



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Daraprim (pirymetamina)**  
**we wskazaniach:**  
**toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,**  
**toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego**  
**w przebiegu zakażenia HIV**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.8.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017)

Data ukończenia: 10 marca 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców „nie dotyczy”.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
3.5. Podsumowanie .....	15
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>23</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>25</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	25

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz 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. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017 (wspólny raport dla oceny leku Daraprim (pirymetamina) i Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) we wskazaniach o identycznym brzmieniu jak aktualnie) oraz AOTM-OT-431-26/2013 (wskazania: toksoplazmoza i toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV). Na podstawie ww. opracowań wydano następujące Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leku Daraprim:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2017 (nr w BIP 133/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 86/2017 (nr w BIP 133/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV,
- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2013 (nr w BIP 221/2013 i nr w BIP 222/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 125/2013 (nr w BIP 221/2013 i nr w BIP 222/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV,

W związku z faktem, że zgodnie z ChPL Daraprim pirymetamina zawsze musi być stosowana z innym lekiem synergistycznym, np. sulfadiazyną, poniżej przedstawiono dodatkowo Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa wydane dla produktów leczniczych zawierających sulfadiazynę:

- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2021 (nr w BIP 334/2021) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 8/2021 (nr w BIP 334/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV,
- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 (nr w BIP 134/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 85/2017 (nr w BIP 134/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV,
- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2013 (nr w BIP 062/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 55/2013 (nr w BIP 062/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazyn (sulfadiazinum) we wskazaniu: toksoplazmoza.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Jednocześnie w toku prac nad niniejszym opracowaniem pismem z dnia 03.03.2021 r., znak: OT.4211.8.2021.EL.5 wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o udzielenie m. in. informacji:

- za jaki okres przekazano dane zawarte w piśmie zlecającym dotyczące liczebności populacji w poszczególnych wskazaniach,
- jaka była łączna liczba zrefundowanych opakowań/tabletek (ze wskazaniem okresu jakiego dotyczą dane) dla każdego z przedmiotowych wskazań,
- ile wynosiła łączna kwota zgód na refundację dla każdego z przedmiotowych wskazań.

W dniu 08.03.2021 r. otrzymano odpowiedź (pismo z dnia 05.03.2021 r., znak: PLD.45340.27.2021.3.AD). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5 niniejszego opracowania.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 19.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- **polskie:** Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (<http://www.ptnaids.pl/>), Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (<http://www.ptgin.pl/>), Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej (<http://www.ptmp.edu.pl/>), Polskie Towarzystwo Pediatriczne (<http://www.ptp.edu.pl/>), Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilcz.org.pl/>), Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://www.pto.com.pl/>),
- **ogóлноeuropejskie:** European AIDS Clinical Society (<http://www.eacsociety.org/>), European Society for Paediatric Research (<http://www.espr.eu/>), European Association of Perinatal Medicine (<http://www.europerinatal.eu/>), European Board & College Obstetrics and Gynaecology (<http://www.ebcog.org/>), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (<http://www.escmid.org/>), European Society of Ophthalmology (<http://www.soevision.org/>),
- **światowe:** International Federation of Gynecology and Obstetrics (<http://www.figo.org/>), International Pediatric Association (<http://www.ipa-word.org/>), International Society for Infectious Diseases (<http://www.isid.org/>), International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org/>),
- **inne:** National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>), National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>), National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>), Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>), Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>), New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>), Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>), Centres for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *toxoplasmosis*, *toxoplasma*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EACS, 2020 (Europa)	<p><b>Zalecenia dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV</b>  W wytycznych odniesiono się do leczenia zapalenia mózgu wywołanego patogenem <i>Toxoplasma gondii</i>. Wskazano, że leczenie powinno trwać 6 tygodni. Następnie należy zastosować profilaktykę wtórną prowadzoną do czasu, gdy poziom CD4 będzie wyższy niż 200 komórek/<math>\mu</math>L, a HIV-VL będzie niewykrywalne przez 6 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie preferowane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy</li> </ul> <p><u>Leczenie alternatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfadiazyna + atowakwon</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy</li> </ul> <p><u>Profilaktyka wtórna / terapia podtrzymująca (do czasu liczby CD4 &gt;200 komórek/<math>\mu</math>L oraz HIV-VL niewykrywalne ponad 6 miesięcy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfadiazyna + pirymetamina + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klindamycyna + pirymetamina + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon + pirymetamina + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)</li> </ul> <p><i>Siła dowodów naukowych: nie wskazano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTN AIDS, 2019 (Polska)	<p><b>Zalecenia dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV</b></p> <p>W wytycznych odnaleziono informacje na temat leczenia toksoplazmozy ogólnie, nie mniej jednak w opisie problemu wskazano, że najczęściej występującą postacią kliniczną toksoplazmozy jest zapalenie mózgu. Wskazano, że leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.</p> <p><u>Leczenie z wyboru</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy</li> </ul> <p>W wytycznych podkreślono, że zarówno pirymetamina, jak i sulfadiazyną, w Polsce są dostępne w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Leczenie alternatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy (w przypadku tego schematu wskazana jest dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + atowakwon + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfadiazyna + atowakwon</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + azytromycyna + kwas folinowy</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące (należy je prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 &gt; 200 kom/μL w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy (w przypadku tego schematu wskazana jest dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon (z lub bez pirymetaminy)</li> </ul> <p><i>Siła dowodów naukowych: nie wskazano.</i></p>
CDCP/IDSA, 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych i młodzieży z HIV</p> <p>W wytycznych opisano m.in. leczenie pacjentów z zapaleniem mózgu spowodowanym toksoplazmozą w przebiegu zakażenia HIV:</p> <p><u>Leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie ostrej infekcji powinno trwać co najmniej 6 tygodni (BII) – dłużej w przypadku rozległych zmian (objawy kliniczne/badania radiologiczne) lub gdy nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach terapii</li> <li>• po zakończeniu leczenia ostrej fazy, wszyscy pacjenci powinni kontynuować przewlekłą terapię podtrzymującą</li> </ul> <p><u>Schematy preferowane (AI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna</li> </ul> <p>Wskazano, że w przypadku niedostępności pirymetaminy, pirymetaminę i sulfadiazynę należy zastąpić TMP-SMX (BI). Do czasu osiągnięcia terapeutycznych dawek TMP-SMX należy podawać atowakwon (CIII)</p> <p><u>Schematy alternatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + leukoworyna + klindamycyna (AI) – alternatywny schemat preferowany dla pacjentów z nietolerancją sulfadiazyny lub u osób, które nie odpowiedziały na leczenie pirymetaminą i sulfadiazyną – należy stosować łącznie z profilaktyką pneumocystodozy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (BI)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon + pirymetamina + leukoworyna (BII)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon + sulfadiazyna (BII)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon (BII)</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uznaje się, że terapia początkowa jest zakończona sukcesem, gdy pacjent nie ma oznak i objawów toksoplazmozy oraz liczba CD4 &gt;200 komórek/mm<sup>3</sup> przez &gt;6 miesięcy w odpowiedzi na ART (BI),</li> <li>• kryterium rozpoczęcia profilaktyki wtórnej/terapii podtrzymującej jest liczba CD4 &lt;200 komórek/mm<sup>3</sup> (AIII).</li> </ul> <p><u>Schematy preferowane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (AI)</li> </ul> <p><u>Schematy alternatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klindamycyna + pirymetamina + leukoworyna (BI) – należy stosować łącznie z profilaktyką pneumocystodozy</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) (BII)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon + pirymetamina + leukoworyna</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon + sulfadiazyna (BII)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atowakwon (BII)</li> </ul> <p><i>Siła dowodów naukowych:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	A – rekomendacja silna; B – rekomendacja umiarkowana; C – rekomendacja opcjonalna I – jedno lub więcej RCT z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi; II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; III – opinia ekspercka
<b>SOGC, 2018 (Kanada)</b>	<b>Wytyczne dotyczące toksoplazmozy w ciąży – profilaktyka, wykrywanie, leczenie</b> Jeżeli infekcja płodu została potwierdzona lub jest wysoce prawdopodobna należy zastosować pirymetaminę z sulfadiazyną (dodatkowo podczas leczenia należy stosować kwas foliowy). Pirymetamina nie powinna być stosowana w I trymestrze ciąży, ponieważ jest potencjalnie teratogenna.  <i>Siła dowodów naukowych: nie korzystano.</i>

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: europejskie *European AIDS Clinical Society* z 2020 roku (EACS), polskie Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS z 2019 roku (PTN AIDS), amerykańskie *Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health / Infectious Diseases Society of America* z 2020 roku (CDCP/IDSA) i kanadyjskie *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* z 2018 roku (SOGC). Trzy z nich dotyczyły leczenia toksoplazmozy u pacjentów z zakażeniem HIV (EACS, PTN AIDS, CDCP/IDSA), a 1 dotyczyły leczenia toksoplazmozy wrodzonej (SOGC). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej.

#### Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

W 2 wytycznych (EASC, CDCP/IDSA) odniesiono się wprost do leczenia zapalenia mózgu w przebiegu toksoplazmozy u osób z zakażeniem HIV, a w 1 wytycznych (PTN AIDS) odniesiono się do leczenia toksoplazmozy w tej populacji chorych ogólnie, niemniej 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 foliowy. Wśród schematów alternatywnych dla leczenia ostrej fazy w wytycznych wskazano: **pirymetamina** + atowakwon + kwas foliowy, **pirymetamina** + azytromycyna + kwas foliowy, **pirymetamina** + klindamycyna + kwas foliowy, trimetoprim-sulfametoksazol, atowakwon + sulfadiazyna oraz atowakwon.

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

Spśród 3 odnalezionych dokumentów, 2 stanowią aktualizację wytycznych PTN AIDS z 2017 roku i CDCP z 2017 roku, przedstawionych w raporcie z 2017 roku. Wytyczne te nie uległy zmianie w zakresie leczenia z wyboru oraz leczenia alternatywnego. Wytyczne EACS opisane są pierwszorazowo – pozostają spójne z pozostałymi.

#### Toksoplazmoza wrodzona

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

Wytyczne SOGC z 2018 roku, które są dokumentem bardziej aktualnym niż przedstawiony w raporcie z 2017 roku (SOGC z 2013 r.). Wytyczne nie uległy zmianie w zakresie postępowania w przypadku potwierdzenia infekcji płodu lub kiedy jest ona wysoce prawdopodobna.

#### Toksoplazmoza oczna

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających pirymetaminę w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ocznej oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.02.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.10.2017 r. lub 20.10.2017 r. (w zależności od przeszukiwanej bazy), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** osoby z toksoplazmozą wrodzoną, toksoplazmozą oczną lub toksoplazmozą ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

**Interwencja:** pirymetamina w skojarzeniu z inną substancją (zgodnie z ChPL Daraprim pirymetamina zawsze musi być stosowana z innym lekiem synergistycznym, np. sulfadiazyną).

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pirymetaminy w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano:

- dla wskazania: toksoplazmoza oczna – 1 RCT Kartasasmita 2017 porównujące terapię czterolekową (trimetoprim + sulfametoksazol + klindamycyna + kortykosteroid doustny) z trójlekową (pirymetamina + sulfadiazyna + metylprednizolon) oraz 1 przegląd systematyczny RCT z metaanalizą sieciową Zhang 2018 porównujący interwencje takie jak: azytromycyna, klindamycyna, trimetoprim+sulfametoksazol, pirymetamina+sulfadiazyna oraz placebo,
- dla wskazania: toksoplazmoza wrodzona – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku,
- dla wskazania: toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku.



Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do opracowania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kartasasmita 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoosrodkowe</li> <li>• randomizacja: tak</li> <li>• zaślepienie: tak (pojedyncze)</li> <li>• okres obserwacji: 3 tyg.</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ grupa Q (terapia czterolekowa): kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) 480mg x2/dz. + klindamycyna 300 mg x 4/dz. (3 tyg.) + kortykosteroid doustny</li> <li>✓ grupa T (terapia trzylekowa): pirymetamina 25 mg + sulfadiazyna 1 000 mg + metylprednizolon 1 mg/kg m.c./dobę</li> <li>✓ dodatkowo, w obu grupach stosowano kwas foliowy</li> </ul> </li> <li>• typ hipotezy: brak informacji</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nowo zdiagnozowanym zapaleniem naczyń i siatkówki lub z nawrotem z nową zmianą w nowej lokacji (diagnoza na podstawie specjalistycznej oceny morfologii zmian oraz dodatniego wyniku na miana IgG toksoplazmy)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa Q: N=14 os. Grupa T: N=14 os.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie wielkości zmiany w siatkówce po 1 i 3 tyg. leczenia względem wielkości przed rozpoczęciem leczenia</li> </ul>
<p><b>Zhang 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</li> <li>• cel: porównanie aktualnie dostępnych opcji leczenia toksoplazmozy ocznej u pacjentów immunokompetentnych,</li> <li>• przeszukane bazy: Embase, PubMed, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Okres objęty wyszukiwaniem od stycznia 1987 roku, do października 2017 roku,</li> <li>• randomizowane badania kliniczne, quasi-randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• artykuły opublikowane w języku angielskim</li> <li>• interwencja: azytromycyna, klindamycyna, trimetoprim+sulfametoksazol, pirymetamina+sulfadiazyna lub placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksoplazmoza oczna u immunokompetentnych pacjentów.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=748 os. (10 RCT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba pacjentów, u których nastąpiła poprawa ostrości wzroku lub zmiana ostrości wzroku w porównaniu do wartości wyjściowej</li> <li>• liczba pacjentów z nawracającym zapaleniem siatkówki związanym z toksoplazmozą na koniec okresu obserwacji,</li> <li>• liczba pacjentów raportujących redukcję zapalenia ciała szklistego</li> <li>• bezpieczeństwo (liczba pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane)</li> </ul>

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Toksoplazmoza oczna

##### ❖ Kartasasmita 2017

Łącznie, do badania włączono 28 pacjentów (28 oczu – każdy z pacjentów miał zainfekowane jedno oko). Średnia wieku w gr. T wyniosła 27,7 lat (SD=12,5), a gr. Q wyniosła 32,1 lat (SD=14,1). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku ( $p=0,511$ ), ani w zakresie średniego rozmiaru zmiany przed rozpoczęciem leczenia ( $p=0,531$ ).

W grupie T (terapia trzylekowa, składająca się m.in. z pirymetaminy) po 3. tygodniach terapii odnotowano średnią redukcję wielkości zmian na poziomie 52,5% (mediana 54,0%) w porównaniu do grupy Q (czterolekowej) gdzie zmiana ta wyniosła średnio 57,5% (mediana 70,9%), różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,720$ ). Istotną statystycznie różnicę ( $p=0,001$ ) pomiędzy porównywanymi grupami odnotowano w redukcji wielkości zmian po 1. tygodniu terapii (gr. T: średnia – 19,8%, mediana – 23,5% vs gr. Q: średnia 71,7%, mediana – 87,9%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Porównanie procentowe redukcji wielkości zmian w czasie w obu grupach względem początkowych wartości**

Redukcja w wielkości zmiany, %	Grupa Q (N=14)	Grupa T (N=14)	p-wartość
<b>Wyniki po 1. tygodniu leczenia</b>			
Średnia	71,7%	19,8%	0,001
Mediana	87,9%	23,5%	
<b>Wyniki po 3. tygodniach leczenia</b>			
Średnia	57,5%	52,5%	0,720
Mediana	70,9%	54,0%	

W badaniu Kartasasmita 2017 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa.

##### ❖ Zhang 2018

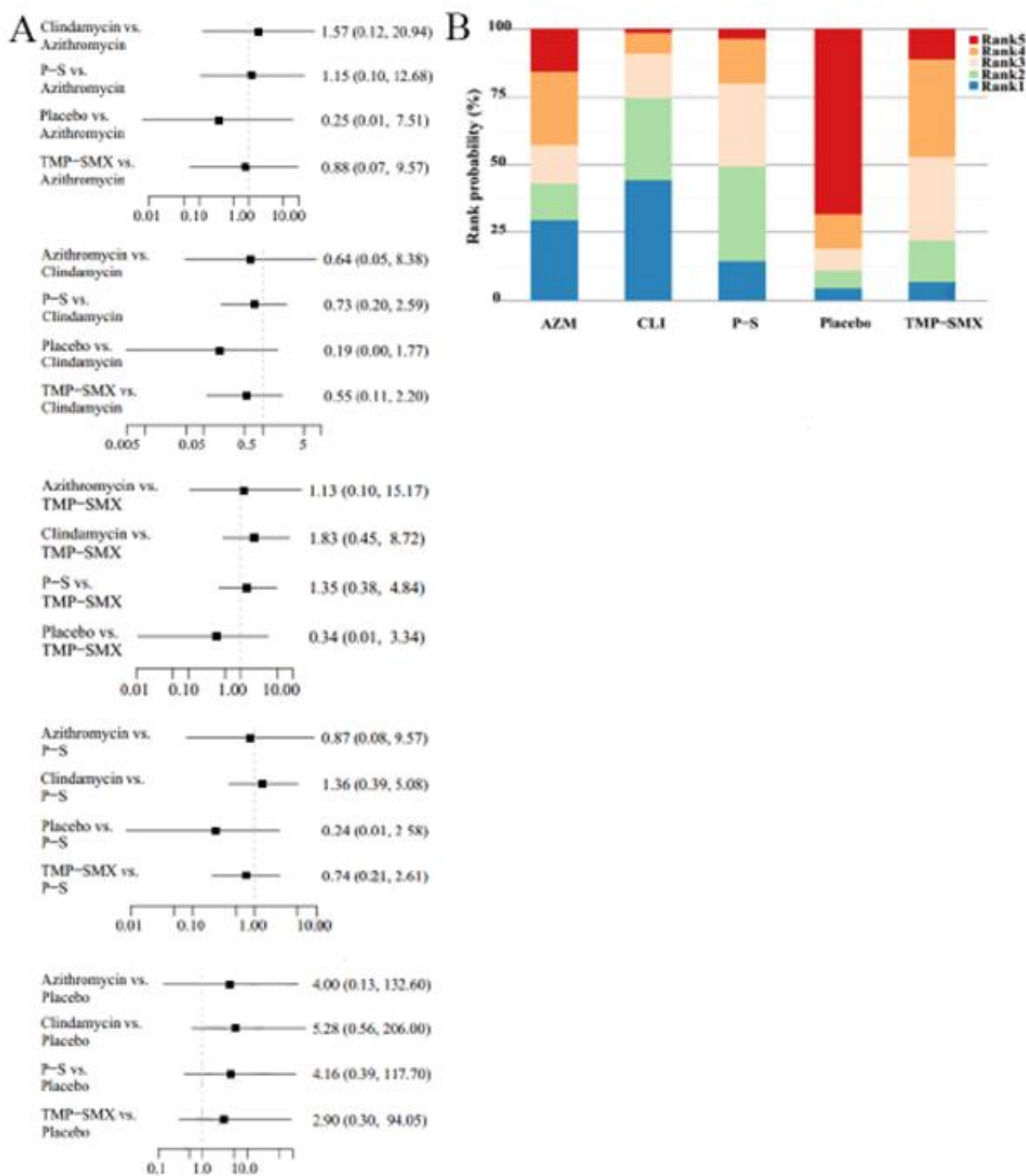
W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania porównujące klindamycynę, azytromycynę i TMP SMX z terapią konwencjonalną (pirymetamina z sulfadiazyną (P-S) i kortykosteroidami) – 7 RCT lub placebo – 3 RCT.

#### **Poprawa ostrości widzenia**

Stosowanie P-S wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem wystąpienia poprawy ostrości widzenia w porównaniu do azytromycyny (OR=1,15 [95%CI: 0,10; 12,68]), TMP-SMX (OR=1,35 [95%CI: 0,38; 4,84]), placebo (OR=4,16 [95%CI: 0,39; 117,70]) i klindamycyny (OR=0,73 [95%CI: 0,20; 2,59]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie poprawy ostrości widzenia. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była klindamycyna, drugą P-S, trzecią TMP-SMX, czwartą azytromycyna, natomiast placebo zajęło ostatnie miejsce (Rycina 1B).

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 1. Poprawa ostrości wzroku (Zhang 2018): A – diagram typu *forest plot* porównujący w parach różne interwencje (OR [95%CI]); B – diagram typu *rank plot* (ranking interwencji)

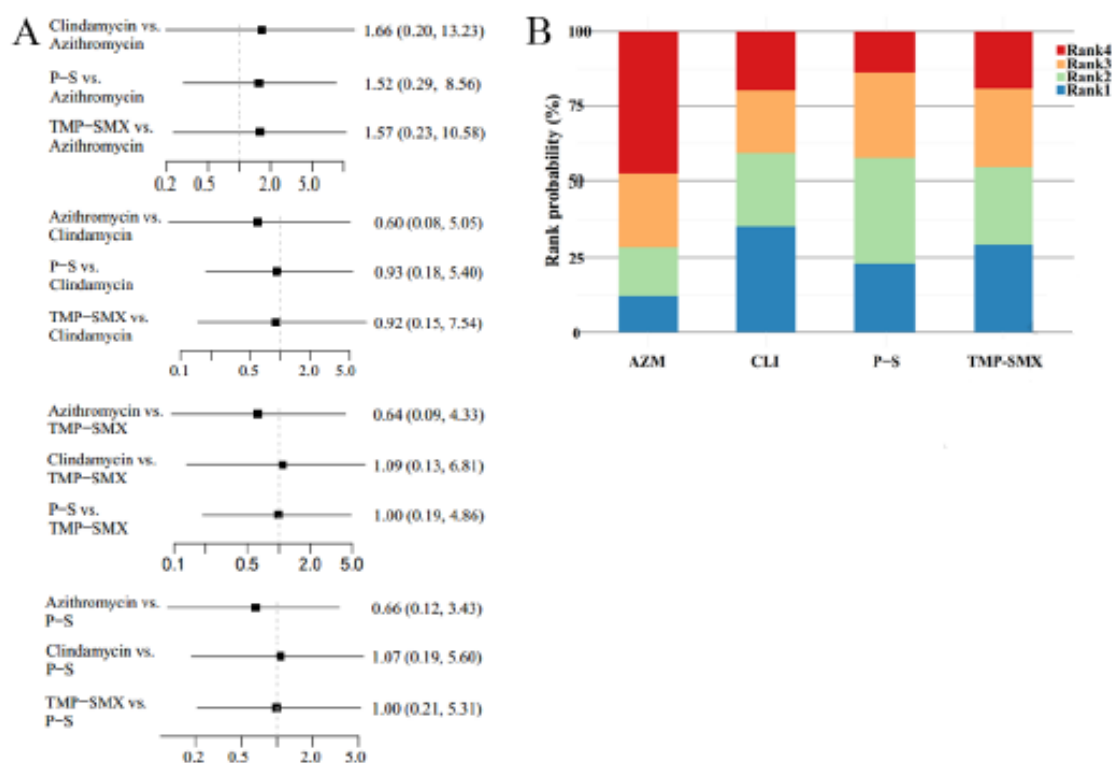
## Redukcja zapalenia ciała szklanego

Stosowanie P-S wiązało się z:

- równą szansą wystąpienia redukcji zapalenia ciała szklanego w porównaniu do: TMP-SMX (OR=1,00 [95%CI: 0,19; 4,86]).
- brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem redukcji zapalenia ciała szklanego w porównaniu do azytromycyny (OR=1,52 [95%CI: 0,29; 8,56]) i klindamycyny (OR=0,93 [95%CI: 0,18; 5,40]),

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie redukcji zapalenia ciała szklanego. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była klindamycyna, drugą P-S, trzecią TMP-SMX, natomiast azytromycyna zajęła ostatnie miejsce (Rycina 2B).

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



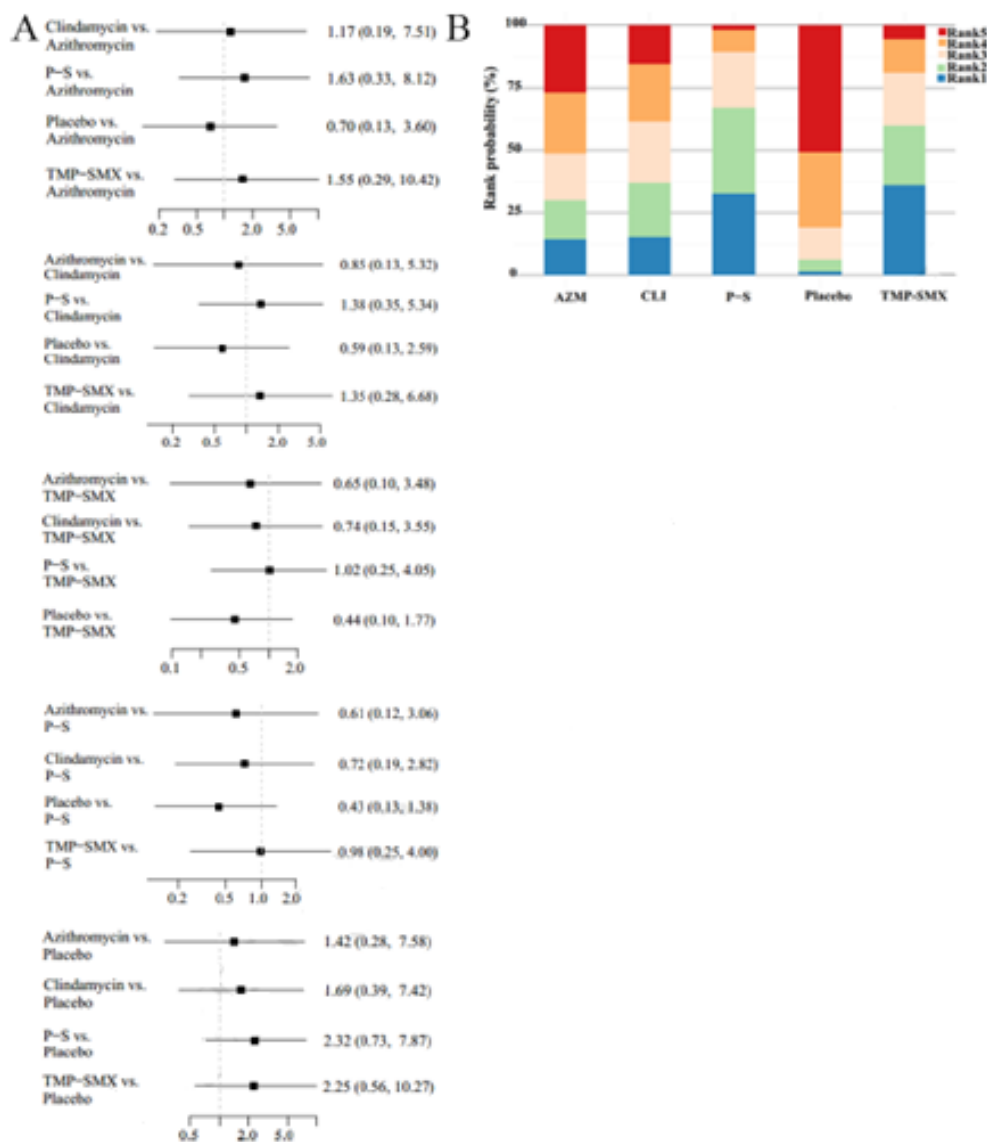
Rycina 2. Redukcja zapalenia ciała szklanego (Zhang 2018): A – diagram typu *forest plot* porównujący w parach różne interwencje (OR [95%CI]); B – diagram typu *rank plot* (ranking interwencji)

## Redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą

Stosowanie P-S wiązało się z brakiem różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą w porównaniu do azytromycyny (OR=1,63 [95%CI: 0,33; 8,12]), klindamycyny (OR=1,38 [95%CI: 0,35; 5,34]), TMP-SMX (OR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,05]) oraz placebo (OR=2,32 [95%CI: 0,73; 7,87]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie redukcji nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była TMP-SMX, drugą P-S, trzecią klindamycyna, czwartą azytromycyna, natomiast placebo zajęło ostatnie miejsce (Rycina 3B).

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



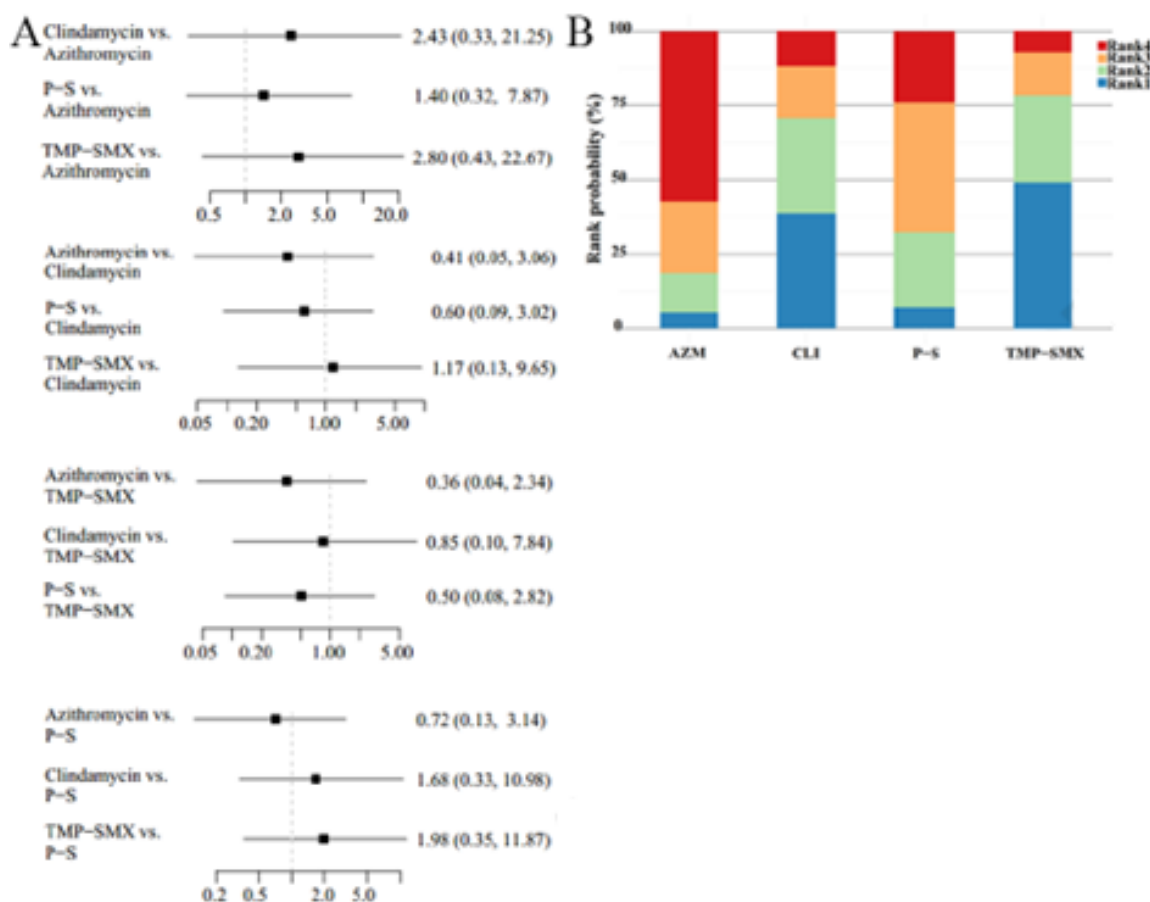
Rycina 3. Nawrót zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą (Zhang 2018): A – wykres leśny porównujący w parach różne interwencje (OR [95%CI]); B – diagram typu *rank plot* (ranking interwencji)

## Zdarzenia niepożądane

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]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w redukcji zdarzeń niepożądanych. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była TMP-SMX, drugą klindamycyna, trzecią P-S, natomiast azytromycyna zajęła ostatnie miejsce (Rycina 4B).

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 4. Zdarzenia niepożądane (Zhang 2018): A – diagram typu *forest plot* porównujący w parach różne interwencje (OR [95%CI]); B – diagram typu *rank plot* (ranking interwencji)

## Toksoplazmoza wrodzona

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 r. Wyniki z badań opisanych w poprzednich raportach przedstawiono w rozdziale 3.5. Podsumowanie niniejszego opracowania.

## Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 r. Wyniki z badań opisanych w poprzednich raportach przedstawiono w rozdziale 3.5. Podsumowanie niniejszego opracowania.

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ChPL

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.

### 3.5. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej, opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie z 2017 r., dla wskazań: toksoplazmoza wrodzona oraz toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Dla wskazania toksoplazmoza oczna zidentyfikowano przegląd systematyczny RCT z metaanalizą sieciową, Zhang 2018 oraz jedno RCT, Kartasasmita 2017, opublikowane po dacie wyszukiwania w przeglądzie. W badaniu Kartasasmita 2017 odnotowano istotną statystycznie większą redukcji zmian w oku po 1 tygodniu leczenia w grupie terapii czterolekowej (trimetoprim + sulfametoksazol + klindamycyna + kortykosteroid doustny) w porównaniu do grupy stosującej terapię trójlekową (pirymetamina + sulfadiazyna + metylprednizolon) oraz brak istotnych statystycznie różnic w tym zakresie po 3 tygodniach leczenia. W przeglądzie systematycznym Zhang 2018, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (poprawa ostrości wzroku, redukcja zapalenie ciała szklistego, nawrót zapalenia siatkówki związany z toksoplazmozą, zdarzenia niepożądane) odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją pirymetamina+sulfadiazyna, a azytromycyną, klindamycyną oraz interwencją trimetoprim+sulfametoksazol (w przypadku porównania z placebo, dla punktów: poprawa ostrości wzroku i nawrót zapalenia siatkówki związany z toksoplazmozą, również odnotowano brak istotnych statystycznie różnic). W zakresie przeprowadzonych rankingów efektywności ocenianych interwencji w poszczególnych punktach końcowych, pirymetamina stosowana z sulfadiazyną, została uplasowana na drugim miejscu (punkty końcowe dotyczące skuteczności) oraz na trzecim miejscu (w zakresie redukcji zdarzeń niepożądanych).

W przeglądzie 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.

W raporcie z 2017 roku przedstawiono:

- dla wskazania: toksoplazmoza oczna – 2 RCT: Gavidgel 2017, w którym porównywano interwencję pirymetamina+sulfadiazyna+prednizolon z interwencją azytromycyna+prednizolon (odnotowano istotne statystycznie większe ryzyko nawrotu toksoplazmozy ocznej w grupie z azytromycyną oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych takich jak: ostrość wzroku i wielkość zmiany naczyniówkowo-siatkówkowej) oraz Baharivand 2013, w którym porównywano interwencję klindamycyna+deksametazon – pojedyncza iniekcja doszkliskowa z interwencją pirymetamina+sulfadiazyna+kwask folinowy+prednizon (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie punktów końcowych takich jak: nawrót toksoplazmozy ocznej, zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, poprawa wyniku w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, redukcja rozmiaru zmiany w siatkówce),
- dla wskazania: toksoplazmoza wrodzona – jednoramienne, prospektywne badanie kohortowe Carellos 2017 oceniające interwencję pirymetamina+sulfadiazyna+kwask folinowy u dzieci z toksoplazmozą wrodzoną – w badaniu oceniano całkowite przestrzeganie zaleceń (73,1% badanych) i bezpieczeństwo oraz retrospektywne badanie kohortowe Prusa 2015 oceniające częstość zarażenia płodu przez matkę – wykazano, że była ona istotnie statystycznie mniejsza w grupie kobiet leczonych pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z grupą leczonych innymi schematami leczenia/brakiem leczenia,

- dla wskazania: toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV – 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Hernandez 2016 (dla porównania interwencji pirymetamina+sulfadiazyna z placebo oraz z interwencją trimetoprim+sulfametoksazol nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi całkowitej i częściowej; dla porównania interwencji pirymetamina+sulfadiazyna z placebo, nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w zakresie radiologicznej odpowiedzi całkowitej i częściowej) oraz Yan 2013 (dla porównania interwencji pirymetamina+sulfadiazyna z placebo odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie odpowiedzi całkowitej i częściowej na korzyść interwencji pirymetamina+sulfadiazyna, natomiast w porównaniu interwencji pirymetamina+sulfadiazyna z interwencją trimetoprim+sulfametoksazol w tym zakresie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic).

W raporcie z 2013 roku przedstawiono:

- dla wskazania: toksoplazmoza oczna – 3 RCT: Soheilian 2005 – porównujące interwencję pirymetamina+sulfadiazyna z interwencją trimetoprim+sulfametoksazol (objawy aktywnej toksoplazmozy ocznej ustąpiły u wszystkich pacjentów po 6 tygodniach terapii; nie było istotnej statystycznie różnicy w średniej redukcji siatkówkowo-naczyniówkowego rozmiaru zmiany pomiędzy dwiema grupami; nie stwierdzono istotnej różnicy w poprawie ostrości widzenia po leczeniu pomiędzy 2 grupami; ogólny wskaźnik nawrotów po 24 miesiącach obserwacji wynosił 10,16% - nie było istotnych różnic między grupami ( $p=0,64$ )), Soheilian 2011 – porównujące doszkliskowe podanie klindamycyna+dekasmetazon z interwencją pirymetamina+sulfadiazyna+prednisolon (w obu leczonych grupach odnotowano istotną statystycznie redukcję zmiany po zastosowanym leczeniu ale, różnica w średniej procentowej redukcji po 6 tygodniach leczenia nie była istotna statystycznie; ostrości widzenia uległa poprawie w obu grupach jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie; redukcja zapalenia ciała szklanego była znacząca w obu grupach; w trakcie 2 lat w 4 oczach (po 2 z każdej grupy) wystąpił 1 epizod nawrotu) oraz Balaskas 2012 – porównujące skojarzenie sulfadiazyny i pirymetaminy z azytromycyną, w obu grupach pacjenci przyjmowali prednison (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie głównych punktów końcowych odnoszących się do efektywności leczenia; terapia azytromycyną była lepiej tolerowana przez pacjentów),
- dla wskazania: toksoplazmoza wrodzona: Foulon 1999 – wieloośrodkowe badanie prospektywne obejmujące kobiety w ciąży – 82% stosowało spiramycynę, 17% pirymetaminę z sulfadiazyną i kwasem folinowy, a 1% azytromycyną (leczenie przeciwpierwotniakowe 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),
- dla wskazania: toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV – przegląd systematyczny RCT (3 RCT: Dannemann 1992 – 19% pacjentów z grupy pirymetamina+klindamycyna zmarło w ciągu pierwszych 6 tygodni w porównaniu z 6% pacjentów z grupy pirymetamina+sulfadiazyna; całkowite lub częściowe odpowiedzi na leczenie uzyskano u 46% pacjentów otrzymujących pirymetaminę z klindamycyną w porównaniu do 48,5% pacjentów otrzymujących pirymetaminę z sulfadiazyną; Katlama 1996 – 19% pacjentów z grupy przyjmującej pirymetaminę z klindamycyną zmarło w porównaniu z 15% z grupy przyjmującej pirymetaminę z sulfadiazyną; nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie liczby zgonów; Torre 1998 – nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania; 70% pacjentów z grupy trimetoprim+sulfametoksazol miało pełną lub częściową odpowiedź kliniczną w porównaniu z 70% pacjentów z grupy pacjentów przyjmujących pirymetaminę z sulfadiazyną).



## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W związku z brakiem zmiany zakresu ocenianych wskazań (względem raportu z 2017 roku) odstąpiono od wystąpienia z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Poniżej przytoczono opinię eksperta klinicznego, który wypowiedział się w kwestii stosowania leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) u pacjentów ze wskazaniami identycznymi do aktualnie ocenianych (raport OT.4311.29.2020 z dnia 21.01.2021 r.).

**Tabela 4. Opinia dr. hab. n. med. A. Garlickiego dla leku Sulfadiazin-Heyl we wskazaniach tożsamych z aktualnie ocenianymi**

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Prof. dr hab. n. med. A. Garlicki - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</b>		
<p>Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą stanowi podstawy schemat w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej oraz w leczeniu ciężkich postaci toksoplazmozy nabytej. Szybkie i właściwe leczenie toksoplazmozy pozwala na skrócenie czasu leczenia, znaczne obniżenie ryzyka zgonu w przypadku toksoplazmozy OUN oraz znaczne zmniejszenie późnych powikłań nabytych postaci, jak i ograniczenie wad wrodzonych powstałych w wyniku zarażenia <i>Toxoplasma gondii</i> w okresie prenatalnym. Zmniejszenie liczby zachorowań na toksoplazmozę obniży koszty hospitalizacji, długotrwałego leczenia oraz koszty powikłań i rehabilitacji.</p>	<p>Brak argumentów przeciw.</p>	<p>Toksoplazmoza jest jedną z najczęstszych inwazji pasożytniczych występująca endemicznie na całym świecie. Przebieg kliniczny zależy od patogenności szczepu, sprawności układu odpornościowego oraz intensywności inwazji. U większości osób immunokompetentnych przebieg toksoplazmozy jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Problem pojawia się u seronegatywnych kobiet w ciąży oraz u pacjentów z niedoborem odporności. Zarażenia <i>Toxoplasma gondii</i> w tych grupach wymaga bezwzględnego leczenia. Bardzo istotne jest zastosowanie właściwego leczenia przeciwpasożytniczego. Sulfadiazyna w połączeniu z pirymetaminą wykazuje silne działanie pierwotniakobójcze, co przekłada się na szybszą eradykację oraz zmniejszenie nawrotów. Właściwe leczenie pozwala w przypadku toksoplazmozy wrodzonej na obniżenie ryzyka samoistnego poronienia lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, objawowego zarażenia płodu czy rozwinięcia się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcej postaci uogólnionej lub narządowej toksoplazmozy. Nieleczona toksoplazmoza wykazuje tendencję do wielokrotnych nawrotów, w szczególności jako postać oczna, a efektem może być ślepota, niedowidzenie czy trwałe ubytki w polu widzenia. Dodatkowo wybór sulfadiazyny w skojarzeniu z pirymetaminą w leczeniu toksoplazmozy OUN u pacjentów z niedoborami odporności (np: w przebiegu zakażenia HIV) istotnie poprawia rokowanie oraz zwiększa szanse na przeżycie w tej grupie pacjentów. W związku z powyższym, dostęp do preparatów sulfadiazyny powinien być utrzymany oraz bezwzględnie preparaty te powinny być finansowane ze środków publicznych.</p>

## 5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż koszt jednego opakowania (30 tabletek) produktu leczniczego Daraprim wynosi 120,00 zł netto.

Z uzupełnień zawartych w piśmie MZ z dnia 05.03.2021 r., znak: PLD.4540.27.2021.3.AD wynika, że w 2019 roku 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),
- toksoplazmoza oczna rozpatrzono pozytywnie 34 wnioski oraz wydano zgodę na refundację leku Daraprim na łączną kwotę 15 240,00 zł netto (127 opakowań),
- 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).

Dodatkowo w ww. piśmie zawarto informację, że w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzano 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.

Jednocześnie z opracowania dotyczącego leku Sulfadiazin-Heyl (OT.4311.29.2020) wynika, że w 2019 roku we wskazaniu:

- toksoplazmoza wrodzona zrefundowano łącznie 17 680 tabletek dla 59 pacjentów na łączną kwotę 38 507,04 zł,
- toksoplazmoza oczna zrefundowano łącznie 11 040 tabletek dla 29 pacjentów na łączną kwotę 24 045,12 zł,
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV zrefundowano łącznie 6 880 tabletek dla 9 pacjentów na łączną kwotę 14 984,64 zł.

We wszystkich ww. wskazaniach w 2019 roku 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.

## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz 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. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017 (wspólny raport dla oceny leku Daraprim (pirymetamina) i Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) we wskazaniach o identycznym brzmieniu jak aktualnie) oraz AOTM-OT-431-26/2013 (wskazania: toksoplazmoza i toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV). Na podstawie ww. opracowań wydano następujące Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leku Daraprim:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2017 (nr w BIP 133/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 86/2017 (nr w BIP 133/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV,
- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2013 (nr w BIP 221/2013 i nr w BIP 222/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 125/2013 (nr w BIP 221/2013 i nr w BIP 222/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV,

W związku z faktem, że zgodnie z ChPL Daraprim pirymetamina zawsze musi być stosowana z innym lekiem synergistycznym, np. sulfadiazyną, poniżej przedstawiono dodatkowo Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa wydane dla produktów leczniczych zawierających sulfadiazynę:

- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2021 (nr w BIP 334/2021) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 8/2021 (nr w BIP 334/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV,
- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 (nr w BIP 134/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 85/2017 (nr w BIP 134/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV,
- Pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2013 (nr w BIP 062/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 55/2013 (nr w BIP 062/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Sulfadiazyn (sulfadiazinum) we wskazaniu: toksoplazmoza.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Jednocześnie w toku prac nad niniejszym opracowaniem pismem z dnia 03.03.2021 r., znak: OT.4211.8.2021.EL.5 wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o udzielenie m. in. informacji:

- za jaki okres przekazano dane zawarte w piśmie zlecającym dotyczące liczebności populacji w poszczególnych wskazaniach,
- jaka była łączna liczba zrefundowanych opakowań/tabletek (ze wskazaniem okresu jakiego dotyczą dane) dla każdego z przedmiotowych wskazań,
- ile wynosiła łączna kwota zgód na refundację dla każdego z przedmiotowych wskazań.

W dniu 08.03.2021 r. otrzymano odpowiedź (pismo z dnia 05.03.2021 r., znak: PLD.45340.27.2021.3.AD). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5 niniejszego opracowania.

## Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: europejskie *European AIDS Clinical Society* z 2020 roku (EACS), polskie Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS z 2019 roku (PTN AIDS), amerykańskie *Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health / Infectious Diseases Society of America* z 2020 roku (CDCP/IDSA) i kanadyjskie *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* z 2018 roku (SOGC). Trzy z nich dotyczyły leczenia toksoplazmozy u pacjentów z zakażeniem HIV (EACS, PTN AIDS, CDCP/IDSA), a 1 dotyczyły leczenia toksoplazmozy wrodzonej (SOGC). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej.

### Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

W 2 wytycznych (EASC, CDCP/IDSA) odniesiono się wprost do leczenia zapalenia mózgu w przebiegu toksoplazmozy u osób z zakażeniem HIV, a w 1 wytycznych (PTN AIDS) odniesiono się do leczenia toksoplazmozy w tej populacji chorych ogólnie, niemniej 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 wskazały leczenie preferowane w terapii podtrzymującej: **pirymetamina** + sulfadiazyna + kwas folinowy).

Spśród 3 odnalezionych dokumentów, 2 stanowią aktualizację wytycznych PTN AIDS z 2017 roku i CDCP z 2017 roku, przedstawionych w raporcie z 2017 roku. Wytyczne te nie uległy zmianie w zakresie leczenia z wyboru oraz leczenia alternatywnego. Wytyczne EACS opisane są pierwszorazowo – pozostają spójne z pozostałymi.

### Toksoplazmoza wrodzona

Wytyczne dotyczące leczenia toksoplazmozy wrodzonej (SOGC) 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 z 2018 roku, które są dokumentem bardziej aktualnym niż przedstawiony w raporcie z 2017 roku (SOGC z 2013 r.). Wytyczne nie uległy zmianie w zakresie postępowania w przypadku potwierdzenia infekcji płodu lub kiedy jest ona wysoce prawdopodobna.

### Toksoplazmoza oczna

Nie odnaleziono.

## Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano:

- dla wskazania: toksoplazmoza oczna – 1 RCT Kartasasmita 2017 porównujące terapię trójlekową (pirymetamina + sulfadiazyna + metylprednizolon) z terapią czterolekową (trimetoprim + sulfametoksazol + klindamycyna + kortykosteroid doustny) oraz 1 przegląd systematyczny RCT z metaanalizą sieciową Zhang 2018 porównujący interwencje takie jak: azytromycyna, klindamycyna, trimetoprim + sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna oraz placebo,
- dla wskazania: toksoplazmoza wrodzona – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku,
- dla wskazania: toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV – nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu z 2017 roku.

### Kartasasmita 2017

W grupie T (terapia trzylekowa, składająca się m.in. z pirymetaminy) po 3. tygodniach terapii odnotowano średnią redukcję wielkości zmian na poziomie 52,5% (mediana 54,0%) w porównaniu do grupy Q (czterolekowej) gdzie zmiana ta wyniosła średnio 57,5% (mediana 70,9%), różnica nie była istotna statystycznie (p=0,720). Istotną

statystycznie różnicę ( $p=0,001$ ) pomiędzy porównywanymi grupami odnotowano w redukcji wielkości zmian po 1. tygodniu terapii (gr. T: średnia – 19,8%, mediana – 23,5% vs gr. Q: średnia 71,7%, mediana – 87,9%).

#### Zhang 2018

##### *Poprawa ostrości widzenia*

Stosowanie P-S wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem wystąpienia poprawy ostrości widzenia w porównaniu do: azytromycyny (OR=1,15 [95%CI: 0,10; 12,68]), TMP-SMX (OR=1,35 [95%CI: 0,38; 4,84]), placebo (OR=4,16 [95%CI: 0,39; 117,70]) i klindamycyny (OR=0,73 [95%CI: 0,20; 2,59]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie poprawy ostrości widzenia. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była klindamycyna, drugą P-S, trzecią TMP-SMX, czwartą azytromycyna, natomiast placebo zajęło ostatnie miejsce.

##### *Redukcja zapalenia ciała szklanego*

Stosowanie P-S wiązało się z równą szansą wystąpienia redukcji zapalenia ciała szklanego w porównaniu do TMP-SMX (OR=1,00 [95%CI: 0,19; 4,86]) oraz brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem redukcji zapalenia ciała szklanego w porównaniu do azytromycyny (OR=1,52 [95%CI: 0,29; 8,56]) i klindamycyny (OR=0,93 [95%CI: 0,18; 5,40]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie redukcji zapalenia ciała szklanego. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była klindamycyna, drugą P-S, trzecią TMP-SMX, natomiast azytromycyna zajęła ostatnie miejsce.

##### *Redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą*

Stosowanie P-S wiązało się z brakiem różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą w porównaniu do: azytromycyny (OR=1,63 [95%CI: 0,33; 8,12]), klindamycyny (OR=1,38 [95%CI: 0,35; 5,34]), TMP-SMX (OR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,05]) oraz placebo (OR=2,32 [95%CI: 0,73; 7,87]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w zakresie redukcji nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była TMP-SMX, drugą P-S, trzecią klindamycyna, czwartą azytromycyna, natomiast placebo zajęło ostatnie miejsce.

##### *Zdarzenia niepożądane*

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]).

W przeglądzie przedstawiono również ranking porównywanych interwencji w redukcji zdarzeń niepożądanych. Według niego najskuteczniejszą interwencją w tym zakresie była TMP-SMX, drugą klindamycyna, trzecią P-S, natomiast azytromycyna zajęła ostatnie miejsce.

#### **Opinie ekspertów klinicznych**

W związku z brakiem zmiany zakresu ocenianych wskazań (względem raportu z 2017 roku) odstąpiono od wystąpienia z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Ekspert kliniczny, który wypowiedział się w kwestii stosowania leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) u pacjentów ze wskazaniami identycznymi do aktualnie ocenianych (raport OT.4311.29.2020 z dnia 21.01.2021 r.) wskazał, że: sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą stanowi podstawy schemat w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej oraz w leczeniu ciężkich postaci toksoplazmozy nabytej. Szybkie i właściwe leczenie toksoplazmozy pozwala na skrócenie czasu leczenia, znaczne obniżenie ryzyka zgonu w przypadku toksoplazmozy OUN oraz znaczne zmniejszenie późnych powikłań nabytych postaci, jak i ograniczenie wad wrodzonych powstałych w wyniku zarażenia *Toxoplasma gondii* w okresie prenatalnym.

#### **Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Wrzecz ze zleceniem otrzymano informacje, iż koszt jednego opakowania (30 tabletek) produktu leczniczego Daraprim wynosi 120,00 zł netto.

Dodatkowo, w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzano 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.

We wszystkich analizowanych wskazaniach w 2019 roku 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 dodatkowe**

Bez uwag.

## 7. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Kartasasmita 2017 Kartasasmita A. et al., Rapid resolution of toxoplasma chorioretinitis treatment using quadruple therapy, *Clinical Ophthalmology* 2017;11 2133–2137
- Zhang 2018 Zhang X. et al., Current treatment of ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients: A network meta-analysis. *Acta Tropica* <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.026>

### Rekomendacje kliniczne

- CDCP/IDSA Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) (data dostępu: 19.02.2021 r.)
- EACS European AIDS Clinical Society, Guidelines, Version 10.1, October 2020
- PTN AIDS red.:Parczewski M., Bociąga-Jasik M., Ingłot M., Malurska E., Witak-Jędr M., Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, 2019
- SOGC Yudin M.H. et al., No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment, *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(8):e687–e693 <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.036>

### Pozostałe publikacje

- 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 raport Nr: AOTM-OT-431-26/2013 z dnia 12.09.2013 r.
- ChPL Daraprim Charakterystyka Produktu Leczniczego Daraprim (data ostatniej aktualizacji 05.11.2020 r.; <https://www.medicines.org.uk/emc/product/938/smpc> data dostępu: 25.02.2021 r.)
- OT.4311.1.2017 i OT.4331.2.2017 Daraprim (pirymetaminum) i 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 raport Nr: OT.4311.1.2017 i OT.4311.2.2017 z dnia 07.12.2017 r.
- OT.4311.29.2020 Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację raport nr OT.4311.29.2020 z dnia 21.01.2021 r.
- RPA 55/2013 Rekomendacja nr 55/2013 z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg, we wskazaniu toksoplazmoza [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/062/REK/RP\\_55\\_2013\\_AL\\_sulfadiazin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/062/REK/RP_55_2013_AL_sulfadiazin.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- RPA 125/2013 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 á 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/222/REK/RP\\_125\\_2013\\_daraprim.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/222/REK/RP_125_2013_daraprim.pdf) oraz [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/221/REK/RP\\_125\\_2013\\_daraprim.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/221/REK/RP_125_2013_daraprim.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- RPA 85/2017 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 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/134/REK/RP\\_85\\_2017\\_Sulfadiazin-Heyl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/134/REK/RP_85_2017_Sulfadiazin-Heyl.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- RPA 86/2017 Rekomendacja 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 (pyrimethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/133/REK/RP\\_86\\_2017\\_Daraprim.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/133/REK/RP_86_2017_Daraprim.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- RPA 8/2021 Rekomendacja nr 8/2021 z dnia 28 stycznia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg, we wskazaniach :toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/334/REK/8\\_2021\\_Sulfadiazin\\_Heyl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/334/REK/8_2021_Sulfadiazin_Heyl.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- SRP 75/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2013z dnia 20maja2013r.w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/062/SRP/U\\_14\\_219\\_130520\\_stanowisko\\_75\\_Sulfadiazin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/062/SRP/U_14_219_130520_stanowisko_75_Sulfadiazin.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)

- SRP 195/2013 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.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/222/SRP/U\\_27\\_455\\_130916\\_stanowisko\\_195\\_Daraprim\\_\(pirymetamina\)\\_toksoplazmoza.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/222/SRP/U_27_455_130916_stanowisko_195_Daraprim_(pirymetamina)_toksoplazmoza.pdf) oraz  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/221/SRP/U\\_27\\_455\\_130916\\_stanowisko\\_195\\_Daraprim\\_\(pirymetamina\)\\_toksoplazmoza.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/221/SRP/U_27_455_130916_stanowisko_195_Daraprim_(pirymetamina)_toksoplazmoza.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- SRP 152/2017 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/134/SRP/U\\_49\\_544\\_stanowisko\\_152\\_Sulfadiazin-Heyl\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/134/SRP/U_49_544_stanowisko_152_Sulfadiazin-Heyl_import_docelowy.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- SRP 153/2017 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2017 z dnia 11 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim (pirymethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/133/SRP/U\\_49\\_545\\_stanowisko\\_153\\_Daraprim\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/133/SRP/U_49_545_stanowisko_153_Daraprim_import_docelowy.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)
- SRP 8/2021 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/334/SRP/U\\_4\\_29\\_25012021\\_s\\_8\\_%20Sulfadiazin-Heyl\\_sulfadiazinum\\_import\\_zacz\\_SAFE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/334/SRP/U_4_29_25012021_s_8_%20Sulfadiazin-Heyl_sulfadiazinum_import_zacz_SAFE.pdf) (data dostępu: 09.03.2021 r.)



## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 20.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Toxoplasmosis"[Mesh]	20 372
#2	Search: "Toxoplasmosis, Cerebral"[Mesh]	1 319
#3	Search: "Toxoplasmosis, Ocular"[Mesh]	1 846
#4	Search: "Toxoplasmosis, Congenital"[Mesh]	2 679
#5	Search: toxoplasma[Title/Abstract] OR toxoplasma[Title/Abstract] OR toxoplasmosis[Title/Abstract] OR toxoplasmoses[Title/Abstract] OR neurotoxoplasmosis[Title/Abstract] OR neurotoxoplasmoses[Title/Abstract]	28 395
#6	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	30 620
#7	Search: "Pyrimethamine"[Mesh]	4 727
#8	Search: pyrimethamine[Title/Abstract] OR pyrimethaminum[Title/Abstract] OR pirimethamine[Title/Abstract] OR primethamine[Title/Abstract] OR pyrimethamin[Title/Abstract] OR pyrimethylamine[Title/Abstract]	5 157
#9	Search: #7 OR #8	6 759
#10	Search: #6 AND #9	1 389
#11	Search: #6 AND #9 Filters: English, Polish	982
#12	Search: #6 AND #9 Filters: English, Polish, from 2017/1/1 - 2021/2/16	113

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 09.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp toxoplasmosis/	19 395
#2	exp cerebral toxoplasmosis/	489
#3	exp ocular toxoplasmosis/	346
#4	exp congenital toxoplasmosis/	1 734
#5	(toxoplasma or toxoplasma[Title/Abstract] or toxoplasmosis or toxoplasmoses or neurotoxoplasmosis or neurotoxoplasmoses).ab,kw,ti.	24 950
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	29 270
#7	exp pyrimethamine/	7 652
#8	(pyrimethamine or pyrimethaminum or pirimethamine or primethamine or pyrimethamin or pyrimethylamine).ab,kw,ti.	5 217
#9	7 or 8	10 327
#10	6 and 9	2 822
#11	limit 10 to ((english or polish) and yr="2017 -Current")	340

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 20.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis] explode all trees	84
#2	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Cerebral] explode all trees	38
#3	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Ocular] explode all trees	19
#4	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis, Congenital] explode all trees	12

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(toxoplasma OR toxoplasma OR toxoplasmosis OR toxoplasmoses OR neurotoxoplasmosis OR neurotoxoplasmoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	277
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	277
#7	MeSH descriptor: [Pyrimethamine] explode all trees	726
#8	(pyrimethamine OR pyrimethaminum OR pirimethamine OR primethamine OR pyrimethamin OR pyrimethylamine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 331
#9	#7 OR #8	1 331
#10	#6 AND #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Feb 2021	29