



## **Rekomendacja nr 92/2022**

**z dnia 03 października 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
produktu leczniczego: Impavido (miltefozyna)**

**we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu  
zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Impavido (miltefozyna) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) miltefozyna jest wskazywana jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu leiszmaniozy trzewnej (VL). Oceniana technologia medyczna będąca pierwszym lekiem doustnym w leczeniu VL wymieniana jest we wszystkich wytycznych jako terapia alternatywna II rzutu w leczeniu przyczynowym jak i w leczeniu podtrzymującym w celu zmniejszenia częstości nawrotów choroby.

Dowody naukowe, najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania, ograniczają się do trzech opisów przypadków (Faucher 2016, Vassallo 2014 i Rybniker 2010), w których przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną 4 pacjentów z koinfekcją VL-HIV po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia. Ponadto uwzględniono wyniki badań pierwotnych, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV (Burza, Diro 2019, Ritmeijer 2006, Abongomera 2018, Mahajan 2015, Marques 2008, Troya 2008, Sindermann 2004) Zgodnie z wynikami ww. badań przeprowadzone leczenie miltefozyną wiązało się z uzyskaniem korzyści w zakresie ustąpienia objawów klinicznych zakażenia. Niemniej należy zaznaczyć, że opisy przypadków włączone do analizy stanowią dowody o niskiej wiarygodności. Natomiast badania pierwotne, na podstawie których opracowano wytyczne praktyki klinicznej charakteryzują się heterogenicznością w zakresie populacji, stosowanych wcześniejszych linii terapii, interwencji oraz dawkowania.

Mając na uwadze dane epidemiologiczne oraz dane NFZ, szacowana aktualnie liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia miltefozyną obejmuje 1-2 pacjentów, przez co szacowane finansowanie produktu w trybie importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego, choć jednostkowe koszty terapii są wysokie. Należy także zwrócić uwagę na znaczne różnice kosztu importu docelowego w zależności od źródła importu (USA vs Izrael), co w swoim stanowisku podkreśliła także Rada Przejrzystości. Zatem, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, sugeruje się sprowadzanie leku z tańszego źródła, przy założeniu, że spełnione są warunki ustawowe umożliwiające sprowadzanie leku z danego kraju.

Ponadto uwzględniono, że w ocenianym wniosku, w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B (trzeci cykl terapii bez efektu terapeutycznego) oraz pentamidynę w ramach profilaktyki nawrotu leiszmaniozy.

Biorąc pod uwagę powyższe, stan kliniczny oraz niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości zasadne jest wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Impavido (miltefozyna) we wskazaniu leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Niemniej wnioskowaną technologię rekomenduje się stosować wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Impavido, Miltefosinum, kapsułki 50mg, we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Leiszmanioza jest wywoływana przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* pasożytujące wewnątrzkomórkowo w makrofagach tkankowych. Wyróżnia się trzy postacie tej choroby: leiszmaniozę trzewną (ang. Visceral Leishmaniasis, VL), skórą (ang. Cutaneous Leishmaniasis, CL) oraz skórno-śluzówkową (ang. Mucocutaneous Leishmaniasis, ML). Za większość przypadków leiszmaniozy trzewnej odpowiadają *Leishmania donovani* i *Leishmania infantum*.

Istnieje interakcja między leiszmaniozą trzewną (VL) i zakażeniem wirusem HIV. VL hamuje kompetencje immunologiczne pacjentów z HIV i powoduje wzrost obciążenia HIV. Zakażenie wirusem HIV zwiększa ryzyko rozwoju klinicznie manifestującej się VL. Ponadto, infekcja, która była uśpiona może reaktywować się po immunosupresji. Zazwyczaj VL diagnozuje się, gdy liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosi poniżej 200 komórek/mm<sup>3</sup>. Do czynników ryzyka należą także: pobyt w regionie endemicznego występowania *Leishmania* spp., aktywności sprzyjające ekspozycji na ukłucia wektorów.

Objawy kliniczne zarażenia *Leishmania* spp. zależą od wielu czynników, m.in. gatunku pasożyta, zjadliwości szczepu, predyspozycji genetycznych gospodarza, jego zmienności w zakresie odpowiedzi immunologicznej i stanu odżywienia. Możliwe są zarażenia bezobjawowe. W niektórych przypadkach objawy mogą wystąpić nawet po wielu latach od zarażenia w sytuacji wystąpienia zaburzeń odporności u gospodarza, np. związanych z zakażeniem wirusem HIV lub leczeniem immunosupresyjnym. U osób zakażonych wirusem HIV z liczbą limfocytów T CD4<sup>+</sup> < 200 kom/μl objawy są bardziej nasilone i najczęstszą postacią leiszmaniozy jest postać trzewna.

Zasięg występowania leiszmaniozy obejmuje ponad 90 krajów strefy klimatu gorącego i tropikalnego. Lokalne zarażenia rozpoznaje się też na południu Europy. Wśród pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS leiszmanioza w Europie najczęściej notowana jest w Hiszpanii, Włoszech, Francji, a poza Europą w Brazylii, Etiopii i Indiach. Nie ma dokładnych danych dotyczących częstości występowania

leiszmaniozy. Źródła podają, że roczna liczba nowych przypadków leiszmaniozy trzewnej wynosi 0,1–0,5 mln. Najwięcej przypadków współistnienia zakażenia HIV i leiszmaniozy trzewnej rozpoznaje się w krajach południa Europy, jednak najpewniej jest to związane z lepszym dostępem do diagnostyki i dobrze funkcjonującym systemem zgłaszania chorób zakaźnych. Leiszmanioza w Polsce stwierdzana jest u turystów, którzy przebywali w egzotycznych rejonach świata oraz nad Morzem Śródziemnym (choroba spotykana jest w Europie Południowej).

Leiszmanioza trzewna jest chorobą postępującą – nierozpoznana i nieleczona może prowadzić do zgonu u 95% chorych w ciągu 2 lat. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, ponieważ przebieg leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV może być ciężki i/lub nietypowy, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie. Z uwagi na obserwowane reaktywacje wyleczonej leiszmaniozy u osób z niedoborami odporności, nie ma pewności czy leczenie zapewni eliminację pasożyta z organizmu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla produktu leczniczego Impavido (miltefozyna) w ocenianym wskazaniu są technologie medyczne stosowane wg wytycznych w kolejnych liniach leczenia, tj. inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B, deoksycholan amfoterycyny B, związki 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy), a także technologie alternatywne wskazane dodatkowo przez ekspertów, tj. paromomycyna lub skojarzenie liposomalnej amfoterycyny B i miltefozyny.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, żadna ww. substancja czynna nie jest objęta refundacją w zakresie ocenianego wskazania.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Miltefozyna jest środkiem przeciw leiszmaniozom. Specyficzny sposób działania miltefozyny na gatunki *Leishmania* jest nieznan. Mechanizm działania miltefozyny prawdopodobnie obejmuje interakcję z lipidami (fosfolipidami i sterolami), w tym lipidami błonowymi, hamowanie oksydazy cytochromu c (funkcja mitochondriów) i śmierć komórek podobna do apoptozy.

Produkt leczniczy Impavido jest dopuszczony do obrotu w USA i w Niemczech. W Niemczech do jego wskazań rejestracyjnych należą leiszmanioza trzewna spowodowana *Leishmania donovani* oraz leiszmanioza skórna wywołana przez kompleks *Leishmania braziliensis* lub *Leishmania mexicana*.

Produkt leczniczy Impavido (miltefozyna) docelowo byłby sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977) tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Impavido.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie*

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Należy zaznaczyć, iż w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących leczenia miltefozyną pacjentów z leiszmaniozą trzewną w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia oraz pentamidyną w ramach profilaktyki nawrotu leiszmaniozy, tj. w populacji pacjentów zgodnych ze wskazaniem, którego dotyczy Zlecenie MZ.

Odnalezione dowody najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania ograniczają się do 3 opisów przypadków klinicznych (Faucher 2016, Vassallo 2014 i Rybniker 2010), w których przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną 4 pacjentów po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia.

Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki badań pierwotnych, na podstawie których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV:

- Burza 2022 – randomizowane otwarte badanie, w którym pacjenci stosowali monoterapię LAm-B lub kombinację LAm-B i miltefozynę w leczeniu leiszmaniozy trzewnej u pacjentów z koinfekcją HIV w Indiach;
- Diro 2019 – randomizowane otwarte badanie, w którym pacjenci stosowali monoterapię LAm-B lub kombinację LAm-B i miltefozyny w leczeniu leiszmaniozy trzewnej u pacjentów jednocześnie zakażonych HIV w Etiopii;
- Ritmeijer 2006 - randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w ośrodkach medycznych na terenie Etiopii o wysokiej częstotliwości występowania zakażenia HIV, w którym porównano miltefozynę z SSG w leczeniu leiszmaniozy trzewnej;
- Abongomera 2018 - retrospektywne badanie kohortowe, wykorzystujące dane z rutynowego programu leczenia VL w ośrodku zlokalizowanym w północno-zachodniej Etiopii;
- Mahajan 2015 – retrospektywna analiza kliniczna kohorty pacjentów z koinfekcją, VL-HIV, wykorzystująca dane zbierane rutynowo podczas działań programu opieki MSF (Lekarze bez Granic) VL w Bihar (Indie);
- Marques 2008 - retrospektywna analiza 5 pacjentów zakażonych HIV z VL;
- Troya 2008 – retrospektywne i opisowe badanie 4 pacjentów zakażonych wirusem HIV z nawracającą VL obserwowanych w 2 szpitalach III stopnia w Hiszpanii;
- Sindermann 2004 – praca, w której przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną leiszmaniozy u 39 pacjentów z obniżoną odpornością z zakażeniem wirusem HIV w ramach programu wczesnego dostępu (ang. compassionate use program).

Ponadto zidentyfikowano opracowania wtórne:

- Singh-Phulgenda 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dot. poważnych zdarzeń niepożądanych po leczeniu VL;
- Fontoura 2018 – przegląd systematyczny dot. epidemiologicznych, klinicznych i laboratoryjnych aspektów VL u ludzi związanej z infekcją HIV;

- Monge-Maillo 2015 – przegląd systematyczny, w którym oceniono miltefozynę w leczeniu leishmaniozy trzewnej i skórnej, przedstawiono charakterystykę leku i zalecenia dotyczące leczenia oparte na dowodach;
- Cota 2013 – przegląd systematyczny, w którym dokonano oceny skuteczności terapeutycznej i toksyczności związanej z terapią VL wśród osób zakażonych wirusem HIV;
- Monge-Maillo 2013 – przegląd literatury dotyczący badań opublikowanych na temat leczenia VL i wskazanie zaleceń terapeutycznych według poziomu dowodów, gatunku Leishmania i geograficznego położenia zakażenia.

Niemniej odnalezione przeglądy systematyczne dotyczą populacji szerszej niż oceniane wskazanie (m.in. w zakresie linii leczenia, uprzednio stosowanych), zatem w niniejszej rekomendacji przedstawiono podsumowanie wyników z opracowań wtórnych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w raporcie analitycznym Agencji.

### **Skuteczność kliniczna**

#### Badania pierwotne – opisy przypadków

##### Faucher 2016

Opisany został przypadek pacjenta zakażonego jednocześnie wirusem HIV1 oraz HCV. Leishmaniozę trzewną (VL) zdiagnozowano w styczniu 2005 r. i podawano kilka schematów LAm-B (liposomalna amfoterycyna B) od stycznia 2005 r. do listopada 2009 r. (całkowita dawka LAm-B: 14,6 g). Pomimo tej terapii parazytemia była nadal wykrywalna, a pacjent doznał kilku klinicznych nawrotów VL z towarzyszącą gorączką, utratą masy ciała, splenomegalią i pancytopenią. W listopadzie 2009 r. parazytemia wynosiła 50 000 kopii/ml. Zaczęto leczenie dożylną pentamidyną (40 mg/kg; 4 mg/kg 10 wlewów w ciągu 20 dni), a następnie podawano doustną miltefozynę (100 mg/dzień przez 7 miesięcy). W ciągu kilku tygodni ustąpiła gorączka i splenomegalia oraz pancytopenia. Parazytemia była niewykrywalna pod koniec leczenia pentamidyną i pozostawała niewykrywalna podczas obserwacji od lutego 2013 r. Liczba limfocytów CD4<sup>+</sup> wynosiła 162/μl na początku leczenia pentamidyną, 544/μl pod koniec leczenia miltefozyną, pozostając później na poziomie 500/μl.

Drugi opisany w publikacji przypadek dotyczył pacjenta zakażonego wirusem HIV. Rozpoznanie leishmaniozy trzewnej (VL) postawiono w lipcu 2010 r. Od lipca do grudnia 2010 r. podawano LAm-B (liposomalna amfoterycyna B), całkowita dawka: 5,4 g. Nawrót wystąpił w marcu 2011 i terapię LAm-B zastosowano ponownie od marca 2011 do czerwca 2011 (całkowita dawka: 10,2 g). Ponieważ parazytemia była nadal wykrywalna (36 500 kopii/ml), podawano dożylnie pentamidynę (40 mg/kg; 4 mg/kg co 2 dni), a następnie doustnie miltefozynę (100 mg/dzień przez 3 miesiące). Wyniki kliniczne i parazytologiczne były korzystne. Leczenie podtrzymujące (do przywrócenia odporności powyżej 200/μl przez co najmniej 6 miesięcy) pentamidyną przerwano 9 miesięcy później. Nawrót zaobserwowano 3 miesiące po odstawieniu pentamidyny (parazytemia = 1809 kopii/ml). Podawano drugi schemat łączący dożylną pentamidynę a następnie doustną miltefozynę. Brak objawów klinicznych choroby, a także brak parazytemii w przeprowadzonych badaniach diagnostycznych były obserwowane przez 30 miesięcy po zakończeniu leczenia.

##### Vassallo 2014

Jest to opis przypadku 35-letniego mężczyzny, zarażonego HIV od 1997 roku, urodzonego i mieszkającego w okolicach Nicei (południowo-wschodnia Francja). Pacjent został po raz pierwszy przyjęty do szpitala w 1998 roku z VL. U pacjenta stosowano początkowe leczenie LAm-B, a w ramach profilaktyki wtórnej LAm-B, pentamidynę i miltefozynę. Podczas wstępnego leczenia LAm-B objawy kliniczne u pacjenta uległy poprawie. W kolejnych latach pacjent miał kilka nawrotów VL pomimo różnych schematów profilaktyki wtórnej, w tym LAm-B, pentamidyny i miltefozyny. W 2004 roku został ponownie przyjęty z podejrzeniem klinicznego nawrotu VL. Dodatkowy cykl LAm-B spowodował

wyzdrowienie, po którym nastąpiła terapia podtrzymująca. W 2006 roku pacjent zgłosił się z zespołem nerczycowym, dodatkowo zaobserwowano amastigoty Leishmania w rozmazie krwi. Ponowne leczenie LAm-B spowodowało remisję zespołu nerczycowego. W 2007 roku pacjent został ponownie przyjęty z obrzękiem, przyrostem masy ciała i dusznością. U pacjenta stwierdzono wówczas zespół nerczycowy i ostre uszkodzenie nerek. W próbie biopsyjnej wynik testu PCR w kierunku *L. infantum* był dodatni. Zgodność z leczeniem antyretrowirusowym pozostawała słaba i w 2008 roku pacjent został przyjęty do szpitala po raz czwarty z powodu ponownego nawrotu VL z biegunką, utratą masy ciała i obrzękiem. Parazytemia osiągnęła 74 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 200/mm<sup>3</sup>. Pacjent zmarł z powodu niewydolności nerek pomimo leczenia przeciwpasożytniczego LAm-B.

#### Rybniaker 2010

W badaniu opisano przypadek 49-letniego pacjenta rasy kaukaskiej z HIV, u którego w 2002 r. zdiagnozowano leiszmaniozę trzewną (VL) objawiającą się guzkowatymi zmianami podskórnymi kończyn, uogólnionym bólem stawów i powiększeniem wątroby i śledziony. Testy PCR były pozytywne dla *L. donovani*. Pacjent otrzymywał LAm-B w dawce 300 mg dziennie przez 6 dni, a następnie 300 mg tygodniowo przez 5 tygodni. Profilaktykę wtórną prowadzono stosując 300 mg LAm-B miesięcznie. Następnie w wyniku nawrotu choroby w marcu 2003 rozpoczęto leczenie doustne miltefozyną (50 mg dwa razy dziennie) i podawano ją przez 2 miesiące. Po kolejnym nawrocie rozpoczęto drugi cykl leczenia miltefozyną (50 mg dwa razy dziennie). Po wystąpieniu u pacjenta ostrej niewydolności nerek rozpoczęto podawanie schematu skojarzonego opartego na dożylniej pentamidynie (300 mg raz dziennie) wraz z doustnym flukonazolem (200 mg raz dziennie) przez 3 tyg. W profilaktyce wtórnej stosowano monoterapię flukonazolem (400 mg dziennie). Początkowa terapia LAm-B skutkowała dobrą odpowiedzią kliniczną. Jednak u chorego nastąpił nawrót choroby po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, pomimo stosowania profilaktyki wtórnej LAm-B. Następnie po zastosowaniu u pacjenta miltefozyny osiągnięto wyleczenie kliniczne i parazytologiczne, które trwało kilka lat. W marcu 2007 r. nastąpił nawrót choroby z licznymi zmianami skórnymi na twarzy, powiększeniem wątroby i śledziony oraz niedokrwistością. Zarówno zeszkrobiny skórne, jak i próbki krwi obwodowej dały wynik pozytywny na obecność Leishmania w hodowli i testach PCR. Przy drugim cyklu leczenia miltefozyną uzyskano stopniową poprawę kliniczną, jednak nie udało się uzyskać ujemnego wyniku PCR krwi obwodowej. Badanie histopatologiczne żołądka było pozytywne pod kątem amastigotów typu Leishmania. Nawrót leiszmaniozy w 2008 roku został skutecznie wyleczony za pomocą dożylnego podawania pentamidyny i doustnego flukonazolu. Profilaktyka wtórna flukonazolem w monoterapii nie zapobiegła nawrotom parazytologicznym leiszmaniozy.

#### Badania pierwotne, na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV

##### Burza 2022

W grupie monoterapii (L-AmB) 85% (n = 64) (95%CI, 77–100%) osiągnęło pierwszorzędkowy punkt końcowy skuteczności, czyli przeżycie bez nawrotu po 6 miesiącach. W ramieniu terapii skojarzonej (L-AmB+miltefozna) było to 96% (n = 72; 95%CI, 90-100%). Śmiertelność w ramieniu monoterapii do 210 dnia wyniosła 6,7% (n = 5) i 1,3% (n = 1) w ramieniu leczenia skojarzonego, z 1 kolejnym zgonem po 210 dniu w ramieniu monoterapii.

W ramieniu monoterapii 93% (n = 70; 95%CI, 90–100%) spełniło kryteria początkowego wyleczenia w 29. dniu, podczas gdy 99% (n = 74; 95% CI, 97–100%) spełniło kryteria początkowego wyleczenia to w ramieniu leczenia skojarzonego. W dniu 390 obserwacji 81% (n = 61; 95%CI, 73–100%) w ramieniu monoterapii spełniało kryteria przeżycia bez nawrotu; w ramieniu terapii skojarzonej było to 85% (n = 64; 95%CI, 77–100).

##### Diro 2019

Szacunkowa skuteczność leczenia w dniu 29. na podstawie wcześniej określonej analizy w ramieniu L-AmB wyniosła 70% (95%CI: 45–87%), przy skorygowanej skuteczności była niższa i wynosiła 50% (95%CI: 27–73%). W ramieniu skojarzonym szacowany wskaźnik powodzenia wyniósł 81%(95% CI: 67–90%) na podstawie wcześniej określonej analizy skuteczności, a przy skorygowanej skuteczności 67% (95% CI: 48–82%).

Skuteczność leczenia oszacowana w 58 dniu, aby ocenić powodzenie rozszerzonej strategii leczenia, stosując jako dane wejściowe skorygowaną analizę z dnia 29., wynosiła 55% (95% CI: 32–78%) w ramieniu monoterapii i 88% (95% CI: 79–98%) w ramieniu skojarzonym.

#### Ritmeijer 2006

Współzakażenie HIV było głównym czynnikiem determinującym zdarzenia w trakcie leczenia oraz wyniki leczenia. Początkowe niepowodzenie leczenia miltefozyną wystąpiło głównie u pacjentów współzakażonych HIV w porównaniu z pacjentami niezakażonymi HIV (17,5% vs 4,6%; OR=4,41; p=0,044). Seroprewalencja HIV była istotnie wyższa wśród pacjentów, którzy doświadczyli początkowego niepowodzenia niż u pacjentów, którzy zostali wyleczeni (63,2% vs 26,0%; OR=4,89; p=0,0001).

Ostateczny wskaźnik wyleczenia w grupie miltefozyny wyniósł 60% [95%CI: 54,1%-65,7%], co nie różniło się istotnie od wskaźnika w grupie leczonej SSG 65,2% [95%CI: 59,4%-70,6%] (p=0,23). Ostateczne wyleczenie wśród niezakażonych HIV nie różniło się pomiędzy grupą otrzymującą miltefozynę, a grupą otrzymującą SSG (75,6% [95%CI: 67,3%-82,7%] vs 77,4% [95%CI: 69,4%-84,1%]; p=0,84). Całkowita śmiertelność po 6 miesiącach była istotnie niższa w grupie miltefozyny w porównaniu z grupą SSG (5,9% vs 11,7%; OR=0,49; p=0,019). Po wykluczeniu pacjentów utraconych z obserwacji ostateczne wskaźniki wyleczenia wśród pacjentów niezakażonych wirusem HIV wynosiły 93,4% [95%CI: 86,9%-93,3] w grupie miltefozyny i 94,6% [95%CI: 88,7%-98,0%] w grupie SSG.

Po leczeniu pacjentów z nawrotem wskaźnik ostatecznego wyleczenia w grupie miltefozyny wynosił 68,3% (198/290 pacjentów), a w grupie SSG 66,2% (192/290 pacjentów) (OR=1,10; p=0,66). Ostateczna śmiertelność po ponownym leczeniu pacjentów z nawrotem była istotnie niższa w grupie miltefozyny niż w grupie SSG (6,9% vs 12,8%; OR=0,51; p=0,026). Wyniki końcowe wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie VL były znacznie gorsze, z wyższymi wskaźnikami nawrotów i śmiertelności. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów 65% (355 na 546) osiągnęło ostateczne wyleczenie, 7,5% (41 na 546) zmarło, a 4,9% (27 na 546) doświadczyło nawrotu. Wśród wcześniej leczonych pacjentów włączonych do badania 24% (8 na 34) osiągnęło ostateczne wyleczenie, 29% (10 na 34) zmarło oraz 29% (10 na 34) doświadczyło nawrotu.

#### Abongomera 2018

Wynik leczenia po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia VL były następujące: wyleczenie, 145/173 (83,8%; 95%CI: 77,6-88,6); zgon: 22/173 (12,7%; 95%CI: 8,5-18,5), niepowodzenie parazytologiczne 6/173 (3,5%; 95%CI:1,6-7,4).

Wynik ponownego leczenia VL był znacząco różny, spośród 6 pacjentów z początkowym niepowodzeniem parazytologicznym, 1 był ponownie leczony kombinacją LAm-B i miltefozyną, 2 samym LAm-B i 3 schematem opartym na SSG. Jeden z pacjentów, u których wycofano się ze schematu opartego na SSG zmarł, wszyscy pozostali zostali wyleczeni. Wyniki leczenia przy wypisie: wyleczenie 150/173 (86,7%); zgon 23/173 (13,3%) i brak pacjentów z niepowodzeniem parazytologicznym.

#### Mahajan 2015

Wśród pacjentów wypisanych do domu jako wyleczenie wstępne stwierdzono 8 przypadków nawrotu VL z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 11 miesięcy. Szacowane ryzyko nawrotu wyniosło 2,5%, 6,0% i 13,9% odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach. Ogólną odpowiedź na leczenie VL, szacowano jako skumulowana częstość występowania złych wyników po 6, 12 i 18 miesiącach i wyniosła odpowiednio

13,9%, 18,4% i 27,2%. Mediana czasu do zgonu wyniosła 3,3 miesiąca. Skumulowana częstość zgonów po 6, 12 i 18 miesiącach wyniosła odpowiednio 11,7%, 14,5% i 16,6%.

#### Marques 2008

Miltefozyna stosowana była od 2003 roku jako leczenie nawrotu choroby u 3 pacjentów i jako profilaktyka wtórna u wszystkich 5 pacjentów. Miltefozyna została przerwana u wszystkich pacjentów, jednak u 1 pacjenta przyczyną przerwania leczenia była utrata możliwości obserwacji. Wtórny profilaktykę miltefozyną zakończono u 1 pacjenta. Mediana czasu stosowania miltefozyny jako profilaktyki wtórnej wynosiła 13,8 miesiąca. Trzech pacjentów stosowało wcześniej liposomalną amfoterycynę B w ramach profilaktyki, którą następnie zamieniono na miltefozynę, aby wykluczyć potrzebę hospitalizacji pacjentów. Ci pacjenci wolni byli od choroby przez okres 20 miesięcy (mediana, zakres 8-28 miesięcy) od momentu zaprzestania stosowania miltefozyny. 1 pacjent zmarł po czasie 8 miesięcy od zaprzestania stosowania miltefozyny z powodu wstrząsu hipowolemicznego w wyniku utraty krwi z mięsaka Kaposiego zlokalizowanego w żołądku i dwunastnicy (ang. gastroduodenal Kaposi's sarcoma).

#### Troya 2008

Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 3 nawroty choroby przed zastosowaniem miltefozyny, przy czym mediana liczby nawrotów wynosiła 4,75 (zakres 3-7). Trzech pacjentów było leczonych miltefozyną (Impavido) w przyjętej w badaniu dawce 50 mg przez 28 dni, a pozostały 1 pacjent przyjmował ją w skojarzeniu co 2 tygodnie przez 12 miesięcy w ramach profilaktyki wtórnej. Wnioskuje się, że wszyscy pacjenci odpowiedzieli na miltefozynę z poprawą objawów. Jednakże po przerwaniu leczenia u wszystkich pacjentów stwierdzono nawroty VL w ciągu pierwszych 2 miesięcy. Pomimo remisji klinicznej leczenie miltefozyną nie wyeliminowało zakażenia VL we wszystkich przypadkach, na co wskazywała obecność *Leishmania amastigotes* w aspiratach szpiku kostnego po odstawieniu leczenia.

#### Sindermann 2004

Parazytologiczną odpowiedź uzyskano zarówno u pacjentów, którzy otrzymali pierwszy cykl leczenia miltefozyną, jak i u pacjentów, którzy byli ponownie leczeni z powodu nawrotów choroby. Mediana czasu trwania jednego cyklu leczenia wynosiła 1 miesiąc, jednak występowały przypadki, w których terapia wydłużała się (osiągając 12 lat nieprzerwanej terapii w pierwszym cyklu w przypadku 1pacjenta). W przypadku braku danych okresowych oceny nawrotu choroby, odstęp pomiędzy kolejnymi cyklami terapii pozwalał oszacować czas trwania odpowiedzi na leczenie, przy czym mediana czasu trwania odstępów wolnych od choroby mieściła się w przedziale 4-5 miesięcy.

### ***Bezpieczeństwo***

#### Badania pierwotne – opisy przypadków

##### Vassallo 2014

Pacjent zmarł z powodu niewydolności nerek pomimo leczenia przeciw Pasożytniczego LAm-B.

##### Rybniker 2010

We wrześniu 2007 roku, po 6 miesiącach leczenia miltefozyną, u pacjenta wystąpiła ostra niewydolność nerek i odstawiono wszystkie leki. W styczniu 2008 roku pacjent skarżył się na bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty.

#### Badania pierwotne, na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leishmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV

##### Burza 2022



U siedemdziesięciu trzech (97%) i 74 (99%) pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AE) odpowiednio w grupie monoterapii (L-AmB) i terapii skojarzonej (L-AmB + miltefozyna). W grupie monoterapii u 15% (n = 11) pacjentów wystąpiło co najmniej 1 niepożądane działanie leku (ADR) prawdopodobnie związane z L-AmB; w grupie terapii skojarzonej było to 24% (n = 18). Ponadto 31% (n= 23) w ramieniu leczenia skojarzonego miało co najmniej 1 ADR prawdopodobnie związane z miltefozyną. Działania niepożądane, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów to wymioty (15%, 22 osoby), które zawsze były prawdopodobnie związane z miltefozyną oraz hiperkreatynemia (9%, 14 osób), zwykle związana z L-AmB. Żadnego SAE nie uznano za związane z badanymi lekami.

#### Diro 2019

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego AE. Wyższy odsetek pacjentów doświadczył co najmniej jednego ADR w ramieniu leczenia skojarzonego niż w ramieniu monoterapii. Działania niepożądane występujące u ponad 10% pacjentów to niestrawność, zapalenie żołądka, wymioty związane głównie z miltefozyną, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz hipokaliemia związana z L-AmB.

#### Ritmeijer 2006

Podczas leczenia wystąpiły 34 zgony. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wynosiła 13 dni od rozpoczęcia leczenia (zakres 2-30 dni) bez istotnej statystycznie różnicy w czasie zgonu między grupami leczenia. Po zastosowaniu wieloczynnikowej regresji logistycznej, za niezależne czynniki ryzyka zgonu uznano przyjmowanie SSG zamiast miltefozyny (OR=6,53 [95%CI: 1,28-6,87]), zakażenie HIV lub posiadanie nieznanego statusu HIV (OR=3,54 [95%CI: 1,25-10,06]) oraz występowanie wymiotów (OR=2,97 [95%CI: 1,28-6,87]). Wymioty były częstsze w grupie przyjmującej miltefozynę w porównaniu do grupy przyjmującej SSG, odpowiednio 159 (54,8%) vs 93 (32,1%) (OR=2,57; p<0,0001) i o nieco dłuższym czasie trwania (średni czas trwania w grupie miltefozyny 3,3 dnia vs 2,6 dnia w grupie SSG; p=0,02). Jednak były one mniej nasilone u pacjentów leczonych miltefozyną, wśród których wyłącznie u 14 (4,8%) przerwano leczenie z powodu wymiotów, w porównaniu z 27 (9,7%) pacjentami leczonych SSG (OR=0,47, p=0,037). Jeden pacjent przerwał leczenie miltefozyną (w 21 dniu) z powodu swędzącej wysypki (pacjent ten został utracony z obserwacji).

#### Abongomera 2018

Brak wyników z zakresu bezpieczeństwa.

#### Mahajan 2015

Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez większość pacjentów z niewielkimi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi wśród 7 pacjentów: 5 pacjentów zgłosiło nudności i wymioty, 1 pacjent wystąpił ból pleców, a 1 pacjent miał dreszcze. Dwóch pacjentów zmarło po skierowaniu do pobliskich ośrodków specjalistycznych z powodu powikłań związanych z HIV przed zakończeniem leczenia; W okresie obserwacji zidentyfikowano szesnaście (15,7%) zgonów. Dwóch pacjentów zmarło przed zakończeniem leczenia, a 4 innych zmarło w ciągu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia.

#### Marques 2008

W badaniu nie przedstawiono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które miałyby istotny wpływ, poza krótkotrwałymi i łagodnymi objawami żołądkowo-jelitowymi.

#### Troya 2008

W trakcie badania u 3 pacjentów stwierdzono ciężką niedokrwistość z koniecznością transfuzji. Pacjent z 12 miesięcznym przebiegiem choroby, który wymagał wcześniejszej okresowej transfuzji czerwonych krwinek z powodu ciężkiej niedokrwistości pozostał wolny od objawów, z wartościami hematologicznymi w granicach normy (w trakcie rocznej obserwacji) pomimo obecności Leishmania amastigotes w rozmazach szpiku kostnego.

#### Sindermann 2004

Miltefozyna była ogólnie dobrze tolerowana. Większość działań niepożądanych stanowiły objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj.: wymioty 26% (10 pacjentów), nudności 10% (4 pacjentów), biegunka 10% (4 pacjentów) i anoreksja 3% (1 pacjent). Inne zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj jednorazowo lub były klasyfikowane jako nie związane ze stosowaniem miltefozyny. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby leukocytów, trombocytów lub stężenia hemoglobiny, jednak nie wymagało to zmiany dawkowania miltefozyny. Odnotowano 3 poważne zdarzenia niepożądane, które prawdopodobnie nie były związane ze stosowaniem miltefozyny.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie i skuteczności*

#### Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W przeglądzie Singh-Phulgenda 2021 wskazana, częstość występowania zgonów (IRD) w ciągu pierwszych 30 dni terapii u pacjentów przyjmujących miltefozynę w monoterapii w badaniach, do których włączano pacjentów z zakażeniem HIV, wyniosła 0,569 [95%CI: 0,271 1,193]. Ogółem IRD (niezależnie od statusu HIV) w ciągu pierwszych 30 dni dla pacjentów przyjmujących miltefozynę w monoterapii wyniosła 0,090 [95%CI: 0.036–0.225] dla modelu efektów losowych oraz 0,336 [95%CI: 0,184–0,611] dla szacunków skorygowanych o błąd systematyczny.

Do publikacji Fontoura 2018 włączono dwa badania, w których miltefozynę stosowano w ramach terapii skojarzonej, do których włączono łącznie 176 pacjentów. Szczegółowe wyniki dot. leczenia schematami zawierającymi miltefozynę w dwóch badaniach włączonych do przeglądu to odpowiednio: wyleczenie 75% i 61%; nawrót choroby, niepowodzenie leczenia 6% i 20%; zgon 18% i 7%, utrata podczas obserwacji 1% i 12%.

W przeglądzie Monge-Maillo 2015 wskazano, że w jednym z opublikowanych doniesień miltefozynę stosowano u pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których poprzednie leczenie VL zakończyło się niepowodzeniem i chociaż początkowe wskaźniki wyleczeń wynosiły 64%, prawie u wszystkich doszło do nawrotu. W raporcie z Hiszpanii, 4 pacjentów z ciężką immunosupresją, zakażonych HIV z nawrotem VL po leczeniu deoksycholanen amfoterycyny B lub antymonianen megluminy wykazało nieskuteczność miltefozyny pomimo początkowej odpowiedzi klinicznej. W Etiopii randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne (Ritmeijer 2006) wykazało, że miltefozyna (100 mg/dobę przez 28 dni) była bezpieczniejsza, ale mniej skuteczna niż SSG (20 mg/kg/dobę przez 30 dni) w leczeniu VL w populacji z dużą częstością występowania HIV. W kwestii profilaktyki wtórnej VL, w 5 przypadkach z badania przeprowadzonego w Portugalii zaobserwowano, że u 3 pacjentów, którzy otrzymywali miltefozynę jako leczenie podtrzymujące odpowiednio przez 21, 14 i 12 miesięcy, nie doszło do nawrotu choroby (mediana przeżycia bez nawrotu choroby wyniosła 20 miesięcy).

W publikacji Cota 2013 opisano jedno badanie oceniające odpowiedź na leczenie miltefozyną (badanie Ritmeijer 2006- wyniki przedstawiono powyżej).

Natomiast w pracy Monge-Maillo 2013 przedstawiono analogiczne wyniki jak w przypadku pracy Monge-Maillo 2015.

#### Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Impavido możliwe działania niepożądane leczenia to wymioty i biegunka. Leczenie produktem Impavido może prowadzić do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy i enzymów wątrobowych. Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanych i przemijające lub odwracalne pod koniec leczenia, dlatego nie wymagają przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Informacje na podstawie URPL, EMA, FDA

Na stronie URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Impavido.

Na podstawie HPI (ang. Highlights of Prescribing Information), dokument Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) - działania niepożądane występujące u  $\geq 2\%$  pacjentów obejmują nudności, wymioty, biegunkę, ból głowy, zmniejszony apetyt, zawroty głowy, ból brzucha, świąd, senność, wzrost aktywności aminotransferaz i kreatyniny.

#### *Ograniczenia*

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących wnioskowanej technologii. Odnalezione badania, najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania ograniczają się jedynie do trzech opisów przypadków, tym samym stanowią dowody jakości o niższym poziomie wiarygodności.

Populacja uwzględniona w badaniach jest różna od wnioskowanej w kontekście linii leczenia i uprzednio stosowanych terapii, m.in. do niektórych opisanych badań włączano pacjentów z nowo rozpoznaną VL z koinfekcją wirusem HIV, gdy leczenie dotyczyło II linii leczenia nie wszyscy byli leczeni uprzednio liposomalną amfoterycyną B (nie we wszystkich badaniach przedstawiono wyniki dla poszczególnych podgrup względem wcześniejszego leczenia); dodatkowo populacje były różne w zakresie odsetka pacjentów w koinfekcją wirusa HIV – np. w badaniu Ritmeijer 2006 pacjenci ci stanowili podgrupę badaną. Większość badań dot. pacjentów z Etiopii i Indii, ograniczone są dowody dot. leczenia populacji europejskiej (należy mieć na uwadze, że koinfekcja VL/HIV występuje rzadko na terenie Europy).

W zakresie interwencji również istnieje szereg różnic w kontekście zarejestrowanego dawkowania, a także różnic między włączonymi badaniami. W niektórych badaniach miltefozyna była podawana w monoterapii, w niektórych w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B, różniły się także dawki przyjmowanego leku oraz czas jego stosowania.

Odnalezione badania pierwotne najwyższej jakości (badania RCT) były badaniami otwartymi, w których miltefozyna w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B stosowano obok grupy przyjmującej liposomalną amfoterycyną B w monoterapii, która w przypadku ocenianego wniosku nie jest odpowiednim komparatorem (oceniane wskazania dot. leczenia pacjenta, u którego w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B-trzeci cykl terapii był bez efektu terapeutycznego).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).*

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

Przyjmując cenę wnioskowanego produktu leczniczego według portalu drugs.com, koszt stosowania produktu leczniczego Impavido podczas 28-dniowej terapii u jednego pacjenta wynosi ok. 166 tys. PLN biorąc pod uwagę niższą dawkę dzienną 100 mg, w przypadku wyższej dawki dziennej wynoszącej 150 mg, koszt terapii wynosi ok. 249 tys. PLN. Koszt stosowania produktu leczniczego Impavido podczas 55-dniowej terapii u jednego pacjenta wynosi ok. 332 tys. PLN biorąc pod uwagę niższą dawkę dzienną 100 mg, w przypadku wyższej dawki dziennej wynoszącej 150 mg koszt terapii wynosi ok. 498 tys. PLN

Informacje na temat ceny opakowania produktu leczniczego Impavido pozyskano także z bazy EURIPID. Na czas pobierania danych z bazy, tj. 18.08.2022 r., dane dotyczące ceny Impavido były dostępne dla jednego kraju tj.: Izraela, gdzie wg. bazy EURIPID lek jest refundowany. Dostępna cena detaliczna prezentacji leku Impavido, miltefozyna, kapsułki do stosowania doustnego 50 mg, opak. 56 kapsułek, wynosi [REDACTED]

Koszt stosowania produktu leczniczego Impavido podczas 28-dniowej terapii u jednego pacjenta wynosi ok. [REDACTED] biorąc pod uwagę niższą dawkę dzienną 100 mg, w przypadku wyższej dawki dziennej wynoszącej 150 mg, koszt terapii wynosi ok. [REDACTED]. Koszt stosowania produktu leczniczego Impavido podczas 55-dniowej terapii u jednego pacjenta wynosi ok. [REDACTED] biorąc pod uwagę niższą dawkę dzienną 100 mg, w przypadku wyższej dawki dziennej wynoszącej 150 mg koszt terapii wynosi ok. [REDACTED].

Opisaną rozbieżność cenową zauważyła również Rada Przejrzystości, która proponuje sprowadzanie leku z najtańszego źródła według bazy EURIPID.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Z uwagi na brak konkretnych danych epidemiologicznych na temat liczby chorych na leiszmaniozę trzewną w przebiegu HIV w Polsce, wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano dla 1 pacjenta, który rozpocznie leczenie miltefozyną sprowadzaną w ramach importu docelowego. Tym samym oszacowane wydatki płatnika publicznego są identyczne z wynikami oszacowań kosztu stosowania produktu leczniczego Impavido dla 1 pacjenta, szczegóły przedstawiono w części dotyczącej oceny ekonomicznej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS 2022), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC 2022), Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC 2022), UpToDate 2022, European AIDS Clinical Society (EACS 2021), World Health Organisation (WHO 2017), Infectious Diseases Society of America/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene (IDSA/ASTMH 2016).

Zgodnie z wytycznymi schematy leczenia leiszmaniozy trzewnej (VL) w przebiegu zakażenia wirusem HIV różnią się w zależności od regionu geograficznego, a zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu w głównych obszarach endemicznych VL są rozbieżne. Z uwagi na powyższe, ograniczono przedstawienie informacji głównie do wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia VL-HIV w regionie europejskim i Ameryce.

We wszystkich wytycznych lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia u pacjentów z koinfekcją VL-HIV jest liposomalna amfoterycyna B ze względu na profil bezpieczeństwa tego leku, co zostało podkreślone w wytycznych WHO 2017 i ECDC 2022. Wśród terapii alternatywnych w wytycznych wymieniano głównie inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B, deoksycholan amfoterycyny B, związki 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy) oraz miltefozynę.

Oceniana technologia medyczna (miltefozyna) będąca pierwszym lekiem doustnym w leczeniu VL wymieniana jest we wszystkich wytycznych jako terapia alternatywna II rzutu w leczeniu przyczynowym jak i w leczeniu podtrzymującym w celu zmniejsza częstość nawrotów choroby.

W leczeniu podtrzymującym oprócz ocenianej technologii medycznej po zakończeniu początkowego cyklu leczenia stosuje się także liposomalną amfoterycynę B, kompleks lipidowy amfoterycyny B, pentamidynę, a w wytycznych UpToDate 2022 dodatkowo wymieniono dezoksycholan amfoterycyny B. Inne środki o działaniu przeciw VL obejmują, paromomycynę (UpToDate 2022), flukonazol i allopuryinol (WHO 2017, ECDC 2022).

W wytycznych WHO 2017 odniesiono się także do stosowania schematów skojarzonych podczas nawrotu VL, które mogą poprawić skuteczność leczenia i zmniejszyć toksyczność. Jednak nie ma opublikowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii skojarzonej u pacjentów z koinfekcją VL i HIV w regionie europejskim. Wytyczne WHO 2017 oraz UpToDate 2022 sugerują stosowanie terapii antyretrowirusowej (ang. antiretroviral therapy, ART) w przypadku zakażenia HIV, co może poprawić odporność, zmniejszyć prawdopodobieństwo progresji od bezobjawowej leiszmaniozy do chorób aktywnych oraz zmniejszyć częstość nawrotów po leczeniu. ART należy rozpocząć, gdy tylko pacjent jest wystarczająco stabilny, aby tolerować terapię w trakcie lub wkrótce po początkowym cyklu leczenia VL. Panel ekspertów OARAC odniósł się do przerywania przewlekłej terapii podtrzymującej i wskazano na możliwość przerywania leczenia po długotrwałym (>3 do 6 miesięcy) wzroście liczby komórek CD4 do >200 do 350 komórek/mm<sup>3</sup> w odpowiedzi na ART. Niektórzy badacze sugerują, że terapię należy kontynuować bezterminowo. Dlatego nie ma ściśle określonych rekomendacji w odniesieniu do przerywania przewlekłej terapii podtrzymującej.

Według stanowiska Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS z bieżącego roku, w leczeniu postaci trzewnej leiszmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna iv. 2-4 m g/kg/dobę przez 10 dni, można również zastosować sole antymonu (Glucantine®) iv./im. 20 mg/kg/dobę przez 4 tygodnie (nie dostępne w Polsce) lub miltefozynę po. 1× 100 mg/kg/dobę (nie dostępna w Polsce). PTN AIDS podkreśla także, iż zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup>>200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3 miesięcy, brak nawrotu przez co najmniej 6 mies. i ujemny wynik badania PCR z krwi lub brak wykrycia antygeny w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się liposomalną amfoterycynę B, lub miltefozynę, lub pentamidynę, lub sole antymonu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1948.2022.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Impavido (miltefozyna) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Impavido (miltefosinum) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Impavido (miltefosinum) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
2. Raport nr OT.4211.16.2022 dotyczący produktu leczniczego: Impavido (miltefozyna) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)