



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 195/2013 z dnia 16 września 2013 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza,  
toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV.*

**Uzasadnienie**

*Pirymetamina stosowana zawsze z sulfadiazyną w postaci skojarzonego leczenia, jest aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie. Skuteczność schematów terapeutycznych z zastosowaniem Daraprimu jest od lat potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Produkt leczniczy Daraprim powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych i alternatywnych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Daraprim (pyrimethaminum) tabl. 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu.

Mając na uwadze fakt, iż Daraprim (pirymetamina) jest trzecim z kolei lekiem zleconym w powyższym trybie mającym zastosowanie w leczeniu toksoplazmozy, w niniejszym stanowisku wykorzystano informacje z dwóch wcześniejszym opracowań tj.:

1. Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2013. Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg we wskazaniu: toksoplazmoza. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2013. Fansidar (sulfadoxinum + pyrimethaminum) tabl. 0,5 g + 0,025 g we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i narządu wzroku. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.

Szczególnie dotyczy to raportu związanego z oceną produktu leczniczego Sulfadiazin. Jest to sulfonamid, który zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi, wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów powinien być stosowany łącznie z pirymetaminą.



## Problem zdrowotny

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

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 naczyńki); 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)).

Toksoplazmoza wrodzona: zarażenie płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub tuż przed zapłodnieniem i może przebiegać jako: samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu; objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi); postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia; 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).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Daraprim (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, diaminopirymidyny) zawiera substancję czynną pirymetaminę, kod ATC: P01BD01), której działanie przeciwpierwotniakowe polega na specyficznym hamowaniu aktywności metabolizmu kwasu foliowego w komórkach pierwotniaków (*Plasmodium*, *Toksoplazma*). Pirymetamina koncepcyjnie hamuje reduktazę dihydrofolianową. Jej powinowactwo do enzymu pierwotniaka jest o wiele większe niż do enzymu ludzkiego.

Aktualnie produkt leczniczy Daraprim nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej. Lek Daraprim posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w następujących krajach Unii Europejskiej: Belgia, Niemcy, Luksemburg, Holandia, Wielka Brytania.

### Wskazania zarejestrowane:

- 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 zamieszkałych na terenach, gdzie pirymetamina jest uznawana za skuteczną. Nie powinna być stosowana jako profilaktycznie przez podróżnych.

- Toksoplazmoza: leczenie zwykle nie jest wymagane dla bezobjawowych lub łagodnych przypadków toksoplazmozy. Daraprim, w połączeniu z sulfonamidami jest skuteczny w leczeniu następujących stanów chorobowych związanych z zakażeniem *Toksoplazma*: 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.

W leczeniu toksoplazmozy Daraprim nie powinien być stosowany w monoterapii. Musi być zastosowany w połączeniu z sulfonamidem.

## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z uzyskanym stanowiskiem eksperckim leczeniem alternatywnym dla zastosowania pirymetaminy w połączeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym jest połączenie pirymetaminy z klindamycyną i kwasem folinowym.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Dowody naukowe, które odnaleziono w trakcie prac nad oceną produktu leczniczego Sulfadiazin, wskazywały na konieczność stosowania łącznego pirymetaminy z sulfadiazyną w leczeniu pacjentów z toksoplazmozą. W trakcie przeprowadzonego wówczas wyszukiwania odnaleziono 19 publikacji dotyczących badań klinicznych oraz trzy przeglądy systematyczne The Cochrane Collaboration dotyczące leczenia toksoplazmozy.

Wyniki przeglądu systematycznego Dedicoat 2011 oraz 3 prospektywnych, randomizowanych, opublikowanych w języku angielskim badań klinicznych III fazy (Soheilian 2005, Soheilian 2011, Balaskas 2012), a także publikacji Foulon 1999, wskazują 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.

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).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

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

Aktualnie produkt leczniczy Daraprim nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on 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. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe.

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.

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

Nie dotyczy.

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

Siedem rekomendacji klinicznych odnalezionych w trakcie prac nad oceną produktu leczniczego Sulfadiazin wskazuje na konieczność stosowania łącznego pirymetaminy z sulfadiazyną, w szczególności w różnych postaciach toksoplazmozy (u dzieci, kobiet ciężarnych, pacjentów po przebytych transplantacjach, pacjentów zakażonych HIV, z zapaleniem mózgu).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Daraprim; odnaleziono informację o finansowaniu leku Daraprim ze środków publicznych w Australii i Nowej Zelandii.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-26/2013, Daraprim (pirymetamina), tabl. 25 mg we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV, wrzesień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.

#### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **GlaxoSmithKline Export Ltd.**

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GlaxoSmithKline Export Ltd.