborem folianów. U pacjentów nieprzyjmujących leczenia folianami może dojść do zgonu pacjenta.

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

Do najczęściej zgłaszanych do bazy WHO UMC działań niepożądanych substancji czynnej pirymetmina należały:

- Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (523), w tym głównie: trombocytopenia (178), pancytopenia (132) i neutropenia (89);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (440), w tym głównie: wysypka (108), wysypka plamisto-grudkowa (66), świąd (43);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (153), w tym głównie: gorączka (64), astenia (19) i śmierć (12).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W zakresie badań dotyczących toksoplazmozy wrodzonej brak wysokiej jakości dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej analizowanych technologii medycznych przeprowadzonych w populacji dzieci z toksoplazmozą wrodzoną, bądź w populacji ciężarnych kobiet zakażonych *T. Gondii*. Włączone do analizy badanie Carellos 2017 nie zawiera informacji o skuteczności terapii pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną w populacji pediatrycznej. W badaniu odniesiono się jedynie do bezpieczeństwa terapii, w tym głównie hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Natomiast Badanie Prusa 2015 nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, gdyż stosowano w nim terapię skojarzoną PS naprzemiennie ze spiramycyną (lek refundowany w Polsce m.in. w toksoplazmozie ciężarnych i zapobiegawczo w toksoplazmozie wrodzonej).
- W zakresie toksoplazmozy ocznej zdecydowano się na opisanie porównania z antybiotykami (azytromycyna, klindamycyna) stosowanymi w skojarzeniu z kortykosteroidem, ze względu na nieodnalezienie badań spełniających kryterium włączenia dotyczącego komparatora dla analizowanych technologii.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazin), tabletki á 500 mg we wskazaniach toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV sprowadzany był w ramach importu docelowego w latach 2016-2017. Wydano łącznie 371 zgód, na refundację łącznie 940 sprowadzonych opakowań. Łączna kwota zgód na refundację wyniosła 193 395,60 zł netto (toksoplazmoza wrodzona 84 353,40 zł, toksoplazmoza oczna 56 167,02 zł; toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV 52 875,18 zł).

Na podstawie danych dotyczących kwoty zgód na refundację udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano średni koszt za opakowanie wynoszący 205,74 zł netto.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji produkty lecznicze, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Ograniczenia analizy

- W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to

urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (*sulfadiazin*) w przedmiotowych wskazaniach w latach 2016-2017.

Od początku 2016 roku do końca listopada 2017 roku wydano zgody na import docelowy produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (*sulfadiazin*) dla 229 pacjentów, z czego:

- 131 pacjentów w przedziale wiekowym 0-3 lat we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona,
- 78 pacjentów w przedziale wiekowym 0-40 lat we wskazaniu: toksoplazmoza oczna;
- 20 pacjentów w przedziale wiekowym 20-45 lat we wskazaniu: toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu zakażenia HIV.

Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie (nie przedstawiono danych w podziale na poszczególne lata) sprowadzono łącznie 940 opakowań produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl we wskazaniach:

- toksoplazmoza wrodzona: 410 opakowań;
- toksoplazmoza oczna: 273 opakowań;
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV: 257 opakowań.

Biorąc pod uwagę ww. liczbę leczonych osób w poszczególnych wskazaniach oraz średnią liczbę zrefundowanych opakowań rocznie na pacjenta można oszacować, że roczne koszty refundacji z perspektywy płatnika publicznego będą łącznie wynosiły 99 578,16 zł netto, z czego:

- toksoplazmoza wrodzona – 40 736,52 zł netto;
- toksoplazmoza oczna – 32 095,44 zł netto;
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV – 26 746,20 zł netto.

Ograniczenia analizy

- Produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) jest stosowany wyłącznie w skojarzeniu z produktem leczniczym Daraprim (piremetaminum). Należy, zatem wskazać, że w przypadku terapii skojarzonej u omawianej grupy pacjentów wydatki płatnika będą wyższe, ze względu na ewentualny import i refundacje pirymetaminy. Z obliczeń Agencji wynika, że dla przyjętych założeń, dla terapii skojarzonej wydatki te wynosić mogą rocznie 134 333,86 zł.
- W analizie założono, że liczba pacjentów będzie równa połowie liczby unikalnych nr PESEL, których dotyczyły wnioski w latach 2016-2017 w danym wskazaniu oraz że jeden pacjent będzie zużywał średnią liczbę zrefundowanych opakowań przypadających na pacjenta w danym wskazaniu zaokrągloną do jedności. Niemniej (liczba pacjentów może być niedoszacowana ze względu na fakt, iż dane za rok 2017 nie uwzględniają dwóch miesięcy);

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne wydane przez:

- Zespół Ekspertów 2015, Polska;
- Asociación Colombiana de Infectología (CDG) 2017
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2013
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOCG) 2013
- Centers for Disease Control and Prevention (CDCP) 2009
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) 2017
- Centers for Disease Control and Prevention (CDCP) 2017
- The Korean Society for AIDS (KS AIDS) 2015
- Niemieckie Stowarzyszenie AIDS/ Austriackie Stowarzyszenie AIDS (DAIG/OAG) 2013
- Australasian Society for HIV Medicine Inc (ASHM) 2004

Dla wskazania toksoplazmoza wrodzona odnaleziono 5 rekomendacji (CDG 2017, Zespół Ekspertów 2015, AHRQ 2013, SOCG 2013, CDCP 2009). Zgodnie z nimi u kobiet w ciąży do czasu potwierdzenia zarażenia płodu profilaktycznie należy stosować spiramycynę. Po potwierdzeniu zarażenia płodu toksoplazmozą, u matki stosuje się pirymetaminę z sulfadiazyną i kwasem folinowym. Po porodzie

zaleca się leczenie dzieci pirymetaminą z sulfadiazyną oraz kwasem folinowym (zalecenie nie jest zgodne z ChPL Daraprim, który nie jest wskazany do stosowania u dzieci poniżej 5 r.ż.). Jako alternatywę dla sulfadiazyny w kolumbijskich wytycznych wymieniono klindamycynę, sulfadoksynę lub azytromycynę. Wytyczne wskazują również na możliwość stosowania u dzieci naprzemiennie pirymetaminy ze spiramycyną. Wytyczne wskazują również na możliwość stosowania leku Fansidar (pirymetamina + sulfadoksyna).

Odnaleziono 2 rekomendacje (Zespół Ekspertów 2015, CDCP 2009), w których odnoszono się do leczenia toksoplazmozy ocznej. W polskich wytycznych z 2015 r. wskazano na możliwość stosowania w danym wskazaniu leku Fansidar (pirymetamina + sulfadoksyna). Wytyczne amerykańskie z 2009 r. wskazują, iż terapia trimetoprim + sulfametoksazol jest równie skuteczna co terapia skojarzona pirymetamina + sulfadiazyna. Jako skuteczne w polskich wytycznych wymieniono również klindamycynę i azytromycynę. Niemniej nie wskazano jednoznacznie czy leki te stosowane są w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z pirymetaminą.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w toksoplazmozie u pacjentów zarażonych wirusem HIV (PTN AIDS 2017, CDCP 2009 i 2017, KS AIDS 2015, DAIG/OAG 2013, ASHM 2004). Wytyczne jako terapię z wyboru wskazują na stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną oraz kwasem folinowym (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). Należy zauważyć, iż proponowane w polskich i australijskich wytycznych dawkowanie sulfadiazyny nie jest zgodne z ChPL Sulfadiazin-Heyl (w ChPL maksymalna dawka to 4 g, w wytycznych dawka ta wynosi 6 g). Jako alternatywę dla stosowania sulfadiazyny wymienione zostały: klindamycyna, atowakwon, azytromycyna, dapson, jednak wyłącznie w przypadku nietolerancji sulfadiazyny. Terapię alternatywną dla terapii pirymetaminą z sulfadiazyną stanowią leki skojarzone: trimetoprim-sulfametoksazol (poziom dowodów – B I) oraz sulfadiazyna z atowakwonem (poziom dowodów – B II). Jednakże amerykańskie wytyczne wskazują, iż terapie te mogą być stosowane jedynie u pacjentów z nietolerancją terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną lub klindamycyną. W wytycznych tych wskazano także na możliwość stosowania atowakwonu w monoterapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4425.2017.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), 500 mg, tabletki, we wskazaniach toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV
2. Raport nr OT.4311.2.2017 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.