



Rekomendacja nr 81/2024

z dnia 1 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny produktu leczniczego 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, Pirymethamine, tabletki 25 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z 24 marca 2021 roku nr 33/2021 w sprawie oceny Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Zidentyfikowano 2 metaanalizy sieciowe oceniające leczenie pacjentów z toksoplazmozą oczną (Feliciano-Alfonso 2021) oraz toksoplazmozą OUN (Prosty 2023) oraz 1 badanie kohortowe Strang 2023 oceniające ryzyko wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci urodzonych przez matki zakażone toksoplazmozą. Dodatkowo uwzględniono przegląd literatury Deganich 2022, przedstawiający aktualną wiedzę na temat leczenia toksoplazmozy wrodzonej u noworodków oraz przegląd systematyczny literatury Garweg 2021, opisujący skuteczności leczenia antybiotykami w toksoplazmozie ocznej. Odnalezione dowody naukowe wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania pirymetaminy w leczeniu skojarzonym w ocenianych wskazaniach. Przy czym wnioskowanie opiera się w większości na badaniach o niskiej wiarygodności.

Pod uwagę wzięto także wytyczne towarzystw naukowych, które wskazują skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego jako podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 290 tys. zł, przy uwzględnieniu liczebności populacji na poziomie 489 pacjentów. Niemniej przy uwzględnieniu cen przedstawionych w bazie danych EURIPID, koszt refundacji może być znacznie niższy i wynosić ok. [REDACTED]. Należy także wskazać,

że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z liczbą pacjentów, u których stosowanie ocenianych produktów byłoby wskazane.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Daraprim, Pirymethamine, tabletki 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 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 t.j. z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Toksoplazmoza (łac. *Toxoplasmosis*, ang. *Toxoplasmosis*) jest pasożytniczą chorobą spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, dzielące się powoli postaci pierwotniaka, które utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Toksoplazmoza wrodzona dotyczy zarażenia płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub niedługo przed zapłodnieniem. Przebiega jako samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, objawowe zarażenia płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia, odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpoobjawowa lub bezobjawowa. Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi) trymestrze ciąży. Nieleczona (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

Toksoplazmoza oczna objawia się postępującym zapaleniem siatkówki i naczyńówki o różnej dynamice, częściej u osób w stanie immunosupresji. W jej wyniku może dojść do zapalenia gałki ocznej, trwałych ubytków w polu widzenia, niedowidzenia i ślepoty.

Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością (np. w przebiegu HIV) powoduje niewydolność wielonarządową, odrzucenie przeszczepu i zaburzenia neurologiczne.

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu, szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Zgodnie z danymi NFZ, w 2022 r. liczba pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem: toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza wrodzona oraz toksoplazmoza OUN w zakażeniu HIV, wyniosła odpowiednio: 291, 312, 5.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie eksperta klinicznego we wnioskowanych wskazaniach stosuje się:

- w toksoplazmozie wrodzonej – spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko), pirymetamina + sulfadiazyna;
- w toksoplazmozie ocznej - trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + klindamycyna, pirymetamina + sulfadiazyna, pirymetamina + azytromycyna;
- w toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV - trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna, pirymetamina + klindamycyna.

Aktualnie w Polsce brak jest dostępnej refundowanej technologii alternatywnej we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna oraz toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Lek zawierający spiramycynę (Rovamycine) jako substancję czynną jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (m.in. toksoplazmoza ciężarnych, zapobiegawczo w toksoplazmozie wrodzonej).

W ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach dostępne są także inne produkty lecznicze, tj. Adiazine, Sulfadiazina Reig Joffre oraz stosowane z sulfadiazyną, tj. Calciumfolinat oraz Leucovorin.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z ChPL Daraprim w skojarzeniu z sulfonamidem jest skuteczny w leczeniu toksoplazmozy, w tym zakażeń ocznych, zakażeń wrodzonych oraz zakażeń u osób z niedoborami odporności.

Wnioskowane wskazania zawierają się w zarejestrowanych wskazaniach.

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 aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono:

- Strang 2023 – badanie kohortowe oceniające ryzyko wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci pochodzących od matek zakażonych toksoplazmą (leczonych bądź nieleczonych);

- Feliciano-Alfonso 2021 - metaanaliza oceniająca leczenie sulfadiazyną u chorych z toksoplazmozą oczną. Do metaanalizy włączono 19 badań, w których uczestniczyło od 19 do 72 pacjentów;
- Prosty 2023 - metaanaliza oceniająca leczenie sulfadiazyną u chorych z toksoplazmozą OUN. Do przeglądu włączono 26 badań kohortowych, 5 badań RCT oraz jedno badanie oceniające dawkowanie leku. Liczebność populacji w badaniach wahała się od 20 do 299 pacjentów.

Dodatkowo uwzględniono przegląd literatury Deganich 2022, przedstawiający aktualną wiedzę na temat leczenia toksoplazmozy wrodzonej u noworodków oraz przegląd systematyczny literatury Garweg 2021, skupiający się na opisie skuteczności leczenia antybiotykami w toksoplazmozie ocznej.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Toksoplazmoza wrodzona

Do badania Strang 2023 włączono 94 kobiet z ostrą toksoplazmozą ciążową. Kobietom w pierwszym trymestrze (w przypadku już zdiagnozowanej toksoplazmozy) i po 34 tygodniu ciąży podawano spiramycynę, natomiast od 16 do 34 tygodnia ciąży sulfadiazynę, pirymetaminę i kwas folinowy. Następnie obserwacją objęto 61 dzieci, w tym u 11 (18%) potwierdzono zakażenie, a u 50 (82%) nie potwierdzono zakażenia (narażonych). Łącznie urodziło się 50 zdrowych dzieci, w tym 44 urodzonych przez leczone matki i 6 od nieleczonych (zdiagnozowanych podczas hospitalizacji przy porodzie). Urodziło się 11 zakażonych dzieci, w tym 7 urodzonych przez nieleczone kobiety. Spośród nieleczonych kobiet, dwie nie miały opieki prenatalnej, a pozostałe miały negatywne wyniki testów w trzecim trymestrze ciąży. Wyniki badania wskazują, że dzieci urodzone przez nieleczone matki, miały 6,5 razy IS wyższe ryzyko zakażenia (RR=0,15 [95%CI: 0,05; 0,44]).

Wszystkie dzieci (61) rozpoczęły leczenie pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym. Dzieci miały wizyty kontrolne co 45 dni do ukończenia 90 dni (trzy badania serologiczne). W przypadku stwierdzenia spadku poziomu przeciwciał *anty-T. gondii IgG* po 90 dniach w porównaniu do dwóch poprzednich wyników, leczenie przerywano, a kontrole odbywały się co dwa miesiące aż do ukończenia roku. Dzieci, które miały ujemny wynik lub zerowy poziom przeciwciał *anty-T. gondii IgG* w wieku 12 miesięcy, uznawano za zdrowe (pierwsza grupa „narażone”). Dzieci uznane za zakażone, otrzymywały leki przeciw toksoplazmozie aż do ukończenia 12 miesiąca życia. Po osiągnięciu roku, leczenie przerywano.

53 z 61 dzieci zakończyło leczenie po trzech testach serologicznych. Wśród 11 zakażonych dzieci, 3 bezobjawowe przypadki zostały wykryte po odstawieniu leków. Osoby uznane za narażone (50/61) uzyskały negatywny wynik na obecność *anty-T. gondii IgG* średnio po 9 miesiącach (zakres od 3 do 12 miesięcy).

10 zakażonych dzieci zakończyło leczenie trwające do 12 miesięcy, a 1 zakażone dziecko nie kontynuowało leczenia farmakologicznego z powodu poważnej neutropenii. Podczas badania kontrolnego 59 dzieci miało regularnie analizowaną morfologię krwi, a jedynie neutropenia była istotna wśród innych skutków ubocznych (wymioty, nudności, wysypka skórna, anemia, małopłytkowość). Stwierdzono istotną statystycznie zależność między częstością występowania neutropenii (21/59; 35,6%) a faktem zakażenia u dzieci [RR=0,37 (95%CI: 0,20; 0,67), p = 0,001]. Dzieci w grupie zakażonych miały 2,7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii. Wszystkie dzieci z neutropenią były objęte opieką ambulatoryjną

i nie miały innych schorzeń, które mogłyby przyczynić się do obniżenia liczby neutrofilii. Wśród zakażonych pacjentów, u których rozwinęła się neutropenia, 3 było bezobjawowych, natomiast 5 wykazywało objawy kliniczne (1 dziecko z uszkodzeniami oczu i zwapnieniami mózgu, 2 ze zwapnieniami mózgu oraz 2 z uszkodzeniami oczu).

W przeglądzie Deganich 2022 uwzględniono m.in. badania:

- McLeod 2006 – do retrospektywnego badania włączono 120 noworodków z wrodzoną toksoplazmozą, leczonych: sulfadiazyną raz dziennie, kwasem folinowym trzy razy w tygodniu oraz pirymetaminą raz dziennie przez 2 lub 6 miesięcy, po którym następnie podawano pirymetaminę 3 razy w tygodniu do końca rocznej terapii. W porównaniu do kohorty kontrolnej (nieleczonej), wszyscy leczeni pacjenci wykazywali poprawę: neurologiczną, kognitywną, oczną oraz słuchową. 72% niemowląt z umiarkowaną lub ciężką objawowo chorobą w momencie urodzenia, osiągnęło unormalizowane funkcje neurologiczne i kognitywne po zastosowaniu leczenia;
- Cortina-Borja 2010 – do obserwacyjnego, kohortowego, prospektywnego badania włączono 293 pacjentów z wrodzoną toksoplazmozą. Pacjenci otrzymujący leczenie prenatalnie, charakteryzowali się obniżonym ryzykiem śmierci lub rozwinieniem poważnych objawów neurologicznych o ok. 75%. U niemowląt, których matki były leczone w trakcie ciąży, stwierdzono niższy odsetek (25,7%) śmiertelności lub rozwinięcia poważnych objawów neurologicznych, w porównaniu do grupy kontrolnej (60%).

Analiza wyników przeglądu Deganich 2022 wykazała, że leczenie pirymetaminą wiąże się z występowaniem działań niepożądanych takich jak: hepatotoksyczność, aplastyczna anemia, leukopenia, supresja tkanki szpiku kostnego związanej z dawkowaniem leków, trombocytopenia oraz nadwrażliwość. Sulfadiazyna dodatkowo może prowadzić do: alergicznego zapalenia skóry, powstawania pokrzywek oraz neutropenii. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że jest to akceptowalne ryzyko, ponieważ brak leczenia może prowadzić do następstw takich jak: patologie neurologiczne, upośledzenia umysłowe i psychomotoryczne, choroby naczyńkowo-siatkówkowe (choroba naczyńkowo-siatkówkowa rozwija się u 85% nieleczonych pacjentów).

Toksoplazmoza oczna (ocular toxoplasmosis, OT)

Analiza wyników badań włączonych do metaanalizy Feliciano-Alfonso 2021, dla porównania: iniekcja doszkliskowa klindamycyną vs. pirymetamina z sulfadiazyną (PYR/SDZ), wykazała IS różnicę na korzyść klindamycyny (MD=0,11; 95%CI: 0,03; 0,20) w zakresie wyniku logMAR¹. Nie stwierdzono różnic między grupami w pozostałych punktach końcowych oraz w porównaniu z trimetoprimem sulfametoksazolem (TMP/SMX) vs. PYR/SDZ.

W przeglądzie Feliciano-Alfonso 2021 wykazano, że schemat leczenia należy wybierać indywidualnie, uwzględniając bezpieczeństwo każdego schematu terapeutycznego (azytromycyna wydaje się mieć najlepszy profil bezpieczeństwa), historię alergii na sulfonamidy oraz dostępność leków oferowanych w ramach systemu opieki zdrowotnej w danym kraju. Nie istnieje konsensus dotyczący najlepszych schematów leczenia OT, leczenie powinno obejmować co najmniej dwa antybiotyki wraz z kortykosteroidami.

¹ Wykres logMAR (ang. *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) - wykres składający się z rzędów liter, który jest używany do określania ostrości wzroku.

Autorzy przeglądu Garweg 2021 wskazują, że skojarzenie pirymetaminy i sulfadiazyny z lub bez kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, stanowi dzisiejszy złoty standard w leczeniu toksoplazmozy ogólnoustrojowej i ocznej. Podkreślono wyraźną tendencję do odchodzenia od terapii skojarzonej PYR/SDZ, związanej z działaniami niepożądanymi na rzecz terapii skojarzonej z trimetoprimem 160 mg i sulfametoksazolem 800 mg (TMP/SMX), która jest porównywalna pod względem skuteczności klinicznej do pirymetaminy i sulfadiazyny, lecz wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa. Stosuje się kilka innych schematów leczenia, lecz żaden nie wydaje się skuteczniejszy i lepszy od pirymetaminy + sulfadiazyny. Należą do nich, oprócz TMP/SMX, połączenie pirymetaminy z klindamycyną, atowakwonem, klarytromycyną lub azytromycyną, a także monoterapię atowakwonem lub azytromycyną.

Toksoplazmoza OUN przy zakażeniu wirusem HIV (*Toxoplasmosis encephalitis*, TE)

Łączny odsetek odpowiedzi klinicznej na leczenie, z badań włączonych do metaanalizy Prosty 2023, oceniających skuteczność leczenia schematem: pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy (P-S), wyniósł: 81,2% (95%CI: 74,4-86,6%). Nie odnotowano różnic IS dla porównywanych schematów, tj. P-S vs TMP-SMX; P-S vs P-C (pirymetamina + klindamycyna + kwas folinowy).

Wyniki metaanalizy Prosty 2023 w zakresie bezpieczeństwa, wykazały IS różnice dla porównania:

- TMP-SMX vs. P-S - w grupie TMP-SMX IS rzadziej przerywano leczenie z powodu toksyczności terapii w porównaniu do stosowania schematu P-S. Odsetek pacjentów przerywających leczenie, stosujących P-S vs. TMP-SMX był równy 30,5% (95%CI: 27,1-34,2%, I²=0,0% p <0,01);
- P-S vs. P-C - większe ryzyko przerwania leczenia u pacjentów stosujących P-S niż w grupie pacjentów stosujących P-C, RR=2,17 (95%CI: 1,22-3,85, I²=32,4%).

W badaniu Prosty 2023 wskazano, że schemat TMP-SMX ma prawdopodobnie porównywalną skuteczność kliniczną, przy jednoczesnym lepszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach stosowania, niż pozostałe terapie opierające się na pirymetaminie.

Należy podkreślić, że metaanalizy i przeglądy systematyczne włączone do oceny, opierają się w większości na badaniach o niskiej wiarygodności.

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 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z informacjami zawartymi w rozpatrywanym zleceniu MZ, szacunkowa cena jednostkowa za opakowanie Daraprim wynosi 88,25 zł.

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta chorego na toksoplazmozę: wrodzoną, oczną i OUN w przebiegu HIV, zgodnie z kosztami opakowań leków przedstawionymi w zleceniu MZ, wynosić będzie odpowiednio: 316 zł, 841,8 zł i 1 314 zł.

Jednocześnie należy wskazać, że przy uwzględnieniu cen przedstawionych w bazie danych EURIPID, koszt refundacji może być ok. [REDAKTOWANE] niższy. Zgodnie z kosztami opakowań leków odnalezionymi w bazie EURIPID, roczny koszt leczenia jednego pacjenta chorego na toksoplazmozę: wrodzoną, oczną i OUN w przebiegu HIV, wynosić będzie odpowiednio: [REDAKTOWANE].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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 2023 r. sprowadzono łącznie 369 opakowań leku Daraprim dla 53 pacjentów za łączną kwotę refundacji 32 564,25 zł, w tym:

- dla 31 pacjentów z toksoplazmozą wrodzoną za łączną kwotę refundacji ok. 9,8 tys. zł;
- dla 13 pacjentów z toksoplazmozą oczną za łączną kwotę refundacji ok. 11 tys. zł;
- dla 9 pacjentów z toksoplazmozą OUN w przebiegu zakażenia HIV za łączną kwotę refundacji ok. 11,8 tys. zł;

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że przy założeniu populacji docelowej na poziomie 489 pacjentów (zgodnie z danymi NFZ), roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą: 289,43 tys. zł.

Uwzględniając opinie ekspertów, łączna szacowana liczba pacjentów we wszystkich wskazaniach, może być wyższa (ok. 710 - 812 pacjentów). Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, wydatki płatnika publicznego mogą wynieść od ok. 483 tys. zł do ok. 550 tys. zł.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że ceny przedstawione w bazie danych EURIPID są niższe względem przedstawionym w zleceniu MZ i tym samym istnieje potencjalna możliwość zrefundowania większej liczby opakowań dla ewentualnie większej liczby osób wymagających leczenia.

Ograniczenia

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej, w związku z czym przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością.

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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanych wskazań:

- toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV: PTN AIDS 2022; EACS 2021; UpToDate 2022; NIH OARAC 2024; HAS 2024;
- toksoplazmozy wrodzonej - Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022; UpToDate 2022;
- toksoplazmozy ocznej: UpToDate 2022.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.04.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.742.2024.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Daraprim, Pirymethamine, tabletki 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. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4211.12.2024. „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”. Data ukończenia: 25.07.2024 r.