



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
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.12.2024

Data ukończenia: 25 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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 2022 r., poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.).

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

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

Wykaz skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej (AOTMiT)
EACS	European AIDS Clinical Society
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDI	nephrogenic diabetes insipidus (cukrzyca nefrogena)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH OARAC	National Institute of Health, Office of AIDS Research Advisory Council
OT	Toksoplazmoza oczna (ang. Ocular toxoplasmosis)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
P-S	Pirymetamina + sulfadizyna
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PYR/SDZ	Pirymetamina + sulfadiazyna
TE	Toksoplazmoza OUN przy zakażeniu wirusem HIV (ang. Toxoplasmosis encephalitis)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMP-SMX	trimetoprim sulfametoksazolu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
8. Alternatywne technologie medyczne	25
9. Wskazanie dowodów naukowych	26
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	26
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 36	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	36
11. Kluczowe informacje i wnioski	39
12. Źródła	42
13. Załączniki	43
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	43

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	18.04.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.742.2024.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: Daraprim, Pirymethamine, tabletki 25 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV., sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Daraprim, Pirymethamine, tabletki 25 mg
-

Do finansowania we wskazaniach:

- toksoplazmoza wrodzona,
 - toksoplazmoza oczna,
 - toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.04.2024 r., znak PLD.45340.742.2024.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 18.04.2024 r.), Minister Zdrowia 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Daraprim, Pirymethamine, tabletki 25 mg

we wskazaniach:

- toksoplazmoza wrodzona;
- toksoplazmoza oczna;
- toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- B58 Toksoplazmoza B58.0 Okulopatia toksoplazmozowa;
- B58.1 Toksoplazmozowe zapalenie wątroby (K77.0);
- B58.2 Toksoplazmozowe zapalenie opon mózgowych i mózgu (G05.2);
- B58.3 Toksoplazmoza płucna (J17.3);
- B58.8 Toksoplazmoza z zajęciem innych narządów;
- B58.9 Toksoplazmoza, nie określona;
- P37.1 - Wrodzona toksoplazmoza

Źródło: <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/729>, toksoplazmoza; <http://onkologia-online.pl/icd10/show/6580>, wrodzona toksoplazmoza [dostęp: 16.07.2024 r.]

Etiopatogeneza

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

T. gondii to bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu życiowym. Wymienia się trzy podstawowe postaci rozwojowe: tachyzoit, cystę tkankową i oocystę. Rozwój płciowy pasożyta zachodzi w komórkach nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego żywiciela ostatecznego – kota domowego i innych kotowatych, z kolei rozwój bezpłciowy w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków (w tym człowieka) i niektórych gatunków ptaków. U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, powoli dzielące się postaci pierwotniaka, które utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Rezerwuarem pasożyta są koty i inne kotowate, a do zarażenia człowieka dochodzi poprzez:

- pożywienie (warzywa, owoce), wodę i ręce zanieczyszczone oocystami wydalonymi z kałem kota;
- spożycie surowego lub niedogotowanego mięsa zarażonych zwierząt zawierającego cysty pierwotniaka (najczęściej wieprzowego i baraniego);
- przekazanie tachyzoitów od kobiety ciężarnej do płodu przez łożysko podczas parazytemii (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego);
- przypadkowy kontakt z tachyzoitami (rzadko przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

Po przebyciu toksoplazmozy, w okresie immunosupresji, możliwa jest reaktywacja zarażenia na skutek pęknięcia cyst tkankowych i przekształcania się uśpionych w nich postaci w inwazyjne tachyzoity (inwazja endogenna).

Do pozostałych czynników ryzyka zarażenia należą: kontakt z produktami spożywczymi skażonymi odchodami kotów (warzywa, woda), spożywanie surowego mięsa (np. tatar, „metka”) i niepasteryzowanego mleka, kontakt z kotami i ze skażoną ziemią (ogród, rośliny balkonowe). Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu (postać uogólniona, oczna) są: stany zmniejszenia odporności o dowolnej przyczynie (szczególnie immunosupresja po przeszczepieniu narządów), chemioterapia nowotworów złośliwych, leczenie immunosupresyjne z innych powodów, zakażenie HIV (toksoplazmoza narządu wewnętrznego wskazuje na AIDS) oraz okres płodowy.

Okres wylęgania postaci nabytej wynosi od 2 tygodni do 2 miesięcy (średnio 4 tygodnie). Parazytemia trwa od 1 do 3 tygodni. Ryzyko zarażenia płodu wynosi 17–25% w I trymestrze ciąży, 25–54% w II trymestrze i 60-90% w III trymestrze. Chory nie zaraża kontaktujących się z nim osób.

Epidemiologia

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zarażenia dla płodu

szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ~50% ciężarnych). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

Postacie kliniczne mogą współistnieć ze sobą. Wymienia się:

- postać węzłową: najczęstszą u osób immunokompetentnych, która dominuje powiększenie węzłów chłonnych (najczęściej szyjnych wzdłuż tylnego brzegu mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego, karkowych i potylicznych, rzadziej uogólniona limfadenopatia). Węzły o średnicy do 3 cm, tkliwe w ostrym okresie inwazji, później niebolesne i nie ropiejące. Niekiedy dodatkowymi objawami są objawy grypopodobne. W 1/3 przypadków u pacjentów z widocznymi objawami obraz kliniczny przypomina mononukleozę.;
- postać oczną: objawiającą się postępującym zapaleniem siatkówki i naczyniówki o różnej dynamice, częściej u osób w stanie immunosupresji;
- postać uogólnioną: bardzo rzadko występującą u osób immunokompetentnych, najczęściej stwierdzaną u pacjentów w stanie immunosupresji. Objawy ze strony jednego lub kilku narządów wewnętrznych (zapalenie mięśnia sercowego, płuc, opłucnej, wątroby z jej powiększeniem, powiększenie śledziony, niedokrwistość, skaza krwotoczna) i/lub OUN (zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, rdzenia kręgowego, zapalenie wielonerwowe).;
- toksoplazmozę wrodzoną: dotyczy zarażenia płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub niedługo przed zapłodnieniem. Przebiega jako: samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia, odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpoobjawowa lub bezobjawowa. Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi) trymestrze ciąży. Nieleczona (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Przy identyfikacji czynnika etiologicznego podstawowymi metodami rozpoznania zarażenia są:

- badania serologiczne - stwierdzenie swoistych przeciwciał w surowicy u pacjentów immunokompetentnych:
 - przeciwciała IgM – pojawiają się po 1 tygodniu od inwazji, osiągają maksymalne stężenie po 1 miesiącu i zwykle zanikają po 6–9 miesiącu, mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy lub lat od momentu zarażenia;
 - przeciwciała IgA – świadczą o niedawnym zarażeniu, zanikają wcześniej niż IgM (badanie trudniej dostępne, szczególnie przydatne w diagnostyce zarażenia u kobiet w ciąży i w postaci wrodzonej);
 - przeciwciała IgG – maksymalne stężenie 2–3 miesiące po zarażeniu, utrzymują się przez całe życie. Gdy konieczne jest ustalenie czasu zarażenia (np. u kobiet w ciąży), oznacza się tzw. awidność (siłę wiązania z antygenem) przeciwciał IgG (przeciwciała o niskiej awidności oznaczają ostrą fazę toksoplazmozy, z kolei przeciwciała o wysokiej awidności oznaczają inwazję przed ≥ 20 tygodniem).
- identyfikacja pasożyta – u pacjentów w stanie immunosupresji, u płodu oraz u immunologicznie niedojrzałych noworodków i niemowląt (materiał: krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe, płyn wewnątrzgałkowy lub fragment tkanki lub zajętego narządu) należy wyizolować pasożyta (hodowla i badanie mikroskopowe), wykryć jego antygeny lub materiał genetyczny (PCR).

Do innych badań wykonywanych w każdym przypadku toksoplazmozy należy badanie dna oka. W przypadku podejrzenia zajęcia OUN należy wykonać badania obrazowe mózgowia (TK, MR) – charakterystyczne nieregularne zmiany ogniskowe.

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania toksoplazmozy nabytej (dotyczy również kobiet w ciąży):

- serokonwersja swoistych przeciwciał IgG, lub

- znamienne zwiększenie poziomu swoistych przeciwciał IgG (≥ 2 -krotnie) w odstępie ≥ 4 tygodni, lub
- objawy kliniczne toksoplazmozy i wykrycie swoistych przeciwciał IgA/IgM w surowicy i wysoki poziom swoistych przeciwciał IgG o niskiej ($<20\%$) awidności, lub
- stwierdzenie triady Piringera-Kuchinki (histocyty nabłonkowe, rozrost grudek chłonnych, poszerzenie zatok korowych i rdzennych) w badaniu histologicznym powiększonego węzła chłonnego i wykrycie swoistych przeciwciał IgM oraz zwiększającego się lub wysokiego poziomu swoistych IgG, lub
- izolacja pierwotniaka (hodowla) lub stwierdzenie materiału genetycznego we krwi, płynach ustrojowych lub tkankach.

U pacjentów w stanie immunosupresji rozpoznanie stanowi zazwyczaj wyłącznie obraz kliniczny (np. charakterystyczne zmiany ogniskowe w mózgu).

Rozpoznanie różnicowe

W przypadku postaci nabytej: mononukleozą zakaźną, cytomegalia, chłoniak Hodgkina, chłoniaki nie-Hodgkina, gruźlica, sarkoidoza, zakażenie HIV.

Monitorowanie

Zaleca się regularną kontrolę morfologii krwi obwodowej podczas prowadzenia leczenia ze względu na istotne ryzyko leukopenii i małopłytkowości oraz okresowe badanie dna oka w razie pogorszenia ostrości wzroku.

Rokowanie

Dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej u pacjentów z prawidłową funkcją układu odporności, niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci z wrodzoną postacią zarażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga 10%.

Profilaktyka

Przestrzeganie podstawowych zasad higieny i żywienia:

- unikanie spożywania i próbowania surowego lub półsurowego mięsa i wędlin, surowego mleka, dokładne mycie rąk i narzędzi kuchennych po kontakcie z tymi produktami;
- dokładne mycie owoców i warzyw przed spożyciem;
- stosowanie rękawic ochronnych (gumowych lub lateksowych) do pracy w ogrodzie i w polu;
- codzienne czyszczenie kocich kuwet z piaskiem i dokładne mycie rąk po kontakcie z kotem lub przedmiotami zanieczyszczonymi jego odchodami (jeżeli to możliwe, tych czynności nie powinna wykonywać kobieta w ciąży).

Przesiewowe badania serologiczne są wskazane u kobiet przed planowaną ciążą oraz okresowo u seronegatywnych kobiet ciężarnych (monitorowanie serokonwersji w celu rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej toksoplazmozy wrodzonej).

Obowiązek zgłaszania do PSSE dotyczy wszystkich przypadków toksoplazmozy wrodzonej (bezobjawowych i objawowych).

Powikłania

Do powikłań toksoplazmozy wrodzonej należą: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wodogłowie (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego), padaczka, zaćma, odklejenie siatkówki.

W przypadku toksoplazmozy ocznej: zapalenie gałki ocznej, trwałe ubytki w polu widzenia, niedowidzenie, ślepota.

Przy toksoplazmozie u pacjentów z upośledzoną odpornością: niewydolność wielonarządowa, odrzucenie przeszczepu, zaburzenia neurologiczne.

Źródło: OT.4211.4.2024 Adiazine (sulfadiazyna), Medycyna Praktyczna

3.2. Liczebność populacji

Poniżej przedstawiono populację pacjentów ze stwierdzoną toksoplazmozą oczną / toksoplazmozą wrodzoną / toksoplazmozą OUN w przebiegu HIV w latach 2020-09.2023, zgodnie z uzyskanymi danymi NFZ.

Tabela 1. Liczebność pacjentów ze stwierdzoną toksoplazmozą oczną / toksoplazmozą wrodzoną / toksoplazmozą OUN w przebiegu HIV w latach 2020-2023, dane NFZ

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	2020	2021	2022	2023	Uśrednione 2024
Toksoplazmoza oczna (B58.0)	230	281	291	183	262
Toksoplazmoza wrodzona (P37.1)	201	294	312	168	262
Toksoplazmoza OUN w zakażeniu HIV (B58.2)	1	5	5	3	4

Według informacji otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia w okresie styczeń-grudzień 2023, wydano pozytywne zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego produktu leczniczego Daraprim:

- 49 zgód dla 31 pacjentów w toksoplazmozie wrodzonej,
- 18 zgód dla 13 pacjentów w toksoplazmozie ocznej,
- 15 zgód dla 9 pacjentów w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV;

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja, w ramach raportu OT.4221.4.2024 Sulfadiazyna Reig Jofre / Adiazine, zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianym wskazaniu. Otrzymano jedną opinię, Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. n. med. Tomasza Smiatacza

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Zakaźnych
Toksoplazmoza OUN u osób żyjących z HIV	<i>Wśród osób żyjących z HIV – 10-20 przypadków rocznie (szacunki własne, na świecie toksoplazmoza OUN stanowi ok. 11% przypadków AIDS – w Polsce w 2022 r, było to 135 zachorowań; niestety w Polsce ten odsetek będzie nieco wyższy ze względu na problem późnych rozpoznań zakażenia HIV, na etapie już pełnoobjawowego AIDS, a także z powodu zaawansowanych zakażeń wśród obywateli Ukrainy). Szacunek własny: >95% będzie stosować tę technologię.</i>
Toksoplazmoza wrodzona	<i>Toksoplazmoza wrodzona – ok 250-300 przypadków rocznie (szacunek własny: częstość ok. 1/1000 noworodków przy 270 000 urodzeń w 2023 r.). Tu jest mi trudno oszacować odsetek w którym ta technologia byłaby stosowana ze względu na wyrażane obawy o toksyczność, jednak nadal ta technologia znajduje się w wytycznych, dlatego przyjąłbym ok. 90%.</i>
Toksoplazmoza oczna	<i>Toksoplazmoza oczna – ok. 500-550 przypadków rocznie (szacunek własny: w USA częstość występowania toksoplazmozy ocznej szacuje się na 1,4/100 000 mieszkańców; transpolacja tej częstości na 36 mln populacji Polski daje liczbę ok 500 przypadków). Szacunek własny: >95% będzie stosować tę technologię</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Daraprim nie znajdują się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Daraprim

Nazwa leku	Daraprim (pirymetamina)
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline Export Ltd
Postać i droga podania	Tabletka, podanie doustne
Klasyfikacja	kod ATC: diaminopyrimidyny – P01BD01.
Wskazania	Daraprim działa synergistycznie z sulfonamidami w leczeniu pojedynczą dawką zimnicy wywołanej przez szczepy <i>Plasmodium falciparum</i> wrażliwe na to skojarzone leczenie. Preparat Daraprim w skojarzeniu z sulfonamidem jest skuteczny w leczeniu toksoplazmozy, w tym zakażeń ocznych, zakażeń wrodzonych oraz zakażeń u osób z niedoborami odporności.
Dawkowanie	W leczeniu zimnicy lub toksoplazmozy preparat Daraprim nie powinien być stosowany w monoterapii. Musi być zastosowany w skojarzeniu z sulfonamidem, według wskazań do jego zastosowania. <u>Leczenie toksoplazmozy</u> Preparat Daraprim należy stosować w skojarzeniu z sulfadiazyną lub innym odpowiednim sulfonamidem. W trakcie leczenia toksoplazmozy pacjenci otrzymujący preparat Daraprim powinni otrzymywać także suplementację folianów w celu zmniejszenia ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego. Leczenie preparatem Daraprim powinno być kontynuowane przez 3-6 tygodni. W przypadku wskazania do dalszego stosowania preparatu Daraprim, przed kolejną kuracją należy zachować przerwę 2 tygodni. Nie przeprowadzono badań dotyczących
Środki ostrożności	Nie stosować jeśli: u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku; jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na pszenicę, ze względu na obecność skrobi pszennej; podczas karmienia piersią, jeśli noworodek ma mniej niż jeden miesiąc lub ma niedobór G6PD; w przypadku niedoboru G6PD: ryzyko wywołania zniszczenia czerwonych krwinek; w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek.

Źródło: Daraprim ChPL

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Lek Daraprim, zawierający substancję czynną pirymetaminę, w postaci tabletek 25 mg, w identycznych wskazaniach z wnioskowanymi był oceniany przez Agencję w latach 2021 i 2017. W roku 2013 pirymetaminę oceniano 2 razy, raz we wskazaniu toksoplazmoza w przebiegu HIV, a raz w szerszym wskazaniu – toksoplazmoza. Treści Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla poprzednich ocen produktów leczniczych zawierających substancję sulfadiazyna

Nr Stanowiska / Rekomendacji	Treść Stanowiska / Rekomendacji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2021 z dnia 15 marca 2021 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Daraprim (pyrimethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, w ramach importu docelowego i stosowanie go łącznie z innym lekiem o działaniu synergistycznym.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT były pozytywne. 2. Badania kliniczne oraz wytyczne kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pirymetaminy w tych wskazaniach. 3. Minimalny wpływ na budżet płatnika.
<p>Rekomendacja nr 33/2021 z dnia 24 marca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych względem rekomendacji nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV. Odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność kliniczną we wskazaniu toksoplazmoza oczna. W badaniu Kartasasmita 2017 wykazano, że stosowanie schematu trójlekowego zawierającego pirymetaminę dało po trzech tygodniach obserwacji efekt w postaci redukcji wielkości zmian w obrębie siatkówki nie gorsze niż stosowanie terapii czterolekowej (bez pirymetaminy). W przeglądzie systematycznym Zhang 2018 porównano terapię pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną z podawaniem klindamycyny, azytromycyny lub skojarzenia trimetoprim-sulfametoksazol i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych takich jak redukcja zapalenia ciała szklistego, poprawa ostrości widzenia, redukcja nawrotu zapalenia siatkówki związanego z toksoplazmozą.</p> <p>Pod uwagę wzięto także odnalezione aktualizacje wytycznych klinicznych, które nie uległy zmianie w zakresie postępowania zarówno przy toksoplazmozie wrodzonej, jak i toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Daraprim (pyrimethaminum), tabletki á 25 mg we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>Nie jest znana inna technologia medyczna, która w przypadkach toksoplazmozy wymagających leczenia byłaby równie efektywna w dłuższym okresie, jak pirymetamina w terapii skojarzonej z sulfadiazyną. W wymagających leczenia postaciach toksoplazmozy powikłania związane z zastosowaniem Daraprimu i sulfadiazyny są mniej niebezpieczne dla pacjentów niż skutki nieleczzonej aktywnej infekcji.</p>
<p>Rekomendacja nr 86/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Daraprim (pyrimethaminum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują, że we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona, częstość zarażenia płodu przez matkę była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną w porównaniu z innymi schematami leczenia oraz brakiem leczenia. Powyższy schemat był dobrze tolerowany przez kobiety ciężarne. W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano neutropenię, jako najczęstsze działanie niepożądane, która w większości wypadków ustępowała po zwiększeniu dawki kwasu folinowego. Należy jednak wskazać, że badania wzięte pod uwagę w ramach oceny klinicznej charakteryzowały się ograniczeniami m. in. badanie Carellos 2017</p>

	<p>oceniało jedynie bezpieczeństwo stosowania, natomiast badanie Prusa 2015 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu.</p> <p>W przypadku toksoplazmozy ocznej nie odnaleziono badań, w których terapia skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną była porównana z komparatorem wskazanym w kryteriach włączenia do analizy. Do analizy włączono badania, w których porównywano ocenianą technologię antybiotykami w skojarzeniu z kortykosteroidem, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa pirymetaminy względem alternatywnych technologii.</p> <p>Niemniej we włączonych badaniach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii w zakresie nawrotu choroby w porównaniu z terapią azytromycyną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi różne interwencje pod względem poprawy ostrości wzroku oraz redukcji wielkości zmiany w siatkówce, jednak zarówno w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną, jak i klindamycyną i deksametazonem podawanymi dożylnie. Należy jednak mieć na uwadze, że w ramach bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego podczas terapii ocenianą interwencją w porównaniu z terapią azytromycyną.</p> <p>We wskazaniu toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV wyniki jednego z włączonych przeglądów z metaanalizą wykazały różnicę istotną statystycznie dla odpowiedzi całkowitej lub częściowej, na korzyść terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą i klindamycyną. W zakresie oceny bezpieczeństwa jedna z metaanaliz badań wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii pirymetaminy skojarzonej z sulfadiazyną w przypadku zaburzeń wątroby w porównaniu z pirymetaminą skojarzoną z klindamycyną. Odnotowano również istotną statystycznie różnicę w zakresie toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną w porównaniu z terapią skojarzoną pirymetaminą z klindamycyną.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań opublikowanych po 2008 roku, więc stosowane terapie w badaniach mogą nie odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej.</p> <p>Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego, wskazują, że roczne koszty refundacji leku Daraprim z perspektywy płatnika publicznego będą łącznie wynosiły 34 755,70 zł netto.</p> <p>Należy również podkreślić, że zarówno eksperci kliniczni, jak i odnalezione wytyczne kliniczne, zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną we wnioskowanych wskazaniach. Biorąc pod uwagę powyższe, a ponadto brak refundowanych terapii opcjonalnych oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów Prezes Agencji uznaje za zasadną refundację wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2013 dnia 16 września 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Daraprim (pirymetamina) we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu zakażenia HIV.</p> <p>Pirymetamina stosowana zawsze z sulfadiazyną w postaci skojarzonego leczenia, jest aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie. Skuteczność schematów terapeutycznych z zastosowaniem Daraprimu jest od lat potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Produkt leczniczy Daraprim powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych, jak i alternatywnych.</p>
<p>Rekomendacja nr 125/2013 z dnia 16 września 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymetamina), tabletki a 25 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza, toksoplazmoza w przebiegu HIV.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że aktualnie jedyną formą skutecznej terapii toksoplazmozy na świecie jest pirymetamina stosowana w skojarzeniu z sulfadiazyną. Skuteczność ta została potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych. Eksperci kliniczni poproszeni o opinię także potwierdzają skuteczność leczenia w takiej formie, a jeden wskazuje, że pirymetamina jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV, zarówno w schematach podstawowych i alternatywnych. Mając na uwadze powyższe oraz ciężkie konsekwencje niepodjęcia leczenia toksoplazmozy, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Zakaźnych
<p>Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu. Przy każdej podanej technologii proszę określić przybliżony odsetek pacjentów (leczonych we wskazaniu określonym na początku formularza), u których stosowana jest dana technologia. Jeżeli jedną z opcji postępowania w rozpatrywanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., również proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.</p>	<p>W przypadku osób żyjących z HIV:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Sulfadiazyna. (15%) 2) Trymetoprym-sulfametoksazol. (50%) 3) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Klindamycyna. (20%) 4) Sulfadiazyna plus Kwas folinowy plus Atowakwon. (0%) 5) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Azytromycyna. (0%) 6) Brak aktywnego leczenia. (15%) <p>W przypadku toksoplazmozy ocznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Sulfadiazyna. (80%) 2) Trymetoprym-sulfametoksazol. (5%) 3) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Klindamycyna. (10%) 4) Sulfadiazyna plus Kwas folinowy plus Atowakwon. (0%) 5) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Azytromycyna. (0%) 6) Brak aktywnego leczenia. (5%) <p>W przypadku toksoplazmozy wrodzonej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Sulfadiazyna. (90%) 2) Trymetoprym-sulfametoksazol. (0%) 3) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Klindamycyna. (10%) 4) Sulfadiazyna plus Kwas folinowy plus Atowakwon. (0%) 5) Pirymetamina plus Kwas folinowy plus Azytromycyna. (0%) 6) Brak aktywnego leczenia. (0%)
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, w ocenianym wskazaniu, wnioskowane technologie powinny być refundowane:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Każda z powyższych form klinicznych toksoplazmozy powoduje nieodwracalne uszkodzenia zakażonych tkanek i narządów, prowadząc do trwałego kalectwa (m.in. utrata wzroku), a w przypadku nieleczonej toksoplazmozy OUN – do śmierci pacjenta. 2. Skuteczna terapia zapobiega trwałym następstwom i nawrotom. 3. Dostępne terapie alternatywne skutkują częstszymi nawrotami toksoplazmozy OUN po leczeniu wśród osób żyjących z HIV, a także w toksoplazmozie ocznej. 4. Cena dla wielu niezamożnych pacjentów stanowi barierę w dostępie do terapii z wyboru. 5. Cena, które w przeszłości wysoka, obecnie wróciła do niższych wartości, wynosi poniżej 100 PLN za opakowanie.
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, w ocenianym wskazaniu, wnioskowane technologie nie powinny być refundowane:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwe są poważne objawy nietolerancji leku. 2. W 2023 roku pojawiła się metaanaliza wskazująca, że terapia oparta na połączeniu Trymetoprymu z Sulfametoksazolem wydaje się być równie skuteczna co dotychczasowe terapie z wyboru oparte na Pirymetaminie (w połączeniu z Sulfadiazyną lub Klindamycyną) u osób żyjących z HIV.
<p>Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu</p>	<p>Lek powinien być refundowany, gdyż:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cena stanowi dla większości pacjentów istotną barierę w dostępie do leczenia z wyboru. 2. Skala refundacji nie będzie duża – do kilkuset terapii rocznie łącznie w toksoplazmozie OUN u osób żyjących z HIV, w toksoplazmozie ocznej i wrodzonej. 3. Leczenie oparte na połączeniu Sulfadiazyny z Pirymetaminą daje mniej nawrotów choroby po zakończeniu leczenia – zarówno wśród osób żyjących z HIV jak i w toksoplazmozie ocznej. 4. Koszty leczenia trwałych następstw nieleczonej lub nieskutecznie leczonej toksoplazmozy będą wyższe niż koszt refundacji leku. 5. Gdy zmienią się światowe rekomendacje w kierunku połączenia Trymetoprymu z Sulfametoksazolem będzie można odstąpić od refundacji.

Pytanie	dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Zakaźnych
Proszę wskazać na podstawie jakich czynników dobiera się jedną z wnioskowanych technologii medycznych u chorych pacjentów, która z technologii powinna być stosowana jako technologia pierwszego wyboru?	<p>Zalecenia towarzystw naukowych, a ponadto dostępność i cena leku – leczenie należy wdrożyć jak najszybciej.</p> <p>Technologia pierwszego wyboru: Pirymetamina w połączeniu z Sulfadiazyną i Kwasem folinowym; w razie braku dostępu, alternatywnie – Trimetoprym-sulfametoksazol lub Pirymetamina w połączeniu z Klindamycyną i Kwasem folinowym lub Pirymetamina w połączeniu z Azytromycyną i Kwasem folinowym.</p>
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne.?	<p>Dla osób żyjących z zakażeniem HIV:</p> <p>Pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny plus Kwas folinowy p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny plus sulfadiazyna p.o/iv. 2000 mg co 12 godzin (≥60 kg).</p> <p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. CC-1 do CC-13. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunisticinfection. Dostęp 04 marca 2024 r.</p> <p>EACS Guidelines, version 12, October 2023. S. 138-139. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12_0.pdf</p> <p>Mandell, Douglas and Bennett's: „Principles and Practice of Infectious Diseases”, Eighth Edition, Copyright 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc., rozdział 280, s. 3122-3153.e7.</p>
Proszę podać zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu	<p>Sulfadiazyna p.o/iv. 2000 mg co 12 godzin (<60 kg) lub 3000 mg co 12 godzin (≥60 kg), w połączeniu z Pirymetaminą p.o: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny oraz z Kwasem folinowym p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny.</p> <p>Ponadto u osób żyjących z HIV należy zastosować leczenie podtrzymujące po ustąpieniu objawów ostrej choroby do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 >200kom/μL w dwóch badaniach wykonanych w odstępie 6 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna p.o. 1000 mg co 8-12 godzin, kwas folinowy po 10-15 mg co 24 godziny, lub 2. Pirymetamina 25-50 mg p.o. co 24 godziny i klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP), lub 3. TMP-SMX po. 2× 960 mg/dobę

W ramach raportu OT.4311.29.2020 Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) uzyskano opinię od prof. Garlickiego i przedstawiono ją w następujący sposób: „Według prof. A. Garlickiego obecnie w ocenianych wskazaniach stosuje się następujące schematy leczenia (w kolejności od najczęściej stosowanych): w toksoplazmozie ocznej trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + klindamycyna, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + azytromycyna, w toksoplazmozie wrodzonej spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko) i pirymetamina + sulfadiazyna, a w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + klindamycyna.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 16.07.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

Z uwagi na fakt, iż wskazania opisane we wniosku pokrywają się ze wskazaniem ocenianym w raporcie OT.4221.4.2024 dotyczącym produktu Sulfadiazyna Reig Jofre / Adiazine z 2024 r. W niniejszym raporcie przedstawiono wytyczne kliniczne odnalezione w 2024 r. oraz przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne. Jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto marzec 2024 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie dziewięć dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania toksoplazmozy ocznej [[Grupa Ekspertów 2019 (Francja) i UpToDate 2022 (Garweg)], toksoplazmozy wrodzonej [Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022 i UpToDate 2022 (Guerina)] oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV [PTN AIDS 2022, NIH OARAC 2024, HAS 2024, EACS 2021 i UpToDate 2022 (Gandhi)].

W analizowanych wskazaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV leczeniem z wyboru było skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego (leukoworyny) w postaci doustnej. Jedynym wyjątkiem są wytyczne UpToDate 2022 (Garweg) 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Toksoplazmoza OUN w przebiegu HIV	
PTN AIDS 2022 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV</p> <p><u>Leczenie <i>Toxoplasma gondii</i></u></p> <p>Leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.</p> <p><i>Leczenie z wyboru:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (≥60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; i sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2× 3000 mg (≥60 kg). <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; klindamycyna p.o./i.v. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub; • trymetoprim-sulfametoksazol p.o./i.v.: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę; lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • sulfadiazyna p.o./i.v. 1000 mg co 6 godzin (< 60 kg) do 1500 mg co 6 godzin (> 60 kg); atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie podtrzymujące: Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna p.o. 1000 mg co 8-12 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny; lub • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP); lub • TMP-SMX p.o. 2× 960 mg/dobę; lub • atowakwon p.o. 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej. <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i> <i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i> <i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
EACS 2021 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w oportunistycznych inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV</p> <p>Toxoplasma gondii Encephalitis</p> <p>Leczenie powinno trwać 6 tygodni, następnie należy przeprowadzić wtórną profilaktykę do czasu, gdy liczba CD4 będzie > 200 komórek/μl, a HIV-VL będzie niewykrywalny przez 6 miesięcy</p> <p>Preferowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (≥60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; i sulfadiazyna* p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2× 3000 mg (≥60 kg). <p>Należy monitorować stosowanie pirymetaminy pod kątem występowania objawów mielotoksyczności, w szczególności neutropenii.</p> <p>Sulfadiazyna może powodować krystalurię i może prowadzić do niewydolności nerek i kamicy moczowej. Niezbędne jest prawidłowe nawodnienie. Należy badać czynność nerek i osad moczu pod kątem mikrohematurii i krystalurii</p> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; klindamycyna p.o./i.v. 4× 600-900 mg/dobę (wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy) lub; • trymetoprym-sulfametoksazol p.o./i.v.: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę; lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • sulfadiazyna p.o./i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 3000 mg co 12 godzin (> 60 kg); atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem); lub • pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg (< 60 kg) – 75 mg (> 60 kg) co 24 godziny; kwas folinowy p.o./i.m. 10-15 mg co 24 godziny; azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę. <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL przez 6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna p.o. 2000-3000 mg co 8-12 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny; lub • pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin, kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP); lub • TMP-SMX p.o. 2× 960 mg/dobę; lub • atowakwon p.o. (zawiesina doustna) 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej. <p><i>Źródło finansowania: nie odnaleziono informacji.</i> <i>Konflikt interesów: dostępne na zapytanie.</i></p>
UpToDate 2022 (Gandhi)	<p>Wytyczne dotyczące toksoplazmozy u pacjentów z HIV</p> <p>Prawdopodobieństwo rozwoju reaktywowanej toksoplazmozy wynosi aż 30% wśród pacjentów z AIDS z liczbą CD4 <100 komórek/mikrolitr, którzy są seropozytywni na toksoplazmę i nie otrzymują skutecznej profilaktyki lub terapii ART. U większości pacjentów leczenie rozpoczyna się po postawieniu przypuszczalnej, a nie ostatecznej diagnozy toksoplazmowego zapalenia mózgu.</p> <p>Leczenie toksoplazmozy u pacjentów z HIV obejmuje terapię przeciwbakteryjną skierowaną przeciwko <i>T. gondii</i>, jak również terapię ART w celu odbudowy odporności. Preferowany początkowy schemat zawiera sulfadiazynę i pirymetaminę. Ten schemat uważa się za bardziej skuteczny w porównaniu z alternatywnymi opcjami (np. pirymetamina + klindamycyna), chociaż wiąże się z większą częstością występowania skórnych reakcji nadwrażliwości. Jeśli pirymetamina nie może być szybko uzyskana ze względu na jej wysoką cenę, wówczas</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stosuje się TMP-SMX. U pacjentów odpowiadających na leczenie, czas trwania terapii początkowej wynosi zazwyczaj 6 tygodni przy zalecanych poniżej dawkach. Po tym czasie (zazwyczaj) rozpoczyna się bezpieczne stosowanie mniejszych dawek w ramach przewlekłej terapii podtrzymującej.</p> <p>Większość pacjentów z toksoplazmozą nie przyjmuje ART w momencie diagnozy. Stosowanie ART zaleca się w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia toksoplazmozy, zazwyczaj gdy tylko pacjent wykaże tolerancję na leczenie toksoplazmozy.</p> <p><u>Terapia początkowa</u></p> <p>Początkowy schemat leczenia jest podawany doustnie i powinien być dawkowany w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfadiazyna 1000 mg cztery razy dziennie wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 1500 mg cztery razy dziennie wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg, w przypadku obaw o nieprzestrzeganie zaleceń można podawać 2000 mg sulfadiazyny dwa razy dziennie; • pirymetamina 200 mg dawki uzupełniającej, a następnie 50 mg dziennie u pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg dziennie u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg; • leukoworyna 10-25 mg na dobę, środek ten należy podawać w celu zapobiegania toksyczności hematologicznej wywołanej pirymetaminą. <p>Większe dawki leukoworyny (50 mg dziennie lub dwa razy dziennie) mogą być podawane w celu opanowania zaburzeń hematologicznych.</p> <p>Parenteralny TMP-SMX może być stosowany w leczeniu toksoplazmowego zapalenia mózgu u ciężko chorych pacjentów, którzy nie mogą przyjmować terapii doustnej. Pacjenci mogą następnie przejść na powyższy schemat, gdy ich stan jest bardziej stabilny.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować sulfadiazyny, podajemy klindamycynę i.v./p.o. 600 mg cztery razy na dobę + pirymetaminę p.o. 200 mg dawki obciążającej, a następnie 50 mg na dobę wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg na dobę wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg + leukoworynę p.o. w dawce 10-25 mg na dobę. Dla pacjentów bez alergii na sulfonamidy alternatywą jest TMP-SMX (5 mg/kg mc. trimetoprimu i 25 mg/kg mc. sulfametoksazolu podawane p.o./i.v. dwa razy dziennie).</p> <p>Dla chorych, którzy nie są w stanie przyjmować częściej stosowanych schematów zaproponowano alternatywne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + pirymetamina 200 mg dawki obciążającej, a następnie 50 mg dziennie wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 75 mg dziennie wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg + leukoworyna p.o. 10-25 mg raz na dobę; • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę + sulfadiazyna p.o. 1000 mg cztery razy na dobę wśród pacjentów o masie ciała < 60 kg lub 1500 mg cztery razy na dobę wśród pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg; • atowakwon p.o. 1500 mg dwa razy na dobę. <p>Jeśli alternatywny schemat nie obejmuje TMP-SMX lub atowakonu, należy podać dodatkowy środek w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis</i>. Pacjenci leczeni sulfadiazyną nie wymagają dodatkowego stosowania TMP-SMX w ramach profilaktyki zakażeń <i>P. jirovecii</i> (tj. PCP).</p> <p>W ramach terapii wspomagających zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (wyłącznie u pacjentów z efektem masowym związanym z ogniskowymi zmianami w mózgu lub obrzękiem; zazwyczaj wybierany jest deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin, którego podawanie związane jest następnie w ciągu kilku dni) oraz leków przeciwdrgawkowych (podawane pacjentom, u których występują drgawki; nie powinny być one podawane rutynowo w ramach profilaktyki wszystkim pacjentom z przypuszczalnym rozpoznaniem toksoplazmowego zapalenia mózgu).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>W terapii podtrzymującej należy kontynuować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfadiazynę 2000-4000 mg dziennie w dwóch do czterech dawkach + pirymetaminę w dawce 25-50 mg dziennie i leukoworynę w dawce 10-25 mg dziennie (ze względu na wygodę pacjentów zaleca się dawkowanie sulfadiazyny dwa razy dziennie i zwykle w dawce: 1000 mg dwa razy dziennie u osób o masie ciała < 60 kg i 1500 mg dwa razy dziennie u osób o masie ciała ≥ 60 kg). <p>Alternatywne schematy terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klindamycyna 600 mg co 8 godzin + pirymetamina 25-50 mg dziennie + leukoworyna 10-25 mg dziennie (należy podać dodatkowy środek w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis</i>); • TMP-SMX jedna tabletką o podwójnej mocy dwa razy dziennie; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie + pirymetamina 25 mg dziennie + leukoworyna 10 mg dziennie; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie + sulfadiazyna 2000-4000 mg dziennie w dwóch do czterech dawkach podzielonych; • atowakwon 750-1500 mg dwa razy dziennie (dla pacjentów, którzy nie tolerują pirymetaminy). <p>Terapia podtrzymująca może zostać zaprzestana u bezobjawowych pacjentów, którzy zakończyli leczenie wstępne, jeśli otrzymują terapię ART oraz mają obniżoną wiramię HIV i utrzymują liczbę komórek CD4 > 200 komórek/mikrolitr przez co najmniej 6 miesięcy (wskazano na przywracaną odpowiedź immunologiczną przeciwko <i>Toxoplasma gondii</i>). Pacjenci, którzy przerwą leczenie podtrzymujące powinni być edukowani na temat uzyskania odpowiedniej pomocy lekarskiej w przypadku nawrotu objawów. Terapia podtrzymująca powinna być ponownie rozpoczęta, jeśli liczba komórek CD4 spadnie do < 200 komórek/mikrolitr.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i> <i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.
NIH OARAC 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych i młodzieży zakażonych wirusem HIV</p> <p><u>Toksoplazmoza OUN (toxoplasmosis encephalitis) – leczenie choroby</u></p> <p><u>Leczenie choroby</u></p> <p>Terapia pierwszego wyboru w leczeniu toksoplazmozy OUN polega na podaniu terapii skojarzonej pirymetaminy, sulfadiazyny oraz leukoworyna (A, I). Pirymetamina w skojarzeniu z klindamycyną i leukoworyną (A, I) to preferowany alternatywny schemat leczenia u pacjentów z toksoplazmozą OUN, którzy nie tolerują sulfadiazyny lub nie odpowiadają na leczenie pierwszego wyboru. To połączenie nie zapobiega jednak Pneumocystis pneumonia (PCP), dlatego w przypadku jego stosowania należy zastosować dodatkową profilaktykę PCP (A, II).</p> <p>Jeśli uzyskanie pirymetaminy jest niemożliwe, należy zastosować trimetoprym/sulfametoksazol (TMP-SMX) zamiast pirymetaminy+sulfadiazyny lub pirymetaminy+klindamycyny (B, I). U pacjentów z alergią na sulfonamidy należy podjąć próbę odczulenia na sulfonamidy, stosując jedną z kilku opublikowanych strategii (B, I). W okresie odczulania należy podawać atowakwon z pirymetaminą lub bez niej, aż do osiągnięcia terapeutycznych dawek TMP-SMX (C, III).</p> <p>Nie istnieją dobrze zbadane opcje dla pacjentów, którzy nie mogą stosować leczenia doustnego. Nie istnieje postać macierzysta pirymetaminy, a jedynym powszechnie dostępnym sulfonamidem do podawania pozajelitowego jest sulfametoksazol, składnik TMP-SMX. Niektórzy klinicyści stosują rodzicielską TMP-SMX (B, I) lub doustną pirymetaminę z pozajelitową klindamycyną (C, III) jako leczenie początkowe u ciężko chorych pacjentów wymagających leczenia pozajelitowego.</p> <p>Wykazano również, że atowakwon (z posiłkami lub doustnymi suplementami diety) w skojarzeniu z pirymetaminą i leukoworyną lub atowakwon z sulfadiazyną lub, w przypadku pacjentów nietolerujących zarówno pirymetaminy, jak i sulfadiazyny, atowakwon w monoterapii, również są skuteczne w leczeniu toksoplazmozy OUN, chociaż względna skuteczność kliniczna w porównaniu z poprzednimi schematami nie jest znana (B, II). W przypadku stosowania atowakwonu w monoterapii klinicyści powinni mieć świadomość, że przyswajalność leku może się różnić u pacjentów.</p> <p>Skuteczność następujących schematów leczenia toksoplazmozy OUN raportowano w małych kohortach pacjentów lub w opisach przypadków dotyczących jednego lub kilku pacjentów: azytromycyna + pirymetamina + leukoworyna (C, II), klarytromycyna + pirymetamina + leukoworyna (C, III), 5-fluorouracyl z klindamycyną (C, III), dapson z pirymetaminą i leukoworyną oraz minocyklina lub doksycyklina w połączeniu z pirymetaminą i leukoworyną, sulfadiazyną lub klarytromycyną (C, III). Dawka klarytromycyny stosowana w jedynym opublikowanym badaniu wynosiła 1g dwa razy na dobę, dawki > 500 mg powiązane ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych z powodu rozsianego Mycobacterium avium. Nie należy stosować dawek >500 mg dwa razy na dobę (B, III).</p> <p>Leczenie toksoplazmozy OUN należy kontynuować przez co najmniej 6 tygodni, w przypadku nastąpienia poprawy klinicznej i radiologicznej (B, II). Kortykosteroidy wspomagające, takie jak deksametazon, należy podawać pacjentom z toksoplazmozą OUN jedynie wtedy, gdy są klinicznie wskazane w leczeniu ucisku tkanki mózgowej związanego ze zmianami ogniskowymi lub towarzyszącym obrzękiem (B, III).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p>A – silna rekomendacja, B – rekomendacja o umiarkowanej sile, C – słaba rekomendacja; I – jedno lub więcej badanie randomizowane z wykazanymi efektami klinicznymi i/lub efekty potwierdzone badaniami laboratoryjnymi, II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowane badanie, nierandomizowane lub kohortowe obserwacyjne z wynikami przedstawionymi za pomocą długoterminowej analizy, III – opinia ekspertów</p>
HAS 2024 (Francja)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku powikłań infekcyjnych związanych z zakażeniem HIV</p> <p><u>Profilaktyka pierwotna pneumocystozy i toksoplazmozy</u> jest wskazana dla wszystkich pacjentów z HIV z liczbą komórek CD4 <200/μL lub odsetkiem CD4 <15% (również w przypadku gdy liczba komórek CD4 wynosi >200/μL) (Grade A).</p> <p>W przypadku jednoczesnego występowania immunosupresji (np. chemioterapia, ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami ≥20 mg/d ekwiwalentu prednizonu przez ≥2 tygodnie, terapia immunosupresyjna lub terapia celowana związana ze zwiększonym ryzykiem pneumocystozy), decyzję o rozpoczęciu lub wznowieniu profilaktyki pierwotnej należy omówić indywidualnie dla każdego przypadku (AE).</p> <p>Trimetoprym-sulfametoksazol podawany doustnie - jedna tabletką o niskiej dawce przyjmowana codziennie (80/400 mg) lub jedna tabletką o wysokiej dawce przyjmowana z przerwami trzy razy w tygodniu (160/800 mg) - zapewnia skojarzoną profilaktykę pierwotną pneumocystozy i toksoplazmozy (Grade A).</p> <p>W przypadku pacjentów z wynikiem ujemnym badania w kierunku toksoplazmozy, którzy nie mogą przyjmować kotrimoksazolu, profilaktyka pierwotna opiera się na stosowaniu atowakwonu w postaci zawiesiny doustnej (1500 mg/d) z posiłkiem (Grade A) lub na stosowaniu pentamidyny w postaci aerozolu raz w miesiącu (Grade A).</p> <p>W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku toksoplazmozy można rozważyć podanie atowakwonu w postaci zawiesiny do spożycia (1500 mg/d) z posiłkiem (Grade B) lub połączenie dapsonu (200 mg, raz na tydzień) i pirymetaminy (75 mg, raz na tydzień).</p> <p>Profilaktykę pierwotną można zakończyć, gdy liczba komórek CD4 wynosi >100/μL, a wirus pozostaje niewykrywalny przez >3 miesiące stosowania leków antyretrowirusowych (Grade A).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A – rekomendacja na podstawie dowodów naukowych wysokiej jakości (poziom 1): RCT wyższej jakości, metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych, analiza decyzji na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań; B – założenia badawcze oparte na średnim poziomie dowodów (poziom 2): niższej jakości RCT, nierandomizowane badania kontrolowane i badania kohortowe; C – rekomendacja na podstawie badań o niższym poziomie dowodów, takich jak badania kliniczno-kontrolne (poziom dowodów 3), badania retrospektywne, serie przypadków, badania porównawcze ze znaczącym błędem systematycznym (poziom dowodów 4); AE – opinia ekspertów</p>
Toksoplazmoza wrodzona	
Grupa Ekspertów 2019 (Francja)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie</p> <p>Wytyczne wskazują jako podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej na zastosowanie pirymetaminy+sulfadiazyny i kwasu folinowego, zarówno w przypadku matek (płód) jak i noworodków.</p> <p>Opieka w przypadku infekcji wymaga różnych metod leczenia, których wybór ostatecznie zależy od wyników amniopunkcji. Wyniki te umożliwiają rozpoznanie potencjalnej infekcji płodu, badanie ultrasonograficzne umożliwia wykrycie wad rozwojowych płodu.</p> <p><u>Leczenie niemowląt z wrodzoną toksoplazmoza.</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. Należy leczyć nieprzerwanie przez 12 miesięcy, stosując jeden z trzech poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 1 mg/kg/dobę przez 2 mies., następnie 0,5 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 50 mg co 12 godzin, kwas folinowy 1 kap. 25 mg dwa razy w tyg.; • sulfadoksyna 17,5 mg/kg raz w tyg., pirymetamina 0,875 mg/kg raz w tyg., kwas folinowy 1 kap. 25 mg dwa razy w tyg.; • pirymetamina i sulfadiazyna jak w schemacie 1. przez pierwsze 2 miesiące, aby przetestować tolerancję, następnie sulfadoksyna-pirymetamina jak w schemacie 2. przez pozostałe 10 miesięcy. <p>W przypadku aktywnych zmian ocznych okuliści mogą przepisać kortykosteroidy.</p> <p>Działania niepożądane mogą być poważniejsze w przypadku połączenia sulfadoksyny z pirymetaminą niż w przypadku połączenia pirymetaminy z sulfadiazyną i są bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Podawanie kombinacji sulfadoksyny i pirymetaminy (raz w tygodniu) jest prostsze, co zwiększa szanse na przestrzeganie długoterminowego leczenia. Kapsułki pirymetaminy, sulfadiazyny i sulfadoksyny muszą być przygotowane w aptece szpitalnej w zależności od masy ciała niemowlęcia.</p> <p>W przypadkach toksoplazmozy o ciężkich lub umiarkowanych objawach wczesne rozpoczęcie leczenia wiązało się z poprawą. Leczenie jest również zalecane u bezobjawowych noworodków w celu zapobiegania opóźnionemu pojawieniu się zmian ocznych, nawet jeśli skuteczność tego protokołu nie została wykazana w badaniach z randomizacją.</p> <p><u>Leczenie ciężarnych kobiet zakażonych toksoplazmoza</u></p> <p>Spiramycynę stosuje się powszechnie w profilaktyce, której celem jest zapobieganie zakażeniom płodu. Inną opcją jest połączenie pirymetaminy i sulfonamidów (PS), którego należy unikać przed 14 tygodniem ciąży. We Francji PS jest na ogół zarezerwowane dla wrodzonej toksoplazmozy zdiagnozowanej na podstawie pozytywnej amniopunkcji lub zakażenia matki w trzecim trymestrze ciąży w przypadku braku amniopunkcji, w celu zmniejszenia ciężkości uszkodzeń płodu. Te dwa schematy leczenia są stosowane tylko w przypadku szybko namnażających się form pasożytniczych i nie stosuje się ich w przypadku stwierdzenia obecności cyst.</p> <p>1. Schemat: Spiramycyna:</p> <p style="padding-left: 20px;">Dawkowanie: 1 g, 3 razy dziennie. Substancja jest dobrze bezpieczna, zdarzenia niepożądane jakie najczęściej się raportuje to niewielkie problemy żołądkowo-jelitowe. Spiramycyna gromadzi się w łożysku, co może zapobiegać zakażeniu płodu. Publikacje podają, że leczenie to, jeśli zostanie rozpoczęte odpowiednio wcześniej po zakażeniu matki, może zmniejszyć ryzyko zakażenia płodu. Nie jest to terapia efektywna w leczeniu stwierdzonej toksoplazmozy wrodzonej.</p> <p>2. Schemat pirymetamina + sulfamidy:</p> <p style="padding-left: 20px;">Pirymetamina (1 tab. 50 mg dziennie) + sulfadiazyna (3 tab. 500 mg 2 razy dziennie) + kwas folinowy (2 kaps. 25 mg raz w tygodniu) LUB</p> <p style="padding-left: 20px;">Sulfadoksyna w połączeniu z pirymetaminą + kwas folinowy</p> <p><i>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
AAP 2022 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobieganiu wrodzonej toksoplazmozie</p> <p><u>Leczenie niemowląt z wrodzoną toksoplazmoza (stosowanie schematu leczenia jest zwykle zalecane przez 1 rok):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirymetamina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwsze 2 dni: 2 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz. przez 2 dni; ○ Intensywna terapia początkowa od dnia 3 do 2 miesięcy (lub do 6 miesięcy): 1 mg/kg dziennie raz na dobę (choć nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między schematem 2-miesięcznym a 6-miesięcznym; równoważność między tymi schematami nie została ustalona); ○ Intensywne leczenie początkowe przez 2 miesiące można rozważyć u niemowląt z wrodzoną toksoplazmoza, które nie wykazują objawów przy urodzeniu, natomiast kontynuację początkowej intensywnej terapii przez 6 miesięcy można rozważyć u niemowląt z objawami toksoplazmozy wrodzonej;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Po pierwszych 2 miesiącach (lub pierwszych 6 miesiącach) intensywnej terapii: 1 mg/kg dziennie p.o. trzy razy w tygodniu, aby zakończyć terapię trwającą 12 miesięcy (dziennie + trzy razy w tygodniu). ● Sulfadiazyna 100 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz.; ● Kwas folinowy 10 mg trzy razy w tygodniu; ● Prednizon, jeśli poziom białka CSF ≥ 1 g/dl lub do ustąpienia ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki w zagrażającym widzeniu obszarze plamki (na podstawie opinii eksperta), 1 mg/kg na dobę p.o. podzielona dwa dawki na dobę (do czasu, gdy białko CSF < 1 g/dl lub do ustąpienia ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki) (na podstawie opinii ekspertów, jeśli mają być stosowane steroidy, należy je rozpocząć po 72 godzinach leczenia toksoplazmozy). <p><u>Starsze dzieci (zdiagnozowane po okresie noworodkowym) z aktywną chorobą (zapalenie naczyń i siatkówki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pirymetamina/sulfadiazyna (przez co najmniej 1–2 tyg. po ustąpieniu wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz przez 4–6 tygodni łącznie). ● Pirymetamina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwsze 2 dni: 2 mg/kg dziennie p.o. co 12 godz. (maksymalnie 50 mg/dzień); ○ Następnie: 1 mg/kg dziennie p.o. dziennie (maksymalnie 25 mg/dzień); ● Sulfadiazyna 75 mg/kg dziennie p.o. pierwszego dnia, następnie 100 mg/kg co 12 godz. ● Kwas folinowy 10-20 mg trzy razy w tygodniu; ● Prednizon (w przypadku ciężkiego zapalenia naczyń i siatkówki) 1 mg/kg na dobę podzielone na dwie dawki (maksymalnie 40 mg/dobę; szybkie zmniejszanie) (na podstawie opinii ekspertów) <p>Kwasu foliowego nie należy stosować jako substytutu kwasu folinowego (leukoworyny).</p> <p><u>Leczenie kobiet w ciąży</u></p> <p>Spiramycyna (doustnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zalecany dla kobiet z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem w <18 tygodniu ciąży ● Spiramycynę należy podawać do czasu porodu u kobiet z ujemnymi wynikami testu AF PCR i negatywnymi wynikami badania USG płodu w okresie kontrolnym lub niskie podejrzenie zakażenia płodu ● Spiramycyna nie jest teratogenna i jest dostępna w Stanach Zjednoczonych wyłącznie w ramach procesu badawczego dotyczącego nowych leków prowadzonego przez FDA ● Dawka spiramycyny = 1 g (3 miliony j.m.) PO TID ● Całkowita dawka dobowa = 3 g (9 milionów jm) na dzień ● Zdecydowanie zaleca się konsultację z konsultantami medycznymi zaznajomionymi z toksoplazmozą ● Nie zaleca się stosowania spiramycyny w czasie ciąży, jeśli udokumentowano zakażenie płodu lub istnieje podejrzenie zakażenia ● W przypadku infekcji płodu należy zastosować u matki leczenie pirymetaminą/sulfadiazyną/kwasem folinowym. <p><u>Pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy (doustnie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zalecane dla kobiet w 18. tygodniu ciąży, u których istnieje podejrzenie lub potwierdzenie, że doszło do ostrego zakażenia w trakcie lub po porodzie. ● 18. tygodniu ciąży, udokumentowany jest dodatni wynik testu AF PCR lub nieprawidłowy wynik USG płodu sugeruje toksoplazmozę wrodzoną. ● Dawka pirymetaminy: 100 mg/dzień PO podzielona BID przez 2 dni, a następnie 50 mg/dzień PO QD ● Dawka sulfadiazyny: 75 mg/kg na dawkę PO $\times 1$, następnie 100 mg/kg na dzień PO podzielona BID (maksymalna sulfadiazyna = 4 g/dzień) ● Dawka kwasu foliowego (leukoworyny): 10–20 mg/dzień PO QD (w trakcie i 1 tydzień po terapii pirymetaminą) ● Kwasu foliowego nie należy stosować jako substytutu kwasu folinowego ● Pirymetamina jest potencjalnie teratogenna i nie należy jej stosować przed 18. tygodniem ciąży ● Nie należy stosować sulfadiazyny samodzielnie <p><i>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Despina Contopoulos-Ioannidis, MD; FAAP – Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine; Jose G. Montoya, MD, FACP, FIDSA – Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, and Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory and Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine.</i></p>
UpToDate 2022 (Guerina)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia, wyników i profilaktyki toksoplazmozy wrodzonej</p> <p>W przypadku niemowląt, u których rozpoznano toksoplazmozę wrodzoną prenatalnie, zaleca się leczenie przeciwpasożytnicze (niezależnie od tego, czy matka była leczona, czy nie) (Grade 1B). W przypadku niemowląt z klinicznymi objawami zgodnymi z toksoplazmozą wrodzoną (np. zapalenie siatkówki oka, zwapnienia wewnątrzczaszkowe i/lub wodogłowie), u których rozpoznanie zostało potwierdzone za pomocą badań serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), zaleca się leczenie przeciwpasożytnicze (Grade 1B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponadto, w przypadku objawowych niemowląt, które urodziły się z matek niedawno zakażonych <i>Toxoplasma gondii</i> i tych, u których wstępne wyniki badań serologicznych są niejednoznaczne, sugeruje się leczenie przeciw Pasożytnicze w oczekiwaniu na ostateczne wyniki badań (co może trwać kilka miesięcy) (Grade 2C). W przypadku niemowląt z potwierdzonym zakażeniem <i>T. gondii</i> (z serologią lub PCR wykonaną przez laboratorium referencyjne), u których brak jest wspierających wyników klinicznych, sugeruje się leczenie przeciw Pasożytnicze (Grade 2C). Ponadto, rozsądne jest leczenie bezobjawowych niemowląt, u których serologia noworodka jest niejednoznaczna, w oczekiwaniu na ostateczne badania (co może trwać miesiące). Odroczenie leczenia u tych niemowląt jest rozsądną alternatywą, jednakże istnieje ryzyko późnych następstw nieleczonej toksoplazmozy wrodzonej.</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od dostępności leków i doświadczenia lekarza lub ośrodka. Dla większości pacjentów zaleca się schemat składający się z pirymetaminy + sulfadiazyny (lub sulfamerazyny lub sulfametazyny) + kwasu folinowego (leukoworyny) (Grade 2C). Zaleca się przeważnie 12 miesięczny okres stosowania terapii w porównaniu do krótszych lub dłuższych kursów (Grade 2C). Jednak niektóre z ośrodków decydują o wydłużeniu leczenia do 24 miesięcy.</p> <p><u>Proponowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pirymetamina 2 mg/kg (maksymalnie 50 mg na dawkę) raz na dobę przez 2 dni, następnie 1 mg/kg (maksymalnie 25 mg na dawkę) raz na dobę przez 6 miesięcy, a następnie 1 mg/kg (maksymalnie 25 mg na dawkę) trzy razy w tygodniu (tj. w poniedziałek, środek i piątek), aby zakończyć jeden rok terapii; oraz • sulfadiazyna 50 mg/kg co 12 godzin; oraz • kwas folinowy (leukoworyna) 10 mg trzy razy w tygodniu podczas i przez tydzień po zakończeniu leczenia pirymetaminą. <p>Należy unikać podania drugiego leku z grupy sulfonamidów (np. TMP-SMX) podczas terapii skojarzonej z pirymetaminą i sulfadiazyną, ponieważ może to spowodować utrzymującą się supresję szpiku kostnego.</p> <p>Glikokortykosteroidy (prednizolon 0,5 mg/kg dwa razy dziennie) dodaje się, jeśli stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi > 1 g/dl lub gdy aktywne zapalenie siatkówki zagraża widzeniu. Leczenie glikokortykosteroidami kontynuuje się do czasu ustąpienia podwyższonego stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym lub ustąpienia zmian w aktywnym zapaleniu siatkówki (korzyści potwierdzone przez dane obserwacyjne i opinie ekspertów).</p> <p>Niemowlę powinno być ważone co tydzień, a dawki dostosowane do przyrostu masy ciała. Należy czasowo wstrzymać podawanie pirymetaminy, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) spadnie poniżej 500 komórek/mikrolitr. Dawka kwasu folinowego może być zwiększona w razie potrzeby, jeśli ANC spadnie poniżej 1000 komórek/mikrolitr.</p> <p>Głównym działaniem niepożądanym pirymetaminy jest neutropenia, która często występuje w połączeniu z chorobą wirusową. Neutropenia na ogół ustępuje po zwiększeniu dawki kwasu folinowego. W niektórych przypadkach konieczna jest modyfikacja dawki pirymetaminy. Inne działania niepożądane mogą obejmować anemię aplastyczną, hepatotoksyczność i nadwrażliwość.</p> <p>Wykwity skórne (pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry) są najczęstszymi reakcjami alergicznymi na sulfadiazynę. Ciężka neutropenia związana z sulfadiazyną występuje rzadko i należy ją rozważyć, jeśli neutropenia utrzymuje się mimo zwiększenia dawki kwasu folinowego i/lub czasowego odstawienia pirymetaminy.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
Toksoplazmoza oczna	
UpToDate 2022 (Garweg)	<p>Wytyczne dotyczące toksoplazmozy ocznej</p> <p>Wśród dorosłych pacjentów niebędących w ciąży, którzy wymagają leczenia preferuje się TMP-SMX zamiast innych schematów. Leczenie pirymetaminą + sulfadiazyną + leukoworyną jest również rozsądne i tradycyjnie uważane było za leczenie pierwszego wyboru w toksoplazmozie ocznej. Jednak eksperci coraz częściej zalecają leczenie TMP-SMX w pierwszej linii, ponieważ ograniczone dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność tego schematu oraz rzadziej występujące działania niepożądane. Ponadto w niektórych krajach pirymetamina może być droga i trudna do zdobycia.</p> <p>Wśród alternatywnych schematów (np. dla pacjentów z alergią na sulfonamidy) znajduje się leczenie atowakwonem lub azytromycyną, najlepiej w skojarzeniu z pirymetaminą i leukoworyną, jak również dożylną klindamycynę. W przypadku pacjentów z istotnym zapaleniem ciała szklistego i zapaleniem naczyń siatkówki zaleca się dodatkowe stosowanie glikokortykosteroidów 2-3 dni po rozpoczęciu terapii przeciwbakteryjnej. Uzasadnieniem dla stosowania glikokortykosteroidów jest pomoc w zachowaniu widzenia.</p> <p>Czas trwania terapii wynosi zazwyczaj 6 tygodni, ale może zostać wydłużony w zależności od konkretnego schematu. Toksoplazmoza oczna jest na ogół leczona za pomocą terapii doustnej.</p> <p><u>Schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (nie będący w ciąży): <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (160 mg TMP/ 800 mg SMX) dwa razy na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek; ○ pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (pirymetamina 100 mg + sulfadiazyna 3 g podawane jako pojedyncza dawka obciążająca w pierwszym dniu leczenia, następnie pirymetamina 25 mg na dobę + sulfadiazyna 1 g trzy razy na dobę + leukoworyna 10 mg na dobę);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nietolerujący schematów pierwszej linii (np. pacjenci z alergią na sulfonamidy): <ul style="list-style-type: none"> ○ atowakwon 750 mg cztery razy dziennie + pirymetaminą 100 mg w dawce obciążającej, a następnie 25 mg dziennie + leukoworyną 10 mg dziennie (przez co najmniej 6 tygodni). Atowakwon może być stosowany w monoterapii, jeśli pirymetamina nie jest tolerowana lub nie jest dostępna (w tym przypadku podaje się go przez co najmniej 3 miesiące); ○ azytromycyna w dawce 500 mg dziennie, najlepiej w skojarzeniu z pirymetaminą 100 mg w dawce początkowej, a następnie 25 mg dziennie i leukoworyną w dawce 10 mg dziennie; ○ klindamycyna i.v. 1,0 mg/0,1 mL w jednym lub kilku wstrzyknięciach podawanych przez okres sześciu tygodni (zazwyczaj wśród pacjentów nietolerujących leczenia systemowego lub jako leczenie uzupełniające do terapii systemowej, jeśli zmiana zbliża się do plamki) (schemat ten może być związany ze zwiększonym ryzykiem powikłań ocznych – do stosowania przez specjalistów siatkówki). Doustna klindamycyna nie jest rutynowo zalecana w leczeniu zakażenia ocznego, ponieważ nie przechodzi łatwo przez barierę krew-oko i może przez to nie osiągnąć wystarczającego stężenia wewnątrzgałkowego leku. <p>Jeśli leukoworyna (kwas folinowy) jest stosowana jako składnik schematu, nie należy jej zastępować kwasem foliowym. Kwas foliowy przeciwdziała działaniu pirymetaminy i może powodować przedłużenie aktywności choroby z powodu niepełnej kontroli proliferacji pasożytów.</p> <p>Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksyczności schematów leczenia zawierających TMP-SMX i schematów leczenia zawierających pirymetaminę. Przed rozpoczęciem leczenia powinna zostać wykonana pełna morfologia krwi, testy czynności nerek oraz testy czynności wątroby. Testy te powinny być powtarzane raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. U pacjentów, którzy wymagają przedłużonej terapii (ponad 6 tygodni), parametry te powinny być monitorowane co 4 tygodnie aż do zakończenia leczenia.</p> <p>Do skutków ubocznych stosowania pirymetaminy należą: wysypka, nudności oraz supresja szpiku kostnego.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>

NIH OARAC – National Institutes of Health, Office of AIDS Research Advisory Council; HAS – Haute Autorité de Santé; AAP - American Academy of Pediatrics; ART – terapia antyretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy); BSH - The British Society for Hematology; CD4 – komórki limfocytu T CD4; PCP – zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis* (ang. *Pneumocystis Pneumonia*); CDCP - Centers for Disease Control and Prevention; EACS - European AIDS Clinical Society; EHOD - European network and registry for homocystinurias and methylation defects; TMP-SMX - trimetoprim-sulfametoksazol (ang. trimethoprim-sulfamethoxazole); tHcy – całkowita homocysteina (ang. total homocysteine); OHCbl – hydrokokobalamina (ang. hydroxocobalamin); cblC – kobalamina C, MTHFR – gen odpowiadający za wytwarzanie enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej; 5-CH3-THF – 5- tetrahydrofolian metylu; PTN AIDS - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Daraprim we wskazaniach toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie w stronie Google z wykorzystaniem słów Daraprim, pyrimethamine, pirymetamina. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 17.07.2024 r. nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w roku 2023 w ocenianym wskazaniu wydawano zgody na sprowadzanie w ramach importu docelowego produkty lecznicze Adiazine, Sulfadiazina Reig Joffre, Daraprim, Calciumfolinat, Rescuvolin oraz Leucovorin. Produkty lecznicze Adiazine, Sulfadiazina Reig Joffre, Calciumfolinat, Rescuvolin i Leucovorin stosuje się w skojarzeniu z pirymetaminą. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz odnalezionymi badaniami klinicznymi częściej stosuje się skojarzenie sulfadiazyny z pirymetaminą niż skojarzenie sulfadiazyny z pirymetaminą i kwasem folinowym.

Zgodnie z opinią eksperta, prof. Garlickiego, otrzymaną w ramach prac nad raportem OT.4311.29.2020 w ocenianych wskazaniach stosuje się następujące schematy leczenia (w kolejności od najczęściej stosowanych): w toksoplazmozie ocznej trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + klindamycyna, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + azytromycyna, w toksoplazmozie wrodzonej spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko) i pirymetamina + sulfadiazyna, a w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV trimetoprim-sulfametoksazol, pirymetamina + sulfadiazyna i pirymetamina + klindamycyna. Powyżej wymienione substancje nie posiadają zarejestrowanego wskazania we wnioskowanych wskazaniach i nie są w nich refundowane. Leki zawierające te substancje są dostępne na rynku polskim, lecz nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w ocenianym problemie zdrowotnym.

Żadne technologie alternatywne nie są finansowane w ramach refundacji aptecznej, programów lekowych i katalogu chemioterapii.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 14.06.2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1.

Z uwagi na fakt, iż wyszukiwanie obejmujące obecnie oceniane wskazanie a także ocenianą substancję czynną i zostało przeprowadzone w ramach prac nad raportem Sulfadiazina Reig Jofre / Adiazine w 2024 r. (OT.4221.4.2024), w ramach niniejszego raportu zdecydowano o przedstawieniu dowodów naukowych na podstawie wcześniejszego wyszukiwania oraz przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne. Jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto dzień 01.01.2020 r.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Chorzy ze stwierdzoną toksoplazmozą wrodzoną, oczną i OUN w przebiegu zakażenia HIV	-
Interwencja	Pirymetamina	-
Komparator	Dowolny komparator	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono prospektywne badanie kohortowe oceniające ryzyko wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci pochodzących od matek zakażonych toksoplazmozą (leczonych bądź nieleczonych) – Strang 2023. W ramach wyszukiwania dla raportu odnaleziono meta-analizy sieciowe oceniające leczenie poszczególnymi schematami chorych na toksoplazmozę oczną – Feliciano-Alfonso 2021 - oraz toksoplazmozę OUN – Prosty 2023. Dodatkowo opisano przegląd literatury Deganich 2022, w którym przedstawiono 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.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Toksoplazmoza wrodzona

Strang 2023

Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci urodzonych przez kobiety zakażone toksoplazmą, leczone bądź nieleczone.

Metodyka:

Prospektywne badanie kohortowe. Zbadano związek między narażonymi a zakażonymi dziećmi, liczbą neutrofilii u niemowląt, leczeniem prenatalnym i leczeniem postnatalnym.

Wyniki:

W latach 2017-2021 oceniono 233 ciężarne kobiety w Szpitalu Uniwersyteckim w Maringá; 94 spełniały kryteria ostrej toksoplazmozy ciążyowej.

W poradni prenatalnej dla kobiet wysokiego ryzyka, wszystkie ciężarne kobiety, u których potwierdzono ostrą toksoplazmozę, otrzymywały spiramycynę, gdy infekcja została rozpoznana w pierwszym trymestrze i po 34 tygodniach ciąży, a od 16 do 34 tygodnia ciąży kobiety były leczone kombinacją sulfadiazyny, pirymetaminy i kwasu folinowego.

Objęto obserwacją 61 dzieci; u 11 (18%) potwierdzono zakażenie, a 50 (82%) było wolnych od toksoplazmozy (narażonych). W sumie urodziło się 50 zdrowych dzieci, w tym 44 urodzonych przez leczone matki, a 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.

Dzieci urodzone przez nieleczone matki miały 6,5 razy wyższe ryzyko zakażenia [RR=0,15, (95%CI: 0.05; 0.44); p = 0.0006]; odsetek dzieci zakażonych toksoplazmą przez nieleczone matki wynosił 50%, a przez matki leczone 8,3%.

Wszystkie dzieci rozpoczęły leczenie na oddziale położniczym oraz zostały wypisane ze szpitala z przepisanyymi pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym. Dzieci miały wizyty kontrolne co 45 dni aż do ukończenia 90 dni. W ten sposób dzieci miały wykonane trzy badania serologiczne w momencie osiągnięcia 90 dni życia. Pierwsze badania serologiczne przeprowadzano na oddziale położniczym po 24 godzinach życia, drugą w wieku 30–35 dni i trzecią po 50 dniach. Jeśli u dziecka stwierdzono spadek poziomu przeciwciał anti-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 anti-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 miesięcy życia. Po osiągnięciu roku, leczenie było przerywane.

53 z 61 dzieci zakończyło leczenie po trzech testach serologicznych (przeciwciała anti-T. gondii IgG). Wśród 11 zakażonych dzieci, 3 bezobjawowe przypadki zostały wykryte po odstawieniu leków - ich poziom anti-T. gondii IgG wzrósł, a poziom anti-T. gondii IgM pozostał ujemny. Odstawienie leków nie spowodowało komplikacji klinicznych. Malejące odczyty poziomu anti-T. gondii IgG były parametrem bezpieczeństwa do zaprzestania podawania leków dziecku w grupie narażonej. Osoby uznane za narażone (50/61) uzyskały negatywny wynik na obecność anti-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).

Nie zaobserwowano korelacji między stosowaniem pirymetaminy przez matki a występowaniem neutropenii u dzieci.

Bezobjawowe zakażone dzieci (5/11) miały jedynie zmienioną serologię osocza (pozytywne przeciwciała anti-T. gondii IgM i IgG) bez objawów klinicznych lub radiologicznych (zwapnienia, zapalenie siatkówki i naczyń oka). Sześćcioro dzieci miało objawy, trójka ze zwapnieniami mózgu, jedno z zapaleniem siatkówki i naczyń oka, a dwójka z obydwoma objawami.

Wnioski:

Zdaniem autorów spiramycyna nie jest efektywna w leczeniu zakażenia płodu, ponieważ nie przenika przez barierę łożyskową. W związku z tym niezbędne jest zastosowanie leczenia, które przez tę barierę przenika. W tym przypadku autorzy rekomendują stosowanie kombinacji sulfadiazyny, pirymetaminy i kwasu folinowego.

Deganich 2022

Cel badania: przegląd literatury przedstawiający aktualną wiedzę na temat leczenia toksoplazmozy u kobiet w ciąży oraz zakażonych noworodków z wrodzoną toksoplazmozą.

Wyniki: Poniżej przedstawiony został akapit dotyczący skuteczności leczenia toksoplazmozy u noworodków ze stwierdzoną toksoplazmozą wrodzoną.

W odnalezionym w ramach przeglądu badaniu McLeod 2006, 120 noworodków z wrodzoną toksoplazmozą było leczonych schematem: sulfadiazyna raz dziennie, kwas folinowy trzy razy w tygodniu oraz pirymetamina 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 pacjenci leczenia wykazywali się poprawą 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.

W europejskim badaniu Cortina-Borja 2010, do którego włączono 293 pacjentów z wrodzoną toksoplazmozą, pacjenci, którzy otrzymywali leczenie prenatalnie, charakteryzowali się obniżonym ryzykiem śmierci lub rozwinięciem poważnych objawów neurologicznych w przybliżeniu o 75%. U niemowląt, których matki były leczone w trakcie ciąży, stwierdzono odsetek śmiertelności lub rozwinięcia poważnych objawów neurologicznych na poziomie 25,7%, w porównaniu do 60% w grupie nieleczonej. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na niepewność we wnioskowaniu na podstawie wyników tego badania ze względu na brak informacji o zachodzącej serokonwersji.

Leczenie pirymetaminą wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, takich jak: hepatotoksyczność, aplastyczna anemia, leukopenia, supresja tkanki szpiku kostnego związana z dawkowaniem leków, trombocytopenia oraz nadwrażliwość. Sulfadiazyna dodatkowo może prowadzić do alergicznego zapalenia skóry, powstawania pokrzywek oraz neutropenii. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na fakt, że jest to akceptowalne ryzyko, ponieważ brak leczenia może prowadzić do następstw, takich jak patologie neurologiczne, upośledzenia umysłowe i psychomotoryczne, choroby naczyniówkowo-siatkóvkowe (choroba naczyniówkowo-siatkóvkowa rozwija się u 85% nieleczonych pacjentów). We wrodzonej toksoplazmozie objawy mogą być słabe, umiarkowane lub ostre, mogą też objawić się w dzieciństwie lub wieku nastoletnim.

We francuskim badaniu Picone 2020 u jednej trzeciej dzieci wykazano ostre objawy choroby, takie jak zapalenie siatkówki i naczyniówki płamki, wodogłowie lub rozsiana postać choroby. Dwie trzecie noworodków wykazywało umiarkowane objawy, takie jak obwodowe zapalenie siatkówki i naczyniówki lub zwapnienia wewnątrzczaszkowe. Około 90 procent dzieci z wrodzoną toksoplazmozą po urodzeniu nie miało żadnych objawów.

W badaniu Lebech 1999 od 70 do 90% noworodków z wrodzoną toksoplazmozą nie miało żadnych objawów po urodzeniu, reszcie pacjentów stwierdzano objawy tuż po urodzeniu lub we wczesnym etapie życia.

Toksoplazmoza oczna (ocular toxoplasmosis, OT)

Feliciano-Alfonso 2021

Cel badania: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania antybiotycznych terapii u pacjentów chorych na toksoplazmozę oczną.

Metodyka:

Przegląd systematyczny z meta-analizą. Do przeglądu włączano wszystkie opublikowane i nieopublikowane badania RCT, w których porównywano terapie stosowane w leczeniu OT, bez względu na sposób podania. Wyłączano z przeglądu badania, w których antybiotyki porównywano z placebo. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano:

- zmiany w ostrości widzenia po co najmniej 3 miesiącach od wprowadzenia leczenia,
- częstość nawrotów choroby na końcu okresu follow-up.

Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano:

- ocena objawów zapalenia oka, zgodnie ze Standardization of Uveitis Nomenclature,
- wielkość zmian ogniskowych po okresie obserwacji,
- działania niepożądane, czas trwania zmian ogniskowych.

Przeszukiwanie badań wykonano w bazach medycznych MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz LILACS z datą odcięcia do marca 2018. Aktualizacje wyszukiwania wykonano włączając badania do listopada 2020 roku. Heterogeniczność badań definiowano jako wynik $I^2 > 40\%$, wtedy wykonywano modelowanie za pomocą efektów losowych, przy wyniku powyżej 70% nie wykonywano meta-analizy.

Wyniki:

Do meta-analizy włączono 10 badań. Sześć z tych badań wykonywanych było w Azji, 3 w Europie oraz 1 w Ameryce Północnej. W 8 badaniach stosowano połączenie pirymetaminy z sulfadiazyną (PYR/SDZ) jako ramię porównawcze. Liczebność populacji w badaniach wahała się od 19 do 72 pacjentów. Wszystkie uwzględnione w publikacji badania zostały odnalezione w trakcie wyszukiwania pierwotnego (w ramach aktualizacji nie włączono żadnego nowego badania).

Iniekcja doszklistkowa klindamycyną vs. PYR/SDZ

Porównanie wykonano na podstawie dwóch badań RCT Soheilian 2011 oraz Baharivand 2013. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść klindamycyny (MD=0,11; 95%CI: 0,03-0,20). Dla modelowania za pomocą losowych efektów nie stwierdzono IS różnicy (MD=0,10; 95%CI: -0,01-0,22). Różnica ta nie została uznana za różnicę istotną klinicznie. Nie stwierdzono różnic między grupami w pozostałych punktach końcowych – częstości nawrotów oraz wielkości zmian ogniskowych (Soheilian 2011, różnica procentowych zmian w wielkości zmian ogniskowych była równa 1,4%, 95%CI: -14,6%; 17,4%, $p=0,86$). W badaniu Baharivand 2013 poprawę zmian ogniskowych w oku zdefiniowano jako: zmniejszenie zmiany względem wielkości dysku optycznego (ang. optic disc). W grupie PYR/SDZ poprawę tę stwierdzono u 67,6% pacjentów. Nie stwierdzono również różnic w redukcji komórek ciała szklanego (surogat objawów zapalenia oka) między grupami. W badaniu Baharivand 2013 stwierdzono pojedynczy przypadek hepatotoksyczności w grupie PYR/SDZ, w badaniu Soheilian 2011 raportowano dwa zdarzenia niepożądane – wysypka i trombocytopenia – oba w grupie PYR/SDZ. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych rysunkach.

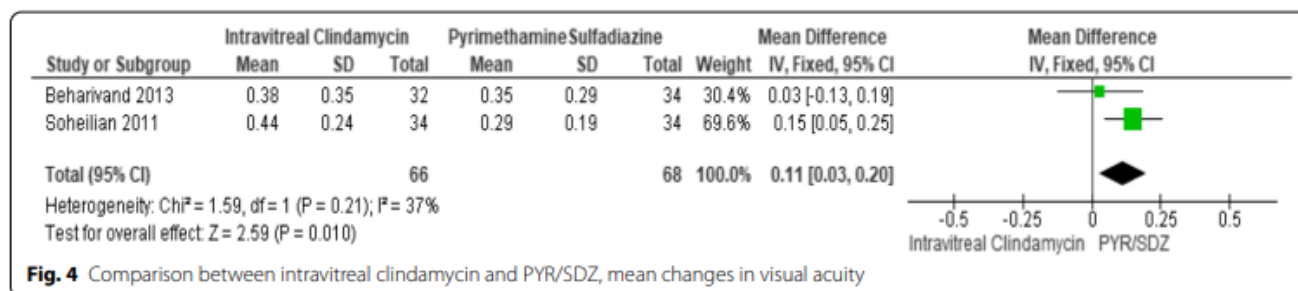


Fig. 4 Comparison between intravitreal clindamycin and PYR/SDZ, mean changes in visual acuity

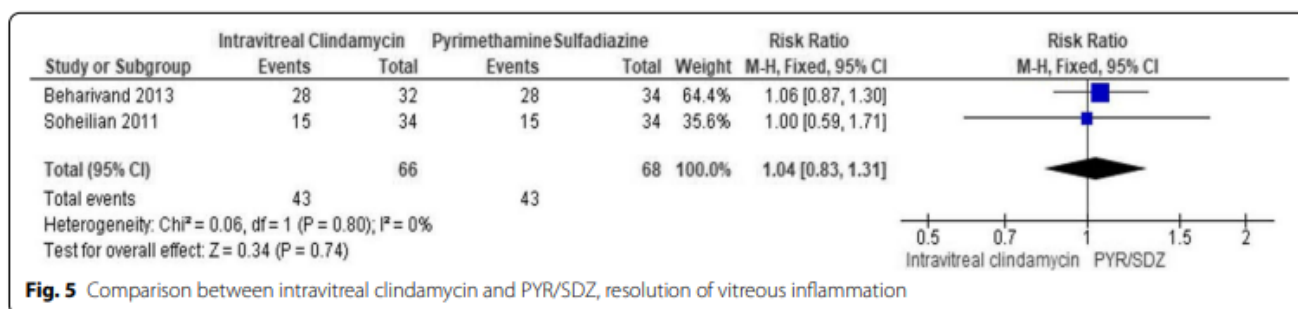


Fig. 5 Comparison between intravitreal clindamycin and PYR/SDZ, resolution of vitreous inflammation

Rysunek 1. Wyniki meta-analizy dla porównania klindamycyna vs. PYR/SDZ

TMP/SMX vs. PYR/SDZ (Soheilian 2005) / vs. azytromycyna (Lashay 2017)

Porównanie z PYR/SDZ przedstawiono w badaniu Soheilian 2005. Nie stwierdzono różnicy w redukcji objawów zapalenia oka między badanymi grupami, RR = 1,08, 95%CI: 0,59 – 1,98. Również stwierdzono porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

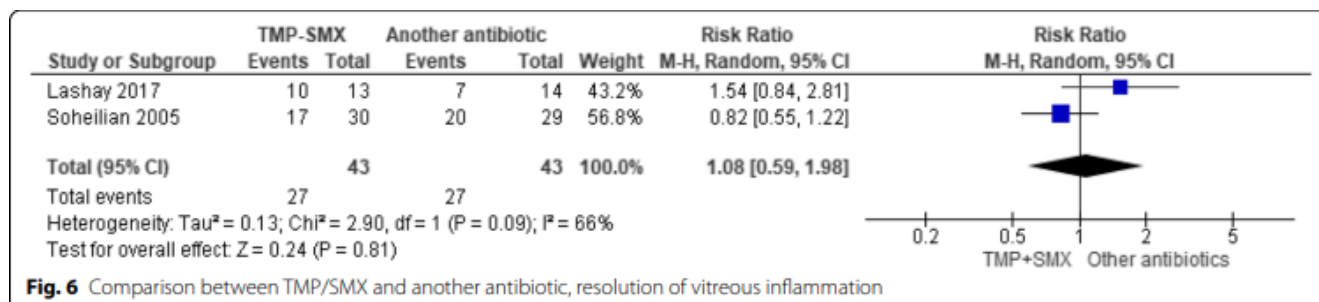


Fig. 6 Comparison between TMP/SMX and another antibiotic, resolution of vitreous inflammation

Rysunek 2. Wyniki meta-analizy dla porównania *TMP/SMX vs. PYR/SDZ / vs. azytromycyna*

Pozostałe porównania

Dla pozostałych porównań nie wykonano meta-analizy, ze względu na wysoką heterogeniczność badań. W badaniu Kartasasmita 2017 porównywano TMP/SMX + doustna klindamycyna z PYR/SDZ (po 14 pacjentów w ramionach badania) przez 3 tygodnie. Stwierdzono, że średni odsetek remisji zmian chorobowych od pierwszej do ostatniej wizyty wyniósł 57,5% w grupie pierwszej i 52,5% w grupie drugiej ($p=0,72$). Wynik ten uzyskano oceniając zmniejszenie wielkości zmian w siatkówce przed leczeniem i po trzecim tygodniu terapii. W pierwszym tygodniu leczenia autorzy badania stwierdzili, że średni odsetek pacjentów, u których doszło do remisji zmian chorobowych, był wyższy w grupie TMP/SMX + doustna klindamycyna niż w grupie PYR/SDZ (71,7% vs 19,8%; $p=0,001$). W tym badaniu nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

W badaniu Ghavidel 2017 porównywano azytromycynę z PYR/SDZ (po 36 pacjentów w ramionach badania) przez 6 tygodni. Autorzy wskazują, że ostrość wzroku poprawiła się o 0,35 logMAR w grupie azytromycyny i 0,39 logMAR w grupie PYR/SDZ, różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,33$). Nie stwierdzono różnic w wielkości wykrytych zmian w siatkówce. U czterech pacjentów w grupie otrzymującej azytromycynę wystąpiły działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego. W grupie PYR/SDZ u 20 pacjentów wystąpiły działania niepożądane leku - 16 dotyczące przewodu pokarmowego i 4 określone jako zawroty głowy, ($p<0,01$ w porównaniu z grupą azytromycyny). Nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych leku.

W badaniu Bosch-Driessen z 2002 r. porównywano pirymetaminę i azytromycynę (PYR/AZ) z PYR/SDZ (24 i 22 pacjentów odpowiednio) przez 4 tygodnie. Nie stwierdzono istotnych różnic w poprawie ostrości wzroku po 3 miesiącach, a także w liczbie nawrotów do pierwszego roku leczenia lub zaniku komórek zapalnych w ciele szklistym w ciągu 4 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych była większa w grupie PYR/SDZ niż w grupie PYR/AZ (odpowiednio 64% vs 33%; $p=0,04$); leczenie w grupie PYR/SDZ przerwało 14% pacjentów, w grupie PYR/AZ 0% ($p=0,1$).

W badaniu Balaskas 2012 porównano azytromycynę z PYR/SDZ (10 i 9 pacjentów odpowiednio) u 19 pacjentów bez określonego czasu trwania leczenia, z okresem follow-up wynoszącym 3 miesiące. W badaniu tym oceniano różnice w wielkości zmiany, czasie zaostrzenia się granic zmian, czasie do powstania blizn i czasie do braku aktywności choroby w dniach. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla żadnego z ocenianych punktów końcowych. Zaobserwowano wysypkę u jednego pacjenta w grupie PYR/SDZ. Stwierdzono niepowodzenie leczenia u jednego pacjenta z grupy azytromycyny.

W badaniu Colin 1989 porównano klindamycynę (3 tygodnie leczenia, 14 pacjentów) z PYR/SDZ (6 tygodni leczenia, 15 pacjentów) u 29 pacjentów. Autorzy badali ostrość wzroku, jednak nie określili jednostek pomiarowych ani nie wskazali czy oceniają utratę bliskiego czy dalekiego widzenia. Po 14 miesiącach leczenia wystąpiło 21% nawrotów w grupie klindamycyny i 36% w grupie PYR/SDZ (nie podano wartości p). W grupie PYR/SDZ stwierdzono u pacjentów zespół Stevensa-Johnsona oraz wysypkę. W grupie leczonej klindamycyną u jednego pacjenta wystąpiło owrzodzenie rogówki ze stanem zapalnym.

Garweg 2021 (Casoy 2019)

Cel badania: przegląd systematyczny literatury, wykonany w PubMed, Google Scholar i ScienceDirect, wykonany w celu przeprowadzenia oceny skuteczności terapii oraz przedstawienia aktualizacji obecnie stosowanych terapii w toksoplazmozie ocznej.

Metodyka:

Przegląd w bazach PubMed, Google Scholar oraz ScienceDirect przeprowadzono dnia 31 maja 2020 roku, wyszukując badań prospektywnych i retrospektywnych, skupiających się na ocenie skuteczności terapii w leczeniu ocznej toksoplazmozy u ludzi. Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu skupiając się na skuteczności stosowania sulfadiazyny.

Wyniki:

Do przeglądu włączono 35 badań, w tym 6 badań w których stosowano sulfadiazynę w połączeniu z pirymetaminą. Jedno badanie stanowiło serię przypadków, 3 badania randomizowane oraz 2 badania retrospektywne. Jedno badanie randomizowane – Colin 1989 przeprowadzone było w populacji europejskiej.

W pierwszym z odnalezionych badań, Acers 1964 nie stwierdzono dodatkowej skuteczności w poprawie BCVA (skorygowana ostrość wzroku, ang. Best Corrected Visual Acuity) oraz w czasie do wyleczenia dla porównania stosowania pirymetaminy z sulfadiazyną i sterydami względem stosowania wyłącznie sterydów. W drugim badaniu, Ghosh 1965 - jednoramiennym, stwierdzono dodatkową korzyść ze stosowania pirymetaminy z sulfadiazyną w skojarzeniu ze sterydami, pod względem poprawy wyniku BCVA i skrócenia czasu do wyleczenia. W badaniu Colin 1989 porównywano stosowanie pirymetaminy + sulfadiazyny z klindamycyną podawaną podspójówkowo i nie stwierdzono różnic w wynikach BCVA między ramionami badań. W czwartym odnalezionym badaniu, Soheilian 2005, porównywano stosowanie pirymetaminy + sulfadiazyny z TMP+SMX i również nie stwierdzono różnic w wynikach BCVA i redukcji wielkości zmian ogniskowych między ramionami badania. W badaniu Yates 2019 stosowano pirymetaminę + sulfadiazynę wyłącznie w przypadku zagrożenia uszkodzenia plamki żółtej, u 71% pacjentów stosowano klindamycynę. Stwierdzono korzyść ze stosowania antybiotyków w skojarzeniu ze sterydami pod względem osiągniętej poprawy w wyniku BCVA i czasu do wyleczenia.

Ostatnie z odnalezionych badań, w których stosowano pirymetaminę + sulfadiazynę, Casoy 2019, było badaniem retrospektywnym, w którym zebrano dane o pacjentach leczonych na toksoplazmozę oczną. Spośród analizowanych 451 pacjentów najczęściej stosowano TMP-SMX (52,3%) oraz schemat pirymetamina + sulfadiazyna (28%). Schematy, w których stosowano pirymetaminę to: pirymetamina + sulfadiazyna, a następnie TMP-SMX lub w odwrotnej kolejności (8,4%) oraz pirymetamina + sufladiazyna + kwas folinowy (2,7%). Skuteczność leczenia (spośród wszystkich terapii) stwierdzono u 96,9% pacjentów, u 56,3% stwierdzano poprawę wzroku o 3 wiersze logMAR. Prawie połowa wszystkich pacjentów (45,9%) leczona była przez 6 tygodni. W grupie stosującej pirymetaminę + sulfadiazynę: u 91,3% pacjentów czas do stwierdzenia poprawy w objawach choroby trwał krócej niż 6 tygodni; odpowiedź na leczenie stwierdzono u 99,2% pacjentów; u 68,3% stwierdzono poprawę w wyniku BCVA, pozostali pacjenci nie wykazali poprawy; u 4 pacjentów stwierdzono wysypkę plamisto-grudkową.

Dyskusja: Zgodnie z odnalezionymi publikacjami autorzy wskazują na fakt, że skojarzenie pirymetaminy i sulfadiazyny z lub bez kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym stanowi dzisiejszy złoty standard w leczeniu toksoplazmozy ogólnoustrojowej i ocznej, podczas gdy istnieje wyraźna tendencja do odchodzenia od tej terapii skojarzonej, związanej z działaniami niepożądanymi na rzecz terapii skojarzonej z trimetoprimem 160 mg i sulfametoksazol 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 monoterapia atowakwonem lub azytromycyną.

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

Prosty 2023

Cel badania: przegląd dowodów naukowych świadczących o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania terapii skojarzonych z pirymetaminą z TMP-SMX.

Metodyka:

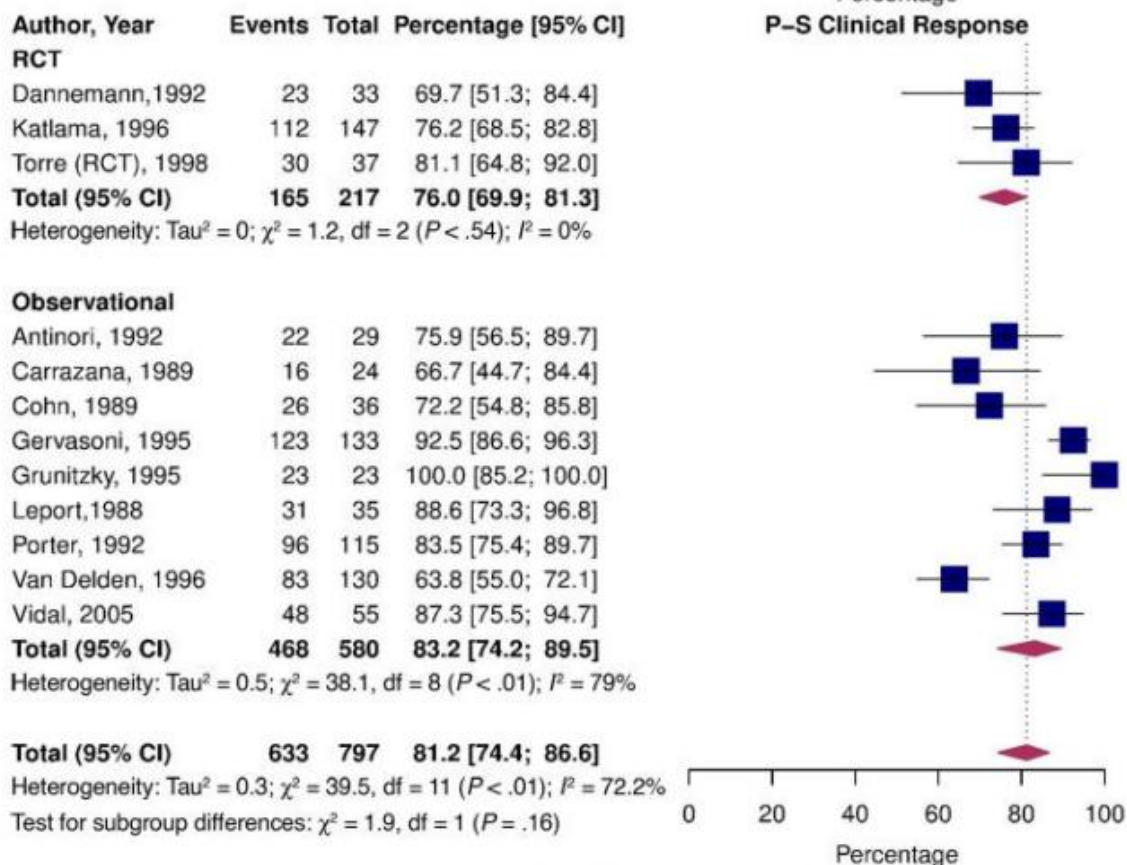
Przeegląd systematyczny z meta-analizą. Wyszukiwano badań RCT lub badań obserwacyjnych z populacją dorosłych chorych, niezależnie od faktu zakażenia wirusem HIV, chorych na TE i w których oceniano: częściową lub całkowitą odpowiedź radiologiczną, częściową lub całkowitą odpowiedź kliniczną lub śmiertelność z dowolnej przyczyny. Przeszukiwanie badań wykonano w bazach medycznych MEDLINE, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 22 marca 2022 r.

Wyniki:

Do przeglądu włączono 26 badań kohortowych, 5 badań RCT oraz jedno badanie oceniające dawkowanie leku. Zidentyfikowano ogółem 1959 pacjentów leczonych z powodu TE: 535 z RCT i 1424 z badań kohortowych. Liczebność populacji w badaniach wahała się od 20 do 299 uczestników. Do meta-analizy z badań kohortowych włączono: 14 badań P-S (pirymetamina + sulfadiazyna + kwas foliowy), 2 P-C (pirymetamina + klindamycyna + kwas foliowy), 7 badań TMP-SMX, 1 badanie TMP-SMX porównujące z klindamycyną, 1 TMP-SMX w porównaniu do azytromycyny, 1 badanie porównujące P-C z spiramycyną oraz 1 badanie atowakwonu w monoterapii. Z 5 badań randomizowanych 1 porównywało atowakwon w skojarzeniu z pirymetaminą z terapią skojarzoną atowakwonu + sulfadiazyną, 2 badania porównywały P-S do P-C oraz 2 badania porównywały P-S do TMP-SMX.

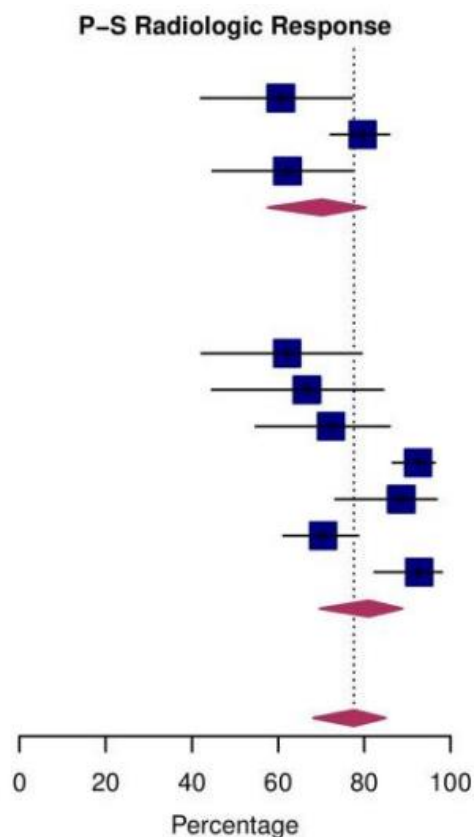
Czas trwania terapii wynosił od 2 do 8 tygodni, dawkowanie pirymetaminy wahało się od 25 do 100mg / dzień, w wielu przypadkach zaczynając od dawki uderzeniowej 100-200 mg / dzień.

Łączny odsetek odpowiedzi klinicznej na leczenie z badań włączonych do meta-analizy oceniających skuteczność leczenia schematem P-S wyniósł dla tego schematu 81,2% [(95%CI: 74,4-86,6%) $I^2=72,2\%$, p vs. TMP-SMX = 0,66]. Nie stwierdzono istotnych różnic między schematami terapii P-S a P-C, RR=1,12 (95%CI: 0,98-1,27, $I^2=0\%$), nie stwierdzono również IS różnicy między P-S a TMP-SMX, RR=1,05 (95%CI: 0,83-1,31, $I^2=NA$). Łączny odsetek odpowiedzi radiologicznej (redukcja guza w mózgu na obrazie) z badań włączonych do meta-analizy oceniających skuteczność leczenia schematem P-S wyniósł dla tego schematu 77,6% [(95%CI: 68,2-84,8%) $I^2=78,7\%$, p vs. TMP-SMX = 0,56]. Nie stwierdzono IS różnic między schematami P-S i P-C w osiągnięciu odpowiedzi radiologicznej, RR=1,01 (95%CI: 0,78-1,30, $I^2=52,1\%$), nie stwierdzono również IS różnic między schematami P-S i TMP-SMX, RR=0,92 (95%CI: 0,66-1,28, $I^2=NA$). Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych rysunkach.



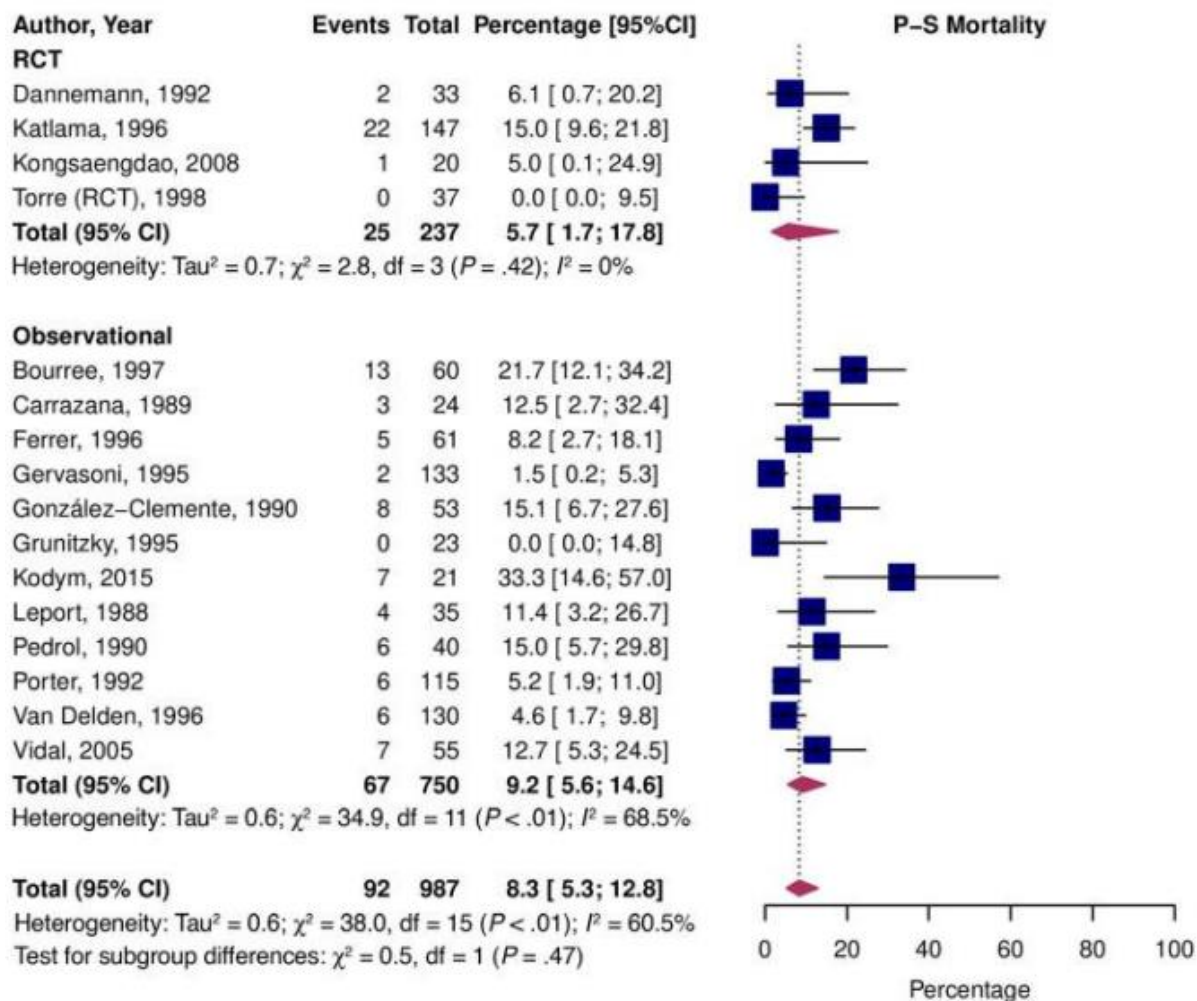
Rysunek 3. Łączny wynik częstości wystąpienia częściowej lub całkowitej odpowiedzi klinicznej w grupie pacjentów stosującej schemat P-S

Author, Year	Events	Total	Percentage [95%CI]
RCT			
Dannemann, 1992	20	33	60.6 [42.1; 77.1]
Katlama, 1996	117	147	79.6 [72.2; 85.8]
Torre (RCT), 1998	23	37	62.2 [44.8; 77.5]
Total (95% CI)	160	217	70.2 [57.6; 80.3]
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.1$; $\chi^2 = 7.9$, $\text{df} = 2$ ($P = .02$); $I^2 = 74.6\%$			
Observational			
Antinori, 1992	18	29	62.1 [42.3; 79.3]
Carrazana, 1989	16	24	66.7 [44.7; 84.4]
Cohn, 1989	26	36	72.2 [54.8; 85.8]
Gervasoni, 1995	123	133	92.5 [86.6; 96.3]
Leport, 1988	31	35	88.6 [73.3; 96.8]
Porter, 1992	81	115	70.4 [61.2; 78.6]
Vidal, 2005	51	55	92.7 [82.4; 98.0]
Total (95% CI)	346	427	81.0 [69.7; 88.8]
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.5$; $\chi^2 = 32.8$, $\text{df} = 6$ ($P < .01$); $I^2 = 81.7\%$			
Total (95% CI)	506	644	77.6 [68.2; 84.8]
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.5$; $\chi^2 = 42.3$, $\text{df} = 9$ ($P < .01$); $I^2 = 78.7\%$			
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 2.0$, $\text{df} = 1$ ($P = .16$)			

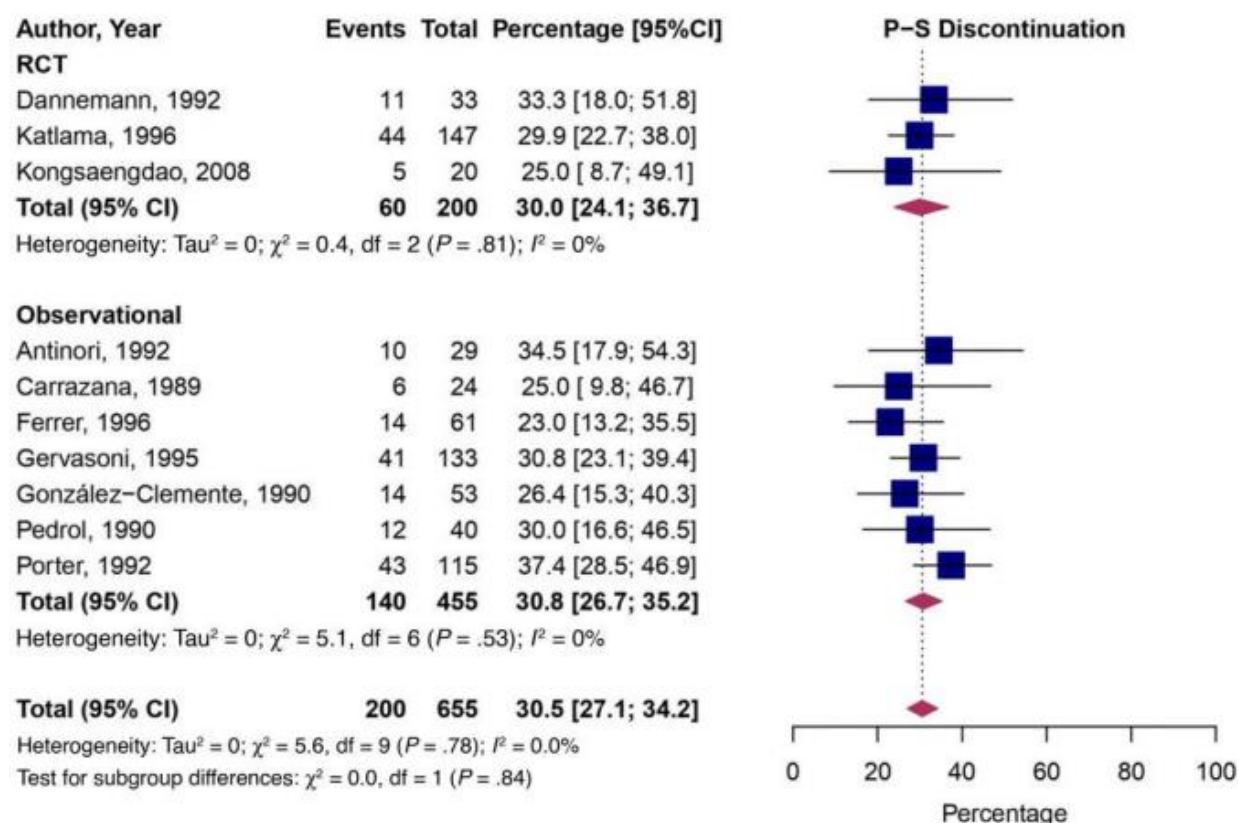


Rysunek 4. Łączny wynik częstości wystąpienia częściowej lub całkowitej odpowiedzi radiologicznej w grupie pacjentów stosującej schemat P-S

Łączny odsetek śmiertelności z badań włączonych do meta-analizy oceniających skuteczność leczenia schematem P-S wyniósł dla tego schematu 8,3% (95%CI: 5,3-12,8%, $I^2=60,5\%$, p vs. TMP-SMX=0,24). Nie stwierdzono IS różnic w śmiertelności między schematami P-S i P-C, $\text{RR}=0,68$ (95%CI: 0,35-1,31, $I^2=16,1\%$). Nie stwierdzono żadnych zgonów w badaniu porównującym P-S z TMP-SMX. W grupie TMP-SMX IS rzadziej stwierdzano przerwanie leczenia z powodu toksyczności terapii w porównaniu do stosowania schematu P-S, odsetek pacjentów przerywających leczenie, stosujących P-S był równy 30,5% (95%CI: 27,1-34,2%, $I^2=0,0\%$ p vs. TMP-SMX $<0,01$). Stwierdzono również większe ryzyko przerwania leczenia u pacjentów stosujących P-S niż w grupie pacjentów stosujących P-C, $\text{RR}=2,17$ (95%CI: 1,22-3,85, $I^2=32,4\%$). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była wysypka. Zakres częstości występowania w badaniach w grupie pacjentów stosującej schemat P-S dla wysypki wynosił 20-83%, dla toksyczności hematologicznej 0-41%, dla hepatotoksyczności 13,6%, dla nefrotoksyczności 1-7%. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 5. Łączny wynik śmiertelności w grupie pacjentów stosującej schemat P-S



Rysunek 6. Łączny wynik częstości wystąpienia przerwania leczenia z powodu toksyczności w grupie pacjentów stosującej schemat P-S

Schemat leczenia sulfadiazyną i pirymetaminą jest powszechnie stosowany we wszystkich ocenianych wskazaniach. W ramach badania Deganich 2022 wskazano, iż skuteczne leczenie (w tym połączenie sulfadiazyny z pirymetaminą) może zmniejszyć ryzyko toksoplazmozy wrodzonej i długotrwałych konsekwencji zakażenia dla płodu. W ramach przeglądu Feliciano-Alfonso 2021 stwierdzono, że schemat leczenia należy wybierać indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę 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 dotyczących najlepszych schematów leczenia OT, leczenie powinno obejmować co najmniej dwa antybiotyki wraz z kortykosteroidami. W badaniu Garweg 2021 wykazano porównywalną skuteczność TMP-SMX względem połączenia pirametaminy z sulfadiazyną, przy jednoczesnym lepszym utrzymaniu profilu bezpieczeństwa TMP-SMX. W badaniu Prosty 2023, skupiającym się na ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie TMP-SMX stwierdzono, iż TMP-SMX prawdopodobnie wykazuje się porównywalną skutecznością przy jednoczesnym lepszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach stosowania niż pozostałe terapie opierające się na pirymetaminie.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.742.2024.1.KB z dnia 18.04.2024 r.) w roku 2023 produkt leczniczy Daraprim był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat lat wcześniejszych). Szczegółowe dane ze zlecenia zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane o wielkości i kosztach refundacji leku Daraprim w roku 2023 [zlecenie MZ]

Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Daraprim				
Toksoplazmoza wrodzona	A = 31 B = 49	111	9 795,75	Adiazine Sulfadiazina Reig Jofre Leucovorin Rescuvinol Calciumfolinat Hexal Calciumfolinat Ebewe
Toksoplazmoza oczna	A = 13 B = 18	124	10 943,00	
Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV	A = 9 B = 15	134	11 825,50	

W 2023 roku importowano w sumie 369 opakowań leku Daraprim na łączną kwotę 32 564,25 zł. Lek Daraprim refundowano w sumie dla 31 pacjentów (49 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą wrodzoną, dla 13 pacjentów (18 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą oczną oraz dla 9 pacjentów (15 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą OUN w przebiegu HIV.

Łącznie lek refundowano dla 53 pacjentów i łączna kwota refundacji wyniosła 32 564,25 zł. Średni koszt opakowania leku wynosił 88,25 zł.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych zawartych we wniosku MZ można zauważyć, że dawkowanie w toksoplazmozie wrodzonej różni się od dawkowania w toksoplazmozie ocznej, czy toksoplazmozie OUN w przebiegu HIV. Na podstawie powyższych danych uśredniona liczba opakowań jaka jest rocznie refundowana u pacjenta z toksoplazmozą wrodzoną wynosi 3,6 opakowań leku z substancją czynną pirymetamina rocznie, w toksoplazmozie ocznej wynosi ona 9,5 opakowań, a toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV wynosi ona 15 opakowań. Poniżej przedstawiono alternatywne wyliczenia potencjalnego wpływu na budżet dalszej refundacji leku Daraprim w kolejnych 12 miesiącach uwzględniając populację przedstawioną przez eksperta klinicznego oraz danych NFZ.

Tabela 9. Obliczenia potencjalnych kosztów refundacji zgodnych z danymi populacyjnymi uzyskanymi przez eksperta klinicznego i NFZ

Wskazanie	Populacja wskazana przez wnioskodawcę	Koszt refundacji dane od eksperta klinicznego	Populacja dane NFZ	Koszt refundacji dane NFZ
Daraprim				
Toksoplazmoza wrodzona	250-300 * 0,9	71 098,19 – 85 317,82	236	74 574,10
Toksoplazmoza oczna	500-550 * 0,95	399 840,40 – 439 824,4	249	209 600,50
Toksoplazmoza ośrodkowego układu 17nerwowego w	10-20 * 0,95	12 482,47 – 24 964,94	4	5255,78

przebiegu zakażenia HIV				
Suma	664-759	483 421 – 550 107,20	489	289 430,40

Zgodnie z danymi eksperta klinicznego lek Daraprim może być refundowany u od 710 do 812 pacjentów w ciągu roku na łączną kwotę między 483,42 – 550,11 tys. zł. Zgodnie z uzyskanymi danymi NFZ na lata 2020-2023 (uśredniono populację dla oszacowań na następny rok refundacji oraz uwzględniono odsetek pacjentów podany przez eksperta, u którego technologia będzie stosowana) lek Daraprim może być refundowany u 489 pacjentów na łączną kwotę 289,43 tys. zł. 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 315,99 zł, 841,77 zł i 1313,94 zł.

Uwzględniając ceny przedstawione w bazie danych EURIPID, koszt refundacji może być [REDAKT] niż według oszacowań przedstawionych powyżej. Cena opakowania Daraprim zgodnie z danymi EURIPID może wynosić [REDAKT] EUR w cenie detalicznej ([REDAKT] zł). Na podstawie tych danych można oszacować że koszt refundacji leku będzie około [REDAKT] zgodnie z danymi podanymi przez eksperta lub [REDAKT] zgodnie z danymi populacyjnymi NFZ. Roczny koszt leczenia jednego pacjenta chorego na toksoplazmozę wrodzoną, oczną i OUN w przebiegu HIV, zgodnie z kosztami opakowań leków odnalezionymi w bazie EURIPID, wynosić będzie odpowiednio [REDAKT].

11.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 18.04.2024 r., znak PLD.45340.742.2024.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 18.04.2024 r.), Minister Zdrowia 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Daraprim, Pirymethamine, tabletki 25 mg;

we wskazaniach:

- toksoplazmoza wrodzona;
- toksoplazmoza oczna;
- toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV;

srowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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

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

Postacie kliniczne mogą współistnieć ze sobą. Wymienia się:

- postać węzłową: najczęstszą u osób immunokompetentnych, która dominuje powiększenie węzłów chłonnych (najczęściej szyjnych wzdłuż tylnego brzegu mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego, karkowych i potylicznych, rzadziej uogólniona limfadenopatia). Węzły o średnicy do 3 cm, tkliwe w ostrym okresie inwazji, później niebolesne i nie ropiejące. Niekiedy dodatkowymi objawami są objawy grypopodobne. W 1/3 przypadków u pacjentów z widocznymi objawami obraz kliniczny przypomina mononukleozę.;
- postać oczną: objawiającą się postępującym zapaleniem siatkówki i naczyńki o różnej dynamice, częściej u osób w stanie immunosupresji;
- postać uogólnioną: bardzo rzadko występującą u osób immunokompetentnych, najczęściej stwierdzaną u pacjentów w stanie immunosupresji. Objawy ze strony jednego lub kilku narządów wewnętrznych (zapalenie mięśnia sercowego, płuc, opłucnej, wątroby z jej powiększeniem, powiększenie śledziony, niedokrwistość, skaza krwotoczna) i/lub OUN (zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, rdzenia kręgowego, zapalenie wielonerwowe).;
- toksoplazmozę wrodzoną: dotyczy zarażenia płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub niedługo przed zapłodnieniem. Przebiega jako: samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu, objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia, odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpoobjawowa lub bezobjawowa. Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi) trymestrze ciąży. Nieleczona (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

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

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie dziewięć dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania toksoplazmozy ocznej [[Grupa Ekspertów 2019 (Francja) i UpToDate 2022 (Garweg)], toksoplazmozy wrodzonej [Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022 i UpToDate 2022 (Guerina)] oraz toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV [PTN AIDS 2022, NIH OARAC 2024, HAS 2024, EACS 2021 i UpToDate 2022 (Gandhi)].

W analizowanych wskazaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej, wrodzonej i toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV leczeniem z wyboru było skojarzenie pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego (leukoworyny) w postaci doustnej. Jedynym wyjątkiem są wytyczne UpToDate 2022 (Garweg) 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.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych produktów leczniczych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono prospektywne badanie kohortowe oceniające ryzyko wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci pochodzących od matek zakażonych toksoplazmozą (leczonych bądź nieleczonych) – Strang 2023. W ramach wyszukiwania dla raportu odnaleziono meta-analizy sieciowe oceniające leczenie poszczególnymi schematami chorych na toksoplazmozę oczną – Feliciano-Alfonso 2021 - oraz toksoplazmozę OUN – Prosty 2023. Dodatkowo opisano przegląd literatury Deganich 2022, w którym przedstawiono 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.

Schemat leczenia sulfadiazyną i pirymetaminą jest powszechnie stosowany we wszystkich ocenianych wskazaniach. W ramach badania Strang 2023 stwierdzono, że spiramycyna nie jest efektywna w leczeniu zakażenia płodu, ponieważ nie przenika przez barierę łożyskową. Zwrócono uwagę na konieczność zastosowania leczenia, które przez tę barierę przenika oraz rekomendowano kombinację sulfadiazyny, pirymetaminy i kwasu folinowego. W ramach badania Deganich 2022 wskazano, iż skuteczne leczenie (w tym połączenie sulfadiazyny z pirymetaminą) może zmniejszyć ryzyko toksoplazmozy wrodzonej i długotrwałych konsekwencji zakażenia dla płodu. W ramach przeglądu Feliciano-Alfonso 2021 stwierdzono, że schemat leczenia należy wybierać indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę 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 dotyczących najlepszych schematów leczenia OT, leczenie powinno obejmować co najmniej dwa antybiotyki wraz z kortykosteroidami. W badaniu Garweg 2021 wykazano porównywalną skuteczność TMP-SMX względem połączenia pirametaminy z sulfadiazyną, przy jednoczesnym lepszym utrzymaniu profilu bezpieczeństwa TMP-SMX. W badaniu Prosty 2023, skupiającym się na ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie TMP-SMX stwierdzono iż TMP-SMX prawdopodobnie wykazuje się porównywalną skutecznością przy jednoczesnym lepszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach stosowania niż pozostałe terapie opierające się na pirymetaminie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.742.2024.1.KB z dnia 18.04.2024 r.) w roku 2023 produkt leczniczy Daraprim był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat lat wcześniejszych).

W 2023 roku importowano w sumie 369 opakowań leku Daraprim na łączną kwotę 32 564,25 zł. Lek Daraprim refundowano w sumie dla 31 pacjentów (49 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą wrodzoną, dla 13 pacjentów (18 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą oczną oraz dla 9 pacjentów (15 pozytywnie rozpatrzonych wniosków) ze stwierdzoną toksoplazmozą OUN w przebiegu HIV.

Łącznie lek refundowano dla 53 pacjentów i łączna kwota refundacji wyniosła 32 564,25 zł. Średni koszt opakowania leku wynosił 88,25 zł.

Zgodnie z danymi eksperta klinicznego lek Daraprim może być refundowany u od 710 do 812 pacjentów w ciągu roku na łączną kwotę między 62,6 a 71,6 tys. zł. Zgodnie z uzyskanymi danymi NFZ na lata 2020-2023 (uśredniono populację dla oszacowań na następny rok refundacji oraz uwzględniono odsetek pacjentów podany

przez eksperta, u którego technologia będzie stosowana) lek Daraprim może być refundowany u 488 pacjentów na łączną kwotę 40,33 tys. zł. 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 315,99 zł, 841,77 zł i 1313,94 zł.

Uwzględniając ceny przedstawione w bazie danych EURIPID, koszt refundacji może być [REDAKT] niż według oszacowań przedstawionych powyżej. Cena opakowania Daraprim zgodnie z danymi EURIPID może wynosić [REDAKT] EUR w cenie detalicznej ([REDAKT] zł). Na podstawie tych danych można oszacować że koszt refundacji leku będzie około [REDAKT] zgodnie z danymi podanymi przez eksperta lub [REDAKT] zgodnie z danymi populacyjnymi NFZ. Roczny koszt leczenia jednego pacjenta chorego na toksoplazmozę wrodzoną, oczną i OUN w przebiegu HIV, zgodnie z kosztami opakowań leków odnalezionymi w bazie EURIPID, wynosić będzie odpowiednio [REDAKT].

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie jednego eksperta klinicznego: dr hab. n. med. Tomasza Smiatacza – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych, dotyczącą liczebności populacji i schematów leczenia.

13. Źródła

Badania i wytyczne kliniczne	
EACS 2021	European AIDS Clinical Society, Guidelines, Version 11.0, October 2021 https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf [dostęp: 14.10.2022 r.]
PTN AIDS 2022	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2022. Wesołowska M, Knysz B, Szymczak A, pod red. Bociąga-Jasik M i inn.: Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV, Warszawa–Szczecin 2022: 226-228. http://www.ptnaids.pl/images/pliki/zalecenia_2022_internet_OK.pdf [dostęp: 04.10.2022 r.]
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH, 2024
AAP 2022	Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017 Feb;139(2):e20163860. Clinical Report – Reaffirmed With Reference & Data Updates January 2022.
Grupa Ekspertów 2019	Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019 Feb 18;8(1):24. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470622/pdf/pathogens-08-00024.pdf [dostęp: 14.10.2022 r.]
UpToDate 2022 (Gandhi)	Gandhi RT, et al, Toxoplasmosis in patients with HIV. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 24 marca 2021 r.
UpToDate 2022 (Garweg)	Garweg JG, et al, Toxoplasmosis: Ocular disease. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 14 lutego 2020 r.
UpToDate 2022 (Guerina)	Guerina NG, et al, Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do września 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 20 kwietnia 2022 r.
UpToDate 2022 (Rosenson)	Rosenson RS, Smith C, Bauer KA, et al, Overview of homocysteine. UpToDate, Przegląd literatury aktualny do sierpnia 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 6 grudnia 2021 r.
NIH OARAC 2024	National Institute of Health, Office of AIDS Research Advisory Council, Toxoplasma gondii Encephalitis (last reviewed January 10, 2024)
Casoy 2019	Casoy J., Nascimento H., et al., Effectiveness of Treatments for Ocular Toxoplasmosis, ISSN: 0927-3948 (Print) 1744-5078 (Online): https://www.tandfonline.com/loi/oiioi20
Prosty 2023	Prosty C., Hanula R., et al., Revisiting the Evidence Base for Modern-Day Practice of the Treatment of Toxoplasmic Encephalitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical Infectious Diseases 2023;76(3):e1302–e19
Strang 2023	Strang A., Ferrar R. G., et al., Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil, PLoS Negl Trop Dis 17(9): e0011544. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011544
Deganich 2022	Deganich M., Boudreaux C., Benmerzouga I., Toxoplasmosis Infection during Pregnancy, Med. Infect. Dis. 2023, 8, 3. https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010003
Garweg 2021	Garweg J. G., Pleyer U., Treatment Strategy in Human Ocular Toxoplasmosis: Why Antibiotics Have Failed, J. Clin. Med. 2021, 10, 1090. https://doi.org/10.3390/jcm10051090
Feliciano-Alfonso 2021	Feliciano-Alfonso J. E., Munoz-Ortiz J., et al., Safety and efficacy of different antibiotic regimens in patients with ocular toxoplasmosis: systematic review and meta-analysis, 10:206 https://doi.org/10.1186/s13643-021-01758-7
Pozostałe publikacje	
ChPL Daraprim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daraprim

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania pirymetaminy w populacji określonej we wniosku (data wyszukiwania: 14.06.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Toxoplasmosis"[Mesh]	22065
2	toxoplasmos*[Title/Abstract]	17947
3	toxoplasma[Title/Abstract]	22344
4	gondii[Title/Abstract]	19042
5	(gondii[Title/Abstract]) AND (toxoplasma[Title/Abstract])	18771
6	((gondii[Title/Abstract] AND (toxoplasma[Title/Abstract])) OR (toxoplasmos*[Title/Abstract])) OR ("Toxoplasmosis"[Mesh])	32790
7	"Pyrimethamine"[Mesh] Sort by: Most Recent	4959
8	Pyrimethamine[Title/Abstract]	5657
9	Daraprim[Title/Abstract]	139
10	Tindurine[Title/Abstract]	1
11	Chloridin[Title/Abstract]	26
12	Malocide[Title/Abstract]	5
13	(((((Malocide[Title/Abstract]) OR (Chloridin[Title/Abstract])) OR (Tindurine[Title/Abstract])) OR (Daraprim[Title/Abstract])) OR (Pyrimethamine[Title/Abstract]))	5757
14	(((((Malocide[Title/Abstract]) OR (Chloridin[Title/Abstract])) OR (Tindurine[Title/Abstract])) OR (Daraprim[Title/Abstract])) OR (Pyrimethamine[Title/Abstract])) OR ("Pyrimethamine"[Mesh])	7309
15	(((((Malocide[Title/Abstract]) OR (Chloridin[Title/Abstract])) OR (Tindurine[Title/Abstract])) OR (Daraprim[Title/Abstract])) OR (Pyrimethamine[Title/Abstract])) OR ("Pyrimethamine"[Mesh])) AND (((gondii[Title/Abstract] AND (toxoplasma[Title/Abstract])) OR (toxoplasmos*[Title/Abstract])) OR ("Toxoplasmosis"[Mesh]))	1480
16	(((((Malocide[Title/Abstract]) OR (Chloridin[Title/Abstract])) OR (Tindurine[Title/Abstract])) OR (Daraprim[Title/Abstract])) OR (Pyrimethamine[Title/Abstract])) OR ("Pyrimethamine"[Mesh])) AND (((gondii[Title/Abstract] AND (toxoplasma[Title/Abstract])) OR (toxoplasmos*[Title/Abstract])) OR ("Toxoplasmosis"[Mesh])) Filters: from 2021 - 3000/12/12	106

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania pirymetaminy w populacji określonej we wniosku (data wyszukiwania: 14.06.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp toxoplasmosis/	23106
2	toxoplasmosis.ab,kw,ti.	15380
3	toxoplasma.ab,kw,ti.	22524
4	gondii.ab,kw,ti.	19723
5	3 and 4	19358
6	exp pyrimethamine/	8293
7	"Pyrimethamin*".ab,kf,ti.	5763
8	Daraprim.ab,kf,ti.	17
9	Tindurine.ab,kf,ti.	0
10	Chloridin.ab,kf,ti.	3
11	Malocide.ab,kf,ti.	0
12	"chloridi*".ab,kf,ti.	98

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	"pirimethamin*".ab,kf,ti.	0
14	"primethamin*".ab,kf,ti.	6
15	"pyrimethami*".ab,kf,ti.	5763
16	rp4753.ab,kf,ti.	0
17	rp 4753.ab,kf,ti.	0
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	5878
19	6 or 18	11402
20	1 or 2 or 5	32789
21	19 and 20	3081
22	limit 21 to yr="2021"	113

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania pirymetaminy w populacji określonej we wniosku (data wyszukiwania: 14.06.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Toxoplasmosis] explode all trees	139
#2	(toxoplasmosi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256
#3	(toxoplasma):ti,ab,kw AND (gondii):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105
#4	#2 OR #3	283
#5	#4 OR #1	283
#6	MeSH descriptor: [Pyrimethamine] explode all trees	844
#7	(Pyrimethamin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1434
#8	#6 OR #7	1434
#9	#8 AND #5	95