



Rekomendacja nr 125/2013

z dnia 16 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pyrimethaminum), tabletki a 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV.

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina), tabletki a 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie jest pirymetamina stosowana w skojarzeniu z sulfadiazyną. Skuteczność ta została potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Ekspertki kliniczni poproszeni o opinię także potwierdzają skuteczność leczenia w takiej formie, a jeden wskazuje, że pirymetamina jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych i alternatywnych.

Mając na uwadze powyższe oraz ciężkie konsekwencje niepodjęcia leczenia toksoplazmozy, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Daraprim (pirymetamina) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak 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, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Daraprim tabl. 25 mg wygasło z dniem 2 lipca 2013 r. Firma nie złożyła wniosku przedłużającego ważność pozwolenia.



Problem zdrowotny

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

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, występuje endemicznie na całym świecie. Szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 urodzeń.

Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności oraz intensywności inwazji. U osób immunokompetentnych przebieg jest zwykle bezobjawowy lub skąpoobjawowy (85% przypadków).

Toksoplazmoza może przebiegać w postaci węzłowej (powiększenie węzłów chłonnych najczęściej szyjnych, karkowych i potylicznych do średnicy 3 cm; węzły są tkliwe w ostrym okresie inwazji, potem niebolesne, nie ropieją), postaci ocznej (zapalenie siatkówki i naczyńówki); postaci uogólnionej (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).

Zarażenie płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub tuż przed zapłodnieniem nazywane jest toksoplazmozą wrodzoną i może powodować: samoistne poronienie lub wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), rozwinięcie się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia postaci uogólnionej lub narządowej choroby, odległą reaktywację zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych oraz postać skąpoobjawową lub bezobjawową.

Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I trymestrze ciąży (poronienie, obumarcie płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II trymestrze ciąży (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi).

Nieleczona toksoplazmoza, także gdy zarażenie przebiega bezobjawowo, wykazuje tendencję do wielokrotnych nawrotów, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia jako postać oczna powodująca zapalenie gałki ocznej, trwałe ubytki w polu widzenia, niedowidzenia, ślepotę. Choroba wywołuje istotne i znaczne obniżenie sprawności życiowej i możliwości aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie.

Ciężki przebieg toksoplazmozy nabytej obserwuje się u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym zakażonych HIV. Toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV najczęściej dotyczy Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Nie leczone zakażenie doprowadza do zgonu.

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 farmakologicznie.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej u pacjentów z prawidłową funkcją układu odpornościowego, niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci z wrodzoną postacią zarażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga do 10%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Daraprim zawiera substancję czynną pirymetaminę, której działanie przeciwprzywotniakowe polega na specyficznym hamowaniu aktywności metabolizmu kwasu foliowego w komórkach pierwotniaków (*Plasmodium* i *Toxoplasma*). Pirymetamina kompetencyjnie hamuje reduktazę dihydrofolianową. Jej powinowactwa do enzymu pierwotniaka jest o wiele większe niż do enzymu ludzkiego.

Zarejestrowanymi wskazaniami dla stosowania produktu leczniczego Daraprim są:

- profilaktyka malarii: Daraprim jest wskazany do stosowania w chemioprophylaktyce malarii wywołanej przez wrażliwe szczepy *Plasmodia*. Ponieważ odporność na pirymetaminę rośnie na całym świecie, Daraprim można uznać za odpowiedni do stosowania u osób zamieszkających na terenach, gdzie pirymetamina jest uznawana za skuteczną. Nie powinna być stosowana profilaktycznie przez podróżnych.
- toksoplazmoza: leczenie zwykle nie jest wymagane dla bezobjawowych lub łagodnych zakażeń toksoplazmozą. Daraprim, w połączeniu z sulfonamidami jest skuteczny w leczeniu następujących stanów chorobowych związanych z zakażeniem *Toksoplasma*: toksoplazmozowa encefalopatia (TE) oraz inne stany wynikające z niedoboru immunologicznego u dorosłych zarażonych HIV; infekcje oczne, w których istnieje ryzyko uszkodzenia widzenia; zakażenie płodu w wyniku infekcji u matki podczas ciąży.

Do leczenia toksoplazmozy Daraprim nie powinien być stosowany w monoterapii. Musi być zastosowany w połączeniu z sulfonamidem.

Alternatywne technologie medyczne

Ekspert kliniczny, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, wskazuje, że leczeniem alternatywnym dla zastosowania pirymetaminy w połączeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym jest połączenie pirymetaminy z klindamycyną i kwasem folinowym.

Skuteczność kliniczna

W niniejszym opracowaniu przypomniane zostały dowody naukowe, które odnaleziono w trakcie prac nad oceną produktu leczniczego Sulfadiazin. Wskazywały one na konieczność stosowania łącznego pirymetaminy z sulfadiazyną w leczeniu pacjentów z toksoplazmozą.

Odnaleziono 19 publikacji dotyczących badań klinicznych oraz 3 przeglądy systematyczne The Cochrane Collaboration dotyczące leczenia toksoplazmozy. Do analizy zostały włączone wyniki przeglądu systematycznego Dedicoat 2011 oraz 3 prospektywnych, randomizowanych, opublikowanych w języku angielskim badań klinicznych III fazy (Soheilian 2005, Soheilian 2011, Balaskas 2012), dodatkowo została omówiona publikacja Foulon 1999.

We wszystkich tych publikacjach wskazywano na skuteczność skojarzenia sulfadiazyny z pirymetaminą w leczeniu toksoplazmozy. Ponadto lek ten wskazywany jest jako stosowana terapia także w publikacjach medycznych takich jak Szczeklik 2011.

Celem przeglądu Dedicoat 2011 było określenie najbardziej skutecznej terapii w toksoplazmozowej encefalopatii (TE) u dorosłych zarażonych wirusem HIV. Różne schematy leczenia porównywano w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej i radiologicznej, śmiertelności, zachorowalności i poważnych działań niepożądanych. Oceniano następujące interwencje: pirymetamina + sulfadiazyna (P+S), pirymetamina + klindamycyna (P+C), trimetoprim + sulfametozazole (TMP+SMX). Do przeglądu włączono 3 badania RCT (Dannemann et al. 1992, Katlama et al. 1996 - P+S vs P+C; Torre et al. 1998 - P+S vs TMP+SMX). Autorzy przeglądu wnioskują, że dostępne dowody nie wskazują na istotną statystycznie przewagę któregośkolwiek ze stosowanych schematów leczenia TE (zarówno w kontekście odpowiedzi na leczenie jak i zdarzeń niepożądanych).

W badaniu Soheilian 2005, w którym oceniano skuteczność terapii P+S w porównaniu z TMP+SMX. Objawy aktywnej toksoplazmozy ocznej ustąpiły u wszystkich pacjentów po 6 tygodniach terapii. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średniej redukcji siatkówkowo-naczyniówkowego rozmiaru zmiany (60% vs. 59%, $p=0,75$), ani w poprawie ostrości widzenia po leczeniu pomiędzy dwiema grupami. Ogólny wskaźnik nawrotów po 24 miesiącach obserwacji wynosił 10,16% (6 pacjentów), nie było istotnych różnic między grupami ($p=0,64$). Działania niepożądane były podobne w obu grupach.

W badaniu Sohelilian 2011, oceniającym skuteczność doszklitkowego podania klindamycyny z deksametazonem (IVCD) w porównaniu z klasycznym leczeniem (CT) tj. sulfadiazyną z pirymetaminą plus prednisolon, w obu leczonych grupach odnotowano istotną statystycznie redukcję zmiany po zastosowanym leczeniu (grupa leczonych IVCD $p < 0,001$ i leczonych CT $p = 0,009$). Różnica w średniej procentowej redukcji po 6 tygodniach leczenia nie była istotna statystycznie. W odniesieniu do ostrości widzenia uległa ona poprawie w obu grupach jednak różnica pomiędzy nimi również nie była istotna statystycznie.

Badanie Balaskas 2012, poświęcone porównaniu terapii P+S z terapią azytromycyną, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie głównych punktów końcowych odnoszących się do efektywności leczenia. Terapia azytromycyną była lepiej tolerowana przez pacjentów.

Badanie Faulon 1999 wskazuje, że leczenie przeciwpirotniakowe kobiety ciężarnej z pierwotną toksoplazmozą nie zmniejszało ryzyka zarażenia płodu, ale znamienne ograniczało ryzyko wystąpienia następstw wrodzonej toksoplazmozy, zwłaszcza ciężkich. Ryzyko było tym mniejsze, im wcześniej po stwierdzeniu serokonwersji rozpoczęto leczenie ciężarnej. We wszystkich tych publikacjach wskazywano na skuteczność skojarzenia sulfadiazyny z pirymetaminą w leczeniu toksoplazmozy. Ponadto lek ten wskazywany jest jako stosowana terapia także w publikacjach medycznych takich jak Szczeklik 2011.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Daraprim, działania niepożądane związane z zastosowaniem pirymetaminy to: zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość (bardzo często), leukopenia, małopłytkowość (często), pancytopenia (bardzo rzadko); zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy (bardzo często), zawroty głowy (często), drgawki (bardzo rzadko); zaburzenia układu oddechowego: zapalenie płuc z naciekami komórkowymi i eozynowymi; zaburzenia żołądkowo-jelitowe: wymioty, nudności, biegunka (bardzo często), kolka, owrzodzenie jamy ustnej (bardzo rzadko); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (bardzo często), zaburzenia pigmentacji skóry (niezbyt często), zapalenie skóry (bardzo rzadko); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka (niezbyt często).

Dodatkowo światowe rekomendacje wskazują, że działania niepożądane związane z zastosowaniem pirymetaminy to: wysypka (w tym zespół Stevensa-Johnsona), nudności i wymioty, biegunka (CDC 2009, ASHM 2004). Rekomendacja Centers for Disease Control z 2009 roku wskazuje także, że z uwagi na występowanie neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii, powinno wykonywać się morfologię krwi przynajmniej raz w tygodniu, podczas codziennego przyjmowania pirymetaminy przez dziecko i przynajmniej raz w miesiącu, podczas gdy stosuje się mniejsze dawki leku. Podczas podawania pirymetaminy należy zawsze podawać Leucovorin.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Minister Zdrowia wydał w 2012 r. 272 zgody na sprowadzenie Daraprim z Niemiec i Wielkiej Brytanii, z czego refundacji podlegało 108 z nich, natomiast w 2013 r. wydano 193 zgody na sprowadzenie niniejszego leku z zagranicy, z czego refundacji podlegała 50 zgód. Cena produktu leczniczego Daraprim sprowadzanego/refundowanego w II kwartale 2013 r. zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wahała się od 17,84 do 27,09 PLN netto.

Koszt 6-tygodniowej terapii netto został oszacowany na ok.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych wytycznych klinicznych, które rekomendowały zastosowanie skojarzenia sulfadiazyny i pirymetaminy w różnych postaciach toksoplazmozy: u dzieci, kobiet ciężarnych, pacjentów po przebytych transplantacjach, pacjentów zakażonych wirusem HIV, z zapaleniem mózgu (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada 2013, Canadian Paediatric Society 2013, National Health Service 2011, Centers for Disease Control 2009, The Infectious Diseases Society of America 2008, Australian Society for HIV Medicine 2004, Canadian Consensus on Paediatric 2004).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Daraprim. Odnaleziono informację o finansowaniu leku Daraprim ze środków publicznych w Australii (PBS Generale Schedule 2013) i Nowej Zelandii (PHARMAC 2013 – pełna refundacja).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30.07.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-51/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pyrimethaminum), tabletki a 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV, podtrzymanego pismem z dnia 12.08.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18659-33/AL/13), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i 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.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 195/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-26/2013. Daraprim (pirymetamina) tabl. 25 mg we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.