



**Rekomendacja nr 100/2022
z dnia 28 listopada 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego: Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia)
we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona,
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu
zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia), we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Uzasadnienie rekomendacji

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) folinian wapnia jest wskazywany jako niezbędny element ochronny podczas terapii cytotoksycznej. Jako koenzym w procesie syntezy kwasów nukleinowych stosowany jest w celu profilaktyki zahamowania funkcji szpiku kostnego podczas leczenia skojarzonego pirymetaminą i sulfadiazyną, stosowanych w terapii toksoplazmozy.

Preferowanym schematem leczenia jest skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny, kwasu folinowego oraz kortykosteroidów, które należy rozpocząć w trzecim dniu leczenia przeciw pasożytniczego (Cortes 2019). Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z wyżej wspomnianym schematem leczenia (pirymetamina, sulfadiazyna), w tym dermatologicznych i pokarmowych lub leukopenii i trombocytopenii, dlatego zaleca się wykonywanie cotygodniowej morfologii krwi przez okres terapii oraz stosowanie kwasu folinowego (Kalogeropoulos 2022). Wskazuje się również na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu folinowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i TE (Conolly 2017). Leukoworyna wymieniana jest jednak w większości opisanych w ramach przeglądu badań jako terapia doraźna i/lub podtrzymująca dodana do schematu leczenia zawierającego pirymetaminę. Natomiast Behbahani 1995 zwraca uwagę na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu folinowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i toksoplazmozą OUN. Leukoworyna wymieniana jest w 6 badaniach opisanych w ramach tego przeglądu.

Mimo niskiej jakości dowodów naukowych, wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów cierpiących na hiperhomocysteinemię sugeruje się rozważenie stosowania kwasu folinowego

w indywidualnych przypadkach. Uzasadnieniem takiego postępowania może być fakt, że kwas folinowy (5-formylo-THF) jest najbardziej stabilną formą zredukowanej witaminy B9 i skuteczniej przekracza barierę krew-mózg niż kwas foliowy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku hiperhomocysteinemii wrodzonej, w prewencji poważnych następstw podwyższonego stężenia homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu. Alfhadhel 2013 w swojej pracy wskazuje, że kwas folinowy powinien być stosowany przy niedoborach enzymów uczestniczących w szlakach metabolicznych związanych z przemianami homocysteiny.

Zarejestrowany w Polsce produkt leczniczy Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia), kaps. twarde, 15 mg nie jest dostępny w obrocie na terenie RP i warto zaznaczyć, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2022 r. folinian wapnia w postaci doustnej nie jest refundowany. Finansowane ze środków publicznych są preparaty przeznaczone do podawania parenteralnego, a ich całkowity koszt jest wyższy niż koszt leku podawanego w postaci doustnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości zasadne jest wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal we wskazaniach toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Calciumfolinat Hexal, folinian wapnia, kapsułki 15 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia. 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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Toksoplazmoza jest chorobą pasożytniczą wywołaną pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. Okres wylegania postaci nabytej wynosi od 2 tygodni do 2 miesięcy (średnio 4 tygodnie). Parazytemia trwa od 1 do 3 tygodni. Ryzyko zarażenia płodu wynosi 17–25% w I trymestrze ciąży, 25–54% w II trymestrze i 60–90% w III trymestrze. Chory nie zaraża kontaktujących się z nim osób.

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

Wymienia się kilka postaci klinicznych, które mogą również współistnieć ze sobą:

- postać węzłowa: najczęstsza u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, dominuje powiększenie węzłów chłonnych, niekiedy dodatkowymi objawami są objawy grypopodobne. W 1/3 przypadków obraz kliniczny przypomina mononukleozę,
- postać oczna: objawiająca się postępującym zapaleniem siatkówki i naczyniówki o różnej dynamice, najczęściej u osób w stanie immunosupresji,
- postać uogólniona: bardzo rzadko występująca u osób immunokompetentnych, najczęściej stwierdzana u pacjentów w stanie immunosupresji, 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: dotyczy zarażenia płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub niedługo przed zapłodnieniem. Przebiega jako samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, objawowe zakażenia płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia, zdarza się również odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpo objawowa lub bezobjawowa. Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I trymestrze ciąży (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II trymestrze ciąży (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi).

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 ~50% ciężarnych). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi toksoplazmozy w latach wynosiła odpowiednio w 2018 r. ok. 5800, w 2021 – ok. 4080.

Natomiast zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP PZH) prezentowanymi w corocznych biuletynach „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” oraz danymi przedstawianymi w dwutygodniowych „Meldunkach o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce”, liczba nowych zachorowań na toksoplazmozę wrodzoną (kod ICD-10: P37.1) w latach 2018-2022 mieściła się w zakresie od 9 do 25 pacjentów. Najwięcej przypadków odnotowano w 2018 i 2022 roku (25 pacjentów), przy czym należy mieć na uwadze, że dane za 2022 rok obejmują wyłącznie okres 01.01-15.09.2022 r. Dodatkowo na podstawie danych NIZP PZH można wskazać, że odsetek hospitalizacji pacjentów z toksoplazmozą wrodzoną dla poszczególnych lat wyniósł od 84,6% do 100,0%. Ponadto w biuletynie NIZP PZH z 2019 roku przedstawiono informację o jednym zgonie pacjenta z powodu toksoplazmozy (kod ICD-10: B58). Dla raportów z pozostałych lat nie przedstawiono danych o zgonach pacjentów.

Hiperhomocysteinemia to stan, w którym stężenie homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu jest podwyższone (>13,9 $\mu\text{mol/l}$). Może występować w postaci wrodzonej lub nabytej. Rozwój nabytej hiperhomocysteinemii związany jest najczęściej z niedoborem witamin z grupy B i/lub folianów (np. niedokrwistość złośliwa, zespół złego wchłaniania witamin). Wrodzona hiperhomocysteinemia, będąca przedmiotem oceny, często prowadzi do poważnego wzrostu całkowitej homocysteiny i wydalania jej z moczem, co skutkuje homocystynurią. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i neurodegeneracyjnych, złamań osteoporotycznych oraz powikłań w czasie ciąży.

Z wiekiem ujawnić się mogą takie zmiany jak: skolioza, kyfoza, osteoporoza, szpotawość kończyn dolnych, zniekształcenia klatki piersiowej, uogólniona wiotkość łącznotkankowa z wtórną hipotonią mięśniową w okresie niemowlęcym, przechodząca w sztywność w okresie wczesnodziecięcym, marfanoidalna sylwetka ciała, podwichnięcie soczewek do dołu (prawie 100% pacjentów przed 8 rokiem życia), krótkowzroczność, zakrzepica, zatorowość, epizody naczyniowo-zatorowe, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, zespół pozapiramidowy – dystonie w przypadku zajęcia jąder podkorowych, choroby psychiatryczne (depresja, pobudzenie, psychozy i inne), czy siność marmurkowa. Obecnie homocystynuria klasyczna podlega przesiewowym badaniom noworodkowym.

Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów z rozpoznaniem hiperhomocysteinemii wrodzonej wyniosła odpowiednio w 2018 r. ok. 350, w 2021 r. - ok. 360.

Z kolei, zgodnie z danymi NFZ, w ramach programu lekowego B.21 obejmującego leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii, obejmujących leczenie niedoborów enzymatycznych: betasyntazy cystationiny (CBS), reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) oraz niektórych zaburzeń metabolizmu kofaktora kobalaminy (cbl C, D, E, F, G) w Polsce w latach 2017-2020 leczonych było od 15 do 22 pacjentów rocznie. Natomiast oszacowanie populacji dokonane przez eksperta klinicznego wskazuje, że w Polsce ok. 30 pacjentów cierpi na genetycznie uwarunkowane wrodzone wady metabolizmu metioniny i homocysteiny.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinię eksperta, alternatywnymi technologiami medycznymi dla produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) we wskazaniu:

- toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV (wsparcie leczenia) - mogą być inne produkty lecznicze sprowadzane w trybie importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego w postaci parenteralnej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski).
- hiperhomocysteinemia - mogą być interwencje stosowane obok kwasu folinowego w leczeniu poszczególnych zaburzeń prowadzących do wystąpienia hiperhomocysteinemii (tj. L-metionina, kwas foliowy lub 5-CH₃THF) oraz inne produkty lecznicze sprowadzane w trybie importu docelowego zawierające folinian wapnia w postaci doustnej oraz preparaty kwasu folinowego w postaci domięśniowej (preparaty dostępne w obrocie na terytorium Polski).

Opis wnioskowanego świadczenia

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4-hydroksyfoliowego. Jest aktywnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem w procesie syntezy kwasów nukleinowych podczas terapii cytotoksycznej, negatywnie oddziałującej na funkcje szpiku kostnego. Wg ChPL wskazania rejestracyjne obejmują:

- Zapobieganie objawom zatrucia (średnimi) wysokimi dawkami metotreksatu lub uporczywie wysokim stężeniem metotreksatu w surowicy (również podczas stosowania małej dawki metotreksatu),
- Leczenie objawów zatrucia po leczeniu metotreksatem, które można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego,
- Leczenie stanów niedoboru kwasu foliowego różnego pochodzenia, którym nie można zaradzić dietą

Na podstawie rejestru produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej URPL można wskazać, że w Polsce zarejestrowany jest produkt leczniczy Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia), kaps. twarde, 15 mg, lecz nie jest on dostępny w obrocie. Ponadto, zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2022 r. folinian wapnia w postaci doustnej nie jest refundowany, a finansowane ze środków publicznych są preparaty przeznaczone do podawania parenteralnego.

Produkt leczniczy Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) docelowo byłby sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977) tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu,

na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

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.

Należy zaznaczyć, iż w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia w leczeniu toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV oraz hiperhomocysteinemii, tj. w populacji pacjentów zgodnych z ocenianym wskazaniem.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć przeglądów systematycznych, w których oceniano zastosowanie folinianu wapnia w leczeniu różnych postaci toksoplazmozy oraz wrodzonych wad metabolizmu, wskazujące na powszechne użycie folinianu w omawianych jednostkach chorobowych:

- Kalogeropoulos 2022 - przegląd systematyczny, którego celem było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat cech klinicznych, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w toksoplazmozie ocznej, w szczególności w postnatalnej postaci choroby,
- Cortes 2019 - przegląd systematyczny, którego celem było omówienie dostępnych informacji na temat skuteczności terapii przeciw toksoplazmozie ocznej oraz przedstawienie klinicystom praktycznego podejścia do tej jednostki chorobowej,
- Conolly 2017 - przegląd systematyczny, którego celem było dokonanie oceny wskaźnika nawrotów związanych z terapią podtrzymującą opartą na pirymetaminie (tj. profilaktyka wtórna) u pacjentów z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub AIDS leczonych przed i po powszechnym stosowaniu wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej,
- Alfadhel 2013 – przegląd systematyczny, którego celem było zidentyfikowanie kluczowych materiałów opublikowanych w języku angielskim w odniesieniu do dawek leków stosowanych w przypadku określonych wrodzonych wad metabolizmu,
- Behbahani 1995 - przegląd systematyczny, którego celem było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat profilaktyki i leczenia toksoplazmozy związanej z AIDS. W odnalezionych pracach wtórnych brak jest informacji o skuteczności i bezpieczeństwie dołączenia folinianu wapnia do stosowanych schematów leczenia.

W celu uzupełnienia oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania folinianu wapnia w leczeniu różnych postaci toksoplazmozy oraz hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych uwzględniono także wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne:

- Harpey 1981 – opis przypadku pacjenta pediatrycznego z homocystynurią spowodowaną niedoborem reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu: reagującego na leczenia metioniną, kwasem folinowym, pirydoksyną i witaminą B12,

- Bartholomew 1988 – opis dwóch przypadków, którego celem była ocena stosowania hydroksykobalaminy oraz oceny potencjalnej wartości terapii wspomagającej z L-karnityną, betainą i kwasem foliowym w przebiegu kwasicy metylomalonowej i homocystynurii,
- Van Delden 1996 - retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające wpływ kwasu foliowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu,
- Leport 1998 - retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności połączenia pirymetaminy i sulfadiazyny oraz przydatności długoterminowej terapii podtrzymującej w zapobieganiu nawrotom toksoplazmozy w przebiegu AIDS,
- Tallur 2005 - opis serii dwóch przypadków - indukowane folianem odwrócenia leukoencefalopatii i pogorszenia sprawności intelektualnej w przebiegu niedoboru reduktazy metylenotetrahydrofolianowej,
- Schiff 2011 – opis serii pięciu przypadków, historia pacjentów z nieleczonymi lub późno leczonymi zaburzeniami remetylacji,
- Fischer 2014 - retrospektywne, wielośrodkowe badanie oceniające kliniczne, biochemiczne i genetyczne wyniki badań 88 pacjentów z defektem metabolizmu kobalaminy,
- Lossos 2014 – opis czterech przypadków, z poważnym niedoborem reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – wpływ na potencjalnie uleczalną przyczynę dziedzicznej paraplegii spastycznej u dorosłych,
- Burda 2015 – opis czterech przypadków, charakterystyka i przegląd niedoboru MTHFD i odpowiedź na leczenie kwasem foliowym i foliowym,
- Knowles 2016 - opis trzech pacjentów z ciężkim niedoborem MTHFR, u których podanie kwasu foliowego oraz folianu wapnia okazało się nieskuteczne w podniesieniu poziomu 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym (skuteczne było leczenie za pomocą mefolianu wapnia).

W niniejszej rekomendacji przedstawiono główne wnioski w ww. badań. Szczegółowe wyniki przedstawiono w opracowaniu analitycznym.

Skuteczność kliniczna

Badania wtórne

Behbahani 1995

Praca przeglądowa na podstawie 6 badań; 2 retrospektywnych, 2 prospektywnych, 1 badania RCT, 1 badania otwartego wielośrodkowego, w których przedstawiono badanie odpowiedzi na leczenie pirymetaminą i sulfadiazyną lub pirymetaminą i klindamycyną pacjentów z rozpoznanymi AIDS i toksoplazmozą OUN. Autorzy wskazali na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i toksoplazmozą OUN.

Alfadhel 2013

Przegląd systematyczny nt. farmakoterapii wrodzonych wad metabolizmu. Autorzy wnioskuje, że dawkę kwasu foliowego należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta, aby osiągnąć prawidłowy dla określonego wieku pacjenta poziom folianu w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Conolly 2017

Do analizy włączono 26 badań z 1596 pacjentami. Uwzględniono jednoramienne badania kohortowe oraz badania retrospektywne i randomizowane. Wykazano brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego (leukoworyny) u pacjentów z AIDS i TE. Leukoworyna wymieniana jest w większości opisanych badań jako terapia doraźna i/lub podtrzymująca dodana do schematu leczenia zawierającego pirymetaminę. W przeglądzie zwrócono uwagę dodatkowo na wytyczne National Institutes of Health (NIH) zalecające stosowanie pirymetaminy, sulfadiazyny

i leukoworyny w początkowym leczeniu TE u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Wspomniano, że leukoworynę dodaje się do schematu pirymetaminy i sulfadiazyny w celu zmniejszenia potencjalnych działań niepożądanych związanych z metabolizmem kwasu foliowego.

Cortes 2019

Przegląd systematyczny, w którym omówiono dostępną informację na temat skuteczności terapii przeciw toksoplazmozie ocznej. Wzięto pod uwagę 12 badań RCT, które dotyczyły aktywnych zmian w siatkówce. Autorzy wnioskują, że leczenie co najmniej dwoma lekami i kortykosteroidami należy zaproponować pacjentom z aktywnym toksoplazmatycznym zapaleniem naczyńki i siatkówki oka. Kobiety ciężarne z potwierdzonym ostrym zakażeniem T. gondii i towarzyszącym ostrym zapaleniem siatkówki powinny być leczone w kierunku zmian ocznych i zapobiegania pionowej transmisji. Kobiety będące w ciąży z przewlekłą toksoplazmozą nabytą przed ciążą i towarzyszącym zapaleniem siatkówki w wyniku reaktywacji powinny być leczone w kierunku zapalenia siatkówki i monitorowane pod kątem transmisji pionowej.

Kalogeropoulos 2022

Przegląd systematyczny podsumowujący aktualną wiedzę na temat diagnostyki i postępowania terapeutycznego w toksoplazmozie ocznej, w szczególności w postnatalnej postaci choroby. Autorzy konkludują, że ostatnie postępy w diagnostyce i podejściu terapeutycznym przyczyniły się do zapobiegania lub ograniczenia utraty wzroku u pacjentów chorujących na toksoplazmozę oczną oraz że stosowanie doustnej pirymetaminy, sulfadiazyny (lub TMP-SMX) i kortykosteroidów pozostają obecnie podstawową terapią. Wskazują, że należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem (w tym dermatologicznych i pokarmowych działań niepożądanych lub leukopenii i trombocytopenii), dlatego zaleca się wykonywanie morfologii krwi co tydzień przez okres terapii oraz stosowanie kwasu folinowego. Po całkowitym ustąpieniu zmian chorobowych pacjent rozpoczyna profilaktykę wtórną, stosując sulfadiazynę, pirymetaminę i kwas folinowy lub klindamycynę, pirymetaminę i kwas folinowy. U kobiet w ciąży zaleca się stosowanie kwasu folinowego, w przypadkach wyboru leczenia pirymetaminą.

Badania pierwotne, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia różnych postaci toksoplazmozy oraz hiperhomocysteinemii:

Istotne wyniki badań pierwotnych, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia różnych postaci toksoplazmozy, opierają się w głównej mierze na danych zebranych w retrospektywnym badaniu oceniającym wpływ kwasu folinowego na wynik leczenia ostrego toksoplazmatycznego zapalenia mózgu (TE) (Van Delden 1996).

Zgodnie z wynikami badania Van Delden 1996 w grupie pacjentów z ww. rozpoznaniem, którzy nie otrzymywali kwasu folinowego zmarło 4 z 12 pacjentów, w porównaniu z 2 ze 118, w grupie pacjentów, którzy otrzymywali kwas folinowy (Różnica między grupami była istotna statystycznie, RR zgonu związane z brakiem stosowania kwasu folinowego: 19,7; 95%CI: 4,0-96,5; P <0,001). Całkowita odpowiedź na terapię była istotnie związana z przepisaniem kwasu folinowego (80 z 118 pacjentów vs. 3 z 12; RR całkowitej odpowiedzi na kwas folinowy: 2,7; 95%CI: 1,0-7,1; P= 0,008). Zmiana na mniej skuteczne terapie i zmniejszenie dawki z powodu toksyczności były rzadsze w grupie otrzymującej kwas folinowy (8 z 118 vs. 5 z 12; RR:6,1; 95%CI: 2,4-15,8; P = 0,002).

Wyniki pozostałych badań, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych wskazują, iż pacjenci cierpiący na wzrost stężenia homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu leczeni są zazwyczaj politerapią i trudno określić wpływ folinianu wapnia na postęp choroby. Wyniki leczenia nie są jednoznaczne, co podkreślono także w wytycznych EHOD 2017, gdzie wskazano, że: na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych nie wykluczono korzystanego lub szkodliwego wpływu kwasu folinowego jako terapii wspomagającej przy niedoborze MTHFR lub zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą.

Bezpieczeństwo

Badania pierwotne- opisy przypadków

Van Delden 1996

Sześciu pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia TE z powodu progresji choroby. 4 z 12 pacjentów, którzy nie otrzymywali kwasu folinowego zmarło, w porównaniu z 2 ze 118, którzy otrzymywali kwas folinowy (RR zgonu związane z brakiem kwasu folinowego: 19,7; 95%CI: 4,0-96,5; P <0,001).

Schiff 2011

Pacjent 1: Pacjent miał poważne szczałkowe zaburzenia neurologiczne.

Pacjent 2: zmarł kilka dni później pomimo leczenia hydroksykobalaminą, betainą oraz kwasem folinowym i metioniną.

Pacjent 3: Obraz kliniczny pozostał niezmieniony pomimo różnych interwencji terapeutycznych (w tym kwas folinowy 20-40 mg/dzień), które normalizowały poziomy tHCy w osoczu oraz poziomy metioniny w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Podczas ostatniej obserwacji pacjent miał ciężkie zaburzenia neuropoznawcze z małowłókiem i MRI mózgu, świadczące o demielinizacji i atrofii mózdzku.

Pacjent 4: Podczas ostatniej obserwacji pacjent miał 28 miesięcy, a jego wyniki badań, rozwój psychomotoryczny i wyniki MRI mózgu były prawidłowe, między 5 i 28 miesiącem podawano kwas folinowy w dawce 5 mg/dzień.

Pacjent 5: pacjent z niskim stężeniem metioniny w osoczu (3 μ M), wysokim tHCy w osoczu (155 μ M) i brakiem wydalania MMA z moczem. Dziecko było leczone kwasem folinowym (10 mg/dzień), betainą w czterech dawkach podzielonych (1 g/dzień), metioniną (25 mg/dzień), i witaminą B6 (50 mg/dzień) doustnie oraz OHcbl (1 mg/dzień) i.m. Podczas ostatniej obserwacji dziecko miało 16 miesięcy, badanie kliniczne i rozwój psychomotoryczny były prawidłowe. Jednak badanie MRI mózgu wykazało utrzymujące się łagodne nieprawidłowości istoty białej i umiarkowane powiększenie komór mózgu.

Fischer 2014

W przytoczonym badaniu retrospektywnym, obejmującym 88 pacjentów u których rozpoznano wrodzone defekty metabolizmu kobalaminy pomiędzy rokiem 1987 a 2005, opisano pozajelitowe leczenie hydroksykobalaminą, betainą, kwasem folinowym/folinowym i karnityną, co spowodowało poprawę nieprawidłowości biochemicznych, objawów nieneurologicznych i śmiertelności. Leczenie nie przyniosło poprawy w odniesieniu do zmian neurologicznych i okulistycznych, będących następstwem ww. rozpoznania.

Burda 2015

Pomimo normalizacji wartości metioniny i homocysteiny, elektroretinogram wykazano obustronne zmiany spowodowane postępującą makulopatią z atrofią siatkówki, które pogarszały się z biegiem lat i nie reagowały na leczenie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie i skuteczności

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) do możliwych działań niepożądanych należy zaliczyć reakcje alergiczne obejmujące reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne (w tym wstrząs) i pokrzywkę, bezsenność, pobudzenie i depresję po podaniu dużych dawek, zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę, drgawki i (lub) omdlenie. Istnieją również doniesienia o występowaniu napadów drgawkowych na skutek stosowania dużych dawek folinianu wapnia u pacjentów bez rozpoznanej

padaczki. Ponadto, wystąpić mogą zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielania się naskórka (TEN). Mogą wystąpić także hematologiczne działania niepożądane, takie jak leukopenia i małopłytkowość.

Informacje na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu folinianu wapnia.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości badań dotyczących wnioskowanej technologii.

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 175 926 zł (3 x 58 642 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.

Roczne zużycie i koszt folianu wapnia na leczenie jednego pacjenta określono na podstawie dawkowania przedstawionego w wytycznych klinicznych. Uwzględniając wytyczne dotyczące dawkowania, roczny koszt płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawia się następująco:

- Toksoplazmoza oczna: 420 PLN,
- Toksoplazmoza wrodzona: 1560 PLN,
- Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV: 5 478,75 PLN,
- Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami, mającymi charakter defektów metabolicznych: 2 275 PLN.

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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

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 ramach określenia wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce refundacji folinianu wapnia w populacji określonej we wniosku przeprowadzono oszacowanie uwzględniając: koszt substancji czynnej, ilość zużywanego leku oraz wielkość populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 126,7 tys. PLN, a w scenariusz max. 240,1 tys. PLN. Pod uwagę wzięto wyłącznie koszt folinianu wapnia oraz w przypadku podania parenteralnego, koszt podania leku. Jako źródło kosztu uwzględniono informację o cenie leku przedstawioną w Zleceniu MZ; informację z bazy EURPID oraz informację o kosztach ponoszonych przez NFZ na refundację postaci parenteralnych leku. Wielkość populacji w określonych wskazaniach zawartych w Zleceniu MZ oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ i NIZP PZH. W przypadku wątpliwości dot. wielkości populacji uwzględniono dwa źródła danych. Roczne zużycie folianu wapnia na jednego pacjenta określono na podstawie dawkowania przedstawionego w wytycznych klinicznych. Założono, że folinian wapnia będzie stosowany jako leczenie z wyboru w skojarzeniu z pirymetaminą i sulfadiazyną. Dodatkowo określono liczbę podań parenteralnych leku w ciągu roku dla poszczególnych wskazań na podstawie dawkowania określonego w wytycznych klinicznych. Dla toksoplazmozy ocznej 42 podania [6 tyg.*7 dni]; dla toksoplazmozy wrodzonej założono, że podanie leku nie będzie stanowić dodatkowego kosztu ze względu na wysoki odsetek hospitalizacji tych pacjentów wskazywany w danych NIZP-PZH; dla toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV przyjęto 323 podania reprezentujące dni leczenia podtrzymującego (założono, że podczas leczenia pierwotnego pacjent podlega hospitalizacji); dla hiperhomocysteinemii przyjęto 130 podań [2,5 podania na tydz.*52 tyg.] zgodnie z dawkowaniem określonym w wytycznych EHOD 2017. Przyjęto, że oprócz toksoplazmozy wrodzonej (populacja noworodków), leczeniu będą poddawani pacjenci dorośli. Scenariusz minimalny (min.) odpowiada najmniejszej liczbie pacjentów przyjętych dla poszczególnych wskazań. Scenariusz maksymalny (max.) odpowiada największej liczbie pacjentów przyjętych dla poszczególnych wskazań.

W przypadku uwzględnienia ceny folinianu wapnia na podstawie średniego kosztu leku z bazy EURIPID (na podstawie danych z dnia 07.10.2022 r.) koszt ponoszony na finansowanie folinianu wapnia w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. ██████████, a w scenariuszu max ██████████

Natomiast koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie folinianu wapnia w postaci parenteralnej wyniesie w ciągu jednego roku w scenariuszu min. 628,9 tys. PLN, a w scenariuszu max. 906,5 tys. PLN.

Całkowity koszt leku podawanego parenteralnie jest wyższy niż koszt leku podawanego w postaci doustnej biorąc pod uwagę koszty podania leku.

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

Toksoplazmoza

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania: w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania toksoplazmozy ocznej: Grupa Ekspertów 2019 (Francja) i UpToDate 2022 (Garweg), toksoplazmozy wrodzonej: Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022 i UpToDate 2022 (Guerina) oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV (PTN AIDS 2022, CDCP 2022, EACS 2021 i UpToDate 2022 (Gandhi)).

W analizowanych wskazaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV leczeniem z wyboru było skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego w postaci doustnej. Jedynym wyjątkiem są wytyczne UpToDate 2022 – Garwego dotyczące leczenia toksoplazmozy ocznej, które sugerują stosowanie skojarzenia TMP-SMX (trimetoprimusulfametoksazolu) jako leczenie pierwszej linii, które według ograniczonych dowodów naukowych posiada porównywalną skuteczność i podczas którego rzadziej występują działania niepożądane. W polskich wytycznych PTN AIDS 2022 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej.

Hiperhomocysteinemia

W odniesieniu do ww. wskazania odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne, łącznie trzy dokumenty, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w leczeniu hiperhomocysteinemii: EHOD 2017, BSH 2014 i UpToDate 2022 (Rosenson).

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do hiperhomocysteinemii podkreślono, że choroba ta powszechna jest przy niedoborze witaminy B12 lub kwasu foliowego, dlatego najczęstszym schematem zalecanym w wytycznych jest korygowanie niedoborów żywieniowych witaminą B12 i kwasem folinowym. Dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe

produkty mleczne oraz uboga w tłuszcze nasycone oraz dieta ogólnie niskotłuszczowa może obniżyć poziom homocysteiny w surowicy.

Lekiem o udowodnionym działaniu klinicznym wymienianym w wytycznych BSH 2014 oraz EHOD 2017 jest betaina, którą można dodać do suplementacji witaminą B12. W wytycznych EHOD 2017 sugeruje się rozważenie dodatkowej suplementacji dojelitowej kwasem folinowym lub L-metioniną w indywidualnych przypadkach. Odnosząc się do kwasu folinowego, w wytycznych EHOD 2017 podkreślono, że kwas folinowy jest najbardziej stabilną formą zredukowanej witaminy B i skuteczniej przekracza barierę krew-mózg niż kwas foliowy. Na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych nie wykluczono korzystnego lub szkodliwego wpływu kwasu folinowego jako terapii wspomagającej przy niedoborze MTHFR lub zaburzeniach remetylacji związanych z kobalaminą. Połączenie kwasu foliowego i folinowego wiązało się z korzystnym wynikiem w badaniach, jednak wykazano, że kwas foliowy może nasilać niedobór tetrahydrofuranu w mózgu i dlatego sugerowano, aby unikać kwasu foliowego i stosować kwas folinowy lub 5-metylo-tetrahydrofolian. Dawki dobowe kwasu folinowego wynosiły od 5 do 30 mg, podzielone na 2-3 podania/tydzień, jednak nie ma zgody co do najskuteczniejszej dawki kwasu folinowego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 14.09.2022 (znak pisma: PLD.45340.2299.2022.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2022 z dnia 31 października 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2022 z dnia 31 października 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) we wskazaniach: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia
2. Raport nr OT.4211.17.2022 dotyczący produktu leczniczego: Calciumfolinat Hexal (folinian wapnia) we wskazaniu: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia, data ukończenia: 27.10.2022.