



Rekomendacja nr 33/2021

z dnia 24 marca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny Daraprim (pirymetamina)

**we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu
zakażenia HIV**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych względem rekomendacji nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność kliniczną we wskazaniu toksoplazmoza oczna. W badaniu Kartasmita 2017 wykazano, że stosowanie schematu trójlekowego zawierającego pirymetaminę dało po trzech tygodniach obserwacji efekt w postaci redukcji wielkości zmian w obrębie siatkówki nie gorsze niż stosowanie terapii czterolekowej (bez pirymetaminy). W przeglądzie systematycznym Zhang 2018 porównano terapię pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną z podawaniem klindamycyny, azytromycyny lub skojarzenia trimetoprim-sulfametoksazol i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych takich jak redukcja zapalenia ciała szklistego, poprawa ostrości widzenia, redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą.



Pod uwagę wzięto także odnalezione aktualizacje wytycznych klinicznych, które nie uległy zmianie w zakresie postępowania zarówno przy toksoplazmozie wrodzonej, jak i toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego 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. 2020 r. poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Toksoplazmoza (łac. *toxoplasmosis*, ang. *toxoplasmosis*) jest pasożytniczą chorobą ludzi i innych zwierząt spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. Jest to bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Rozwój płciowy pasożyta odbywa się w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego lub innych kotowatych, a rozwój bezpłciowy – w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, dzielące się powoli postaci pierwotniaka, utrzymujące się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Do zarażenia człowieka 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 tychozoidów od matki do płodu przez łożysko podczas ciąży (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego); przypadkowy kontakt z tychozoidami (rzadko przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne). Kontakt z chorym nie powoduje zarażenia.

Zgodnie z danymi dostępnymi na stronie PZH (Zakład Epidemiologii NIZP-PZH), zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce wynosiła w 2015 r. 4,06/100 000 mieszkańców, natomiast w 2016 r. 5,42/100 000 mieszkańców.

U około 80% dzieci z wrodzoną toksoplazmozą w przyszłości rozwija się zapalenie siatkówki. W publikacji Borkowski 2001 wskazano, iż według niektórych doniesień zajęcie narządu wzroku w toksoplazmozie wtórnej może dotyczyć 0,3% – 20% osób (badania dotyczące południowej Brazylii i wyspy Victorii w Brytyjskiej Columbii w Kanadzie). Wpływ na różnice może mieć metodologia przeprowadzonych badań, profil genetyczny matek oraz różna dystrybucja szczepów pasożyta.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej, gdy układ odpornościowy pacjenta funkcjonuje prawidłowo. Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością powoduje niewydolność wielonarządową, odrzucenie przeszczepu i zaburzenia neurologiczne. W wyniku toksoplazmozy ocznej może dojść do zapalenia gałki ocznej, trwałych ubytków w polu widzenia, niedowidzenia i ślepoty. 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 naczyńki. 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.

Alternatywna technologia medyczna

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

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi alternatywą dla stosowania pirymetaminy w skojarzeniu z innymi substancjami może być stosowanie:

- toksoplazmoza wrodzona: brak technologii alternatywnej;
- toksoplazmoza oczna: trimetoprim z sulfametoksazolem, klindamycyna, azytromycyna;
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV: trimetoprim-sulfametoksazol, atowakwon + sulfadiazyna oraz atowakwon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Działanie przeciw pasożytnicze pirymetaminy wynika z jej specyficznej aktywności wobec metabolizmu kwasu foliowego u pasożytów *Plasmodium* i *Toxoplasma*. Pirymetamina hamuje enzym reduktazy kwasu dihydrofoliowego z powinowactwem znacznie większym w przypadku enzymu pierwotniaka niż enzymu ludzkiego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Daraprim jest zarejestrowany we wskazaniach: toksoplazmoza, w tym zakażenia oczu, potwierdzone zakażenie płodu będące wynikiem zakażenia matki podczas ciąży i toksoplazmoza u pacjentów z niedoborem odporności (leczenie toksoplazmozy lekiem Daraprim zawsze musi być stosowane w skojarzeniu z lekiem synergicznym np.: sulfadiazyną).

Wskazania wnioskowane nie zawierają się w pełni we wskazaniach zarejestrowanych. Wniosek obejmuje także dzieci z toksoplazmozą wrodzoną, zaś wskazania podane w ChPL obejmują jedynie potwierdzone zakażenie płodu będące wynikiem zakażenia matki podczas ciąży. W ChPL Daraprim nie przedstawiono danych, które umożliwią jednoznaczne dawkowanie leku u dzieci. Jednocześnie wskazano, że jest to lek nieodpowiedni dla dzieci poniżej 5 roku życia oraz z niedoborem odporności.

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 została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych względem rekomendacji nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Do analizy włączono następujące badania oceniające skuteczność kliniczną:

- toksoplazmoza oczna
 - Kartasasmita 2017 – RCT porównujące terapię trójlekową (pirymetamina + sulfadiazyna + metylprednizolon; n = 14) z terapią czterolekową (trimetoprim

+ sulfametoksazol + klindamycyna + kortykosteroid doustny; n = 14) stosowaną w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym zapaleniem naczyńki i siatkówki lub z nawrotem z nową zmianą w nowej lokacji. Okres obserwacji wyniósł 3 tygodnie. Punktem końcowym była ocena zmniejszenia wielkości zmiany w siatkówce po 1 i 3 tyg. leczenia względem wielkości przed rozpoczęciem leczenia.

- Zhang 2018 – przegląd systematyczny 10 RCT z metaanalizą sieciową porównujący interwencje takie jak: azytromycyna, klindamycyna, trimetoprim + sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna oraz placebo. Przegląd obejmował 748 immunokompetentnych pacjentów z toksoplazmozą oczną. Punktami końcowymi była poprawa lub zmiana ostrości wzroku względem wartości wyjściowej, liczba osób z nawracającym zapaleniem siatkówki, liczba osób zgłaszających zapalenie ciała szklanego oraz z zakresu bezpieczeństwa.
- toksoplazmoza wrodzona – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku,
- toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku.

Skuteczność

Kartasasmita 2017

W grupie otrzymującej terapię trzylekową, w której skład wchodziła m.in. pirymetamina, po trzech tygodniach terapii odnotowano średnią redukcję wielkości zmian względem wartości przed rozpoczęciem leczenia na poziomie 52,5% (mediana 54,0%). W grupie otrzymującej terapię czterolekową, tj. bez pirymetaminy, zmiana ta wyniosła średnio 57,5% (mediana 70,9%). Różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,720$).

Dla wcześniejszego punktu czasowego, tj. po jednym tygodniu obserwacji, odnotowano istotną statystycznie różnicę dla redukcji wielkości zmiany na niekorzyść stosowania terapii trzylekowej (tj. z pirymetaminą) (średnia: 19,8% vs 71,7%; mediana 23,5% vs 87,9%; $p = 0,001$).

Zhang 2018

W przeglądzie systematycznym poddano analizie 7 RCT porównujących terapię konwencjonalną (pirymetamina z sulfadiazyną (P-S) i kortykosteroidami) względem podawania klindamycyny, azytromycyny lub skojarzenia trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania stosowania schematu P-S względem wymienionych wyżej komparatorów dla następujących punktów końcowych: redukcja zapalenia ciała szklanego, poprawa ostrości widzenia, redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą.

Bezpieczeństwo

Kartasasmita 2017

W badaniu Kartasasmita 2017 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Zhang 2018

Stosowanie P-S wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do azytromycyny (OR 1,40 [95%CI: 0,32; 7,87]), klindamycyny (OR 0,60 [95%CI: 0,09; 3,02]) oraz TMP-SMX (OR 0,50 [95%CI: 0,08; 2,82]).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Daraprim należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: anemia; zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy; zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci: wymioty, nudności, biegunka; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka.

Ograniczenia analizy klinicznej

- W badaniu Zhang 2018 autorzy wskazali jego ograniczenia, takie jak: mała liczba badań, które spełniły kryteria włączenia; badania nie zawierały opisu historii leczenia toksoplazmozy ocznej u włączonych pacjentów; definicja odpowiedzi klinicznej w badaniach nie była spójna, co może wpływać na ocenę w zakresie ostrości wzroku oraz nawrotów toksoplazmozy ocznej.

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 155 514 zł/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia koszt jednego opakowania (30 tabletek) produktu leczniczego Daraprim wynosi 120,00 zł netto.

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. 2020 poz. 357 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w roku 2019 we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona rozpatrzono pozytywnie 89 wniosków oraz wydano zgodę na refundację leku Daraprim na łączną kwotę 21 720,00 zł netto (181 opakowań), we wskazaniu toksoplazmoza oczna rozpatrzono pozytywnie 34 wnioski oraz wydano zgodę na refundację leku Daraprim na łączną kwotę 15 240,00 zł netto (127 opakowań), zaś we wskazaniu toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV rozpatrzono pozytywnie 28 wniosków oraz wydano zgodę na refundację leku Daraprim na łączną kwotę 24 840,00 zł netto (207 opakowań).

W analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzono również produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl, którego cena za opakowanie 100 tabletek à 500 mg wynosi 200 zł netto oraz lek Suulfadiazine Reig Jorfe, którego cena za opakowanie 20 tabletek à 500 mg wynosi 43,56 zł netto. W przypadku leku Sulfadiazin-Heyl w roku 2019 we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona zrefundowano łącznie 17 680 tabletek dla 59 pacjentów na łączną kwotę 38 507,04 zł, we wskazaniu toksoplazmoza oczna zrefundowano łącznie 11 040 tabletek dla 29 pacjentów na łączną kwotę 24 045,12 zł, zaś we wskazaniu toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV zrefundowano łącznie 6 880 tabletek dla 9 pacjentów na łączną kwotę 14 984,64 zł.

We wszystkich przedmiotowych wskazaniach w roku 2019 wydano zgody na refundację leku Daraprim na łączną kwotę 61 800, 00 zł netto oraz leku Sulfadiazin-Heyl na łączną kwotę 77 536,80 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, zidentyfikowano 4 publikacje: European AIDS Clinical Society (EACS 2020, europejskie), Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS 2019, polskie), Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health/Infectious Diseases Society of America (CDCP/IDSA 2020, amerykańskie) i Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2018, kanadyjskie). Trzy z nich dotyczyły leczenia toksoplazmozy u pacjentów z zakażeniem HIV (EACS 2020, PTN AIDS, CDCP/IDSA), a 1 dotyczyły leczenia toksoplazmozy wrodzonej (SOGC 2018). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej.

Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

W dwóch wytycznych (EACS 2020 i CDCP/IDSA 2020) odniesiono się wprost do leczenia zapalenia mózgu w przebiegu toksoplazmozy u osób z zakażeniem HIV. W jednych wytycznych (PTN AIDS) odniesiono się do leczenia toksoplazmozy w tej populacji chorych ogólnie, jednak w opisie problemu wskazano, że najczęściej występującą postacią kliniczną toksoplazmozy jest zapalenie mózgu.

Jako preferowane leczenie ostrej fazy w wytycznych wskazuje się schemat: pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy. Wśród schematów alternatywnych dla leczenia ostrej fazy w wytycznych wskazano: pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy, pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy, pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy, trimetoprim-sulfametoksazol, atowakwon + sulfadiazyna oraz atowakwon.

Jako leczenie podtrzymujące wytyczne wymieniają schematy możliwe do zastosowania: pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy, atowakwon (z lub bez pirymetaminy), atowakwon + sulfadiazyna, trimetoprim-sulfametoksazol, atowakwon + pirymetamina + kwas folinowy oraz klindamycyna + pirymetamina + kwas folinowy (tylko wytyczne CDCP/IDSA 2020 wskazały leczenie preferowane w terapii podtrzymującej: pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy).

Spośród trzech odnalezionych dokumentów, dwa stanowią aktualizację (PTN AIDS i CDCP). Wytyczne te nie uległy zmianie w zakresie leczenia z wyboru oraz leczenia alternatywnego. Wytyczne EACS 2020 opisane są pierwszorazowo i są spójne z pozostałymi.

Toksoplazmoza wrodzona

Wytyczne dotyczące leczenia toksoplazmozy wrodzonej (SOGC 2018) wskazują, że w przypadku potwierdzenia infekcji płodu lub kiedy jest ona wysoce prawdopodobna, należy zastosować leczenie pirymetaminą z sulfadiazyną i kwasem folinowym (z wyjątkiem I trymestru ciąży – potencjalnie teratogenne działanie takiego leczenia).

Wytyczne SOGC 2018 są aktualizacją wytycznych SOGC z roku 2013. Wytyczne nie uległy zmianie w zakresie postępowania w przypadku potwierdzenia infekcji płodu lub kiedy jest ona wysoce prawdopodobna.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.27.2021.1.AD), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Daraprim, Pyrimethaminum, tabletki à 25 mg we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357

z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 33/2021 z dnia 15 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim (pyrimethaminum).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2021 z dnia 15 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim (pyrimethaminum).
2. Raport nr OT.4211.8.2021 pn. „Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”, stanowiące aneks do opracowań OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017.