



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.16.2022

Data ukończenia: 8 września 2022 r.

Wykaz skrótów

ABD	deoksycholan amfoterycyny B (ang. amphotericin B deoxycholate)
ABLCL	kompleks lipidowy amfoterycyny B (ang. amphotericin B lipid complex)
ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome)
ART	terapia antyretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy)
bd	brak danych
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
CL	leiszmanioza skórna (ang. cutaneous leishmaniasis)
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HPI	najważniejsze informacje o leku (ang. Highlights of Prescribing Information)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IRD	częstość występowania zgonów (ang. incidence rate of death)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-AmB/AmB-L/LAB/I-Ampho-B	Liposomalna amfoterycyna B (ang. liposomal amphotericin B)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.)
MA	antymonian megluminy (ang. meglumine antimoniate)
MD	średnia różnica (ang. Mean Difference)
MIL	miltefozyna (ang. miltefosine)
ML	leiszmanioza skórno-śluzówkowa (ang. mucocutaneous leishmaniasis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OARAC	Office of AIDS Research Advisory Council
PA	związki 5-wartościowego antymonu (ang. pentavalent antimony)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PKLD	leiszmanioza skórna post-kala-azar
PLC	placebo
PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference);
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
Sb5+	5-wartościowy antymon

SD	odchylenie standardowe
SSG	stiboglukonian sodu (ang. sodium stibogluconate)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
VL	leiszmanioza trzewna (ang. visceral leishmaniasis)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2 Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Technologia oceniana	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	21
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	21
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
7. Wskazanie dowodów naukowych	28
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	30
7.2.2. Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa	36
7.2.3. Badania pierwotne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa	43
7.2.3.1. Wyniki analizy skuteczności	43
7.2.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	54
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 58	58
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	58
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	58
9. Kluczowe informacje i wnioski	61
10. Źródła.....	68
11. Załączniki.....	70
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	70

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią 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 m.in o cenach leków, zawarte w bazie EURIPID.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 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 (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	11.08.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1948.2022.1.AK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Impavido, miltefosinum, kapsułki 50 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 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. 2022 poz. 463 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

Analizowana technologia medyczna:

- Impavido, miltefosinum, kapsułki 50 mg.

Do finansowania we wskazaniach:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.08.2022 r., znak PLD.45340.1948.2022.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 11.08.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Impavido (miltefozyna), kapsułki 50 mg, we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Wraz ze zleceniem MZ przekazano informacje dodatkowe na temat pacjenta, z których wynika, że u pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie, w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B (trzeci cykl terapii bez efektu terapeutycznego) oraz pentamidynę w ramach profilaktyki nawrotu leiszmaniozy.

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.

W związku z dodatkową informacją przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem o dotychczasowym przebiegu leczenia pacjenta, którego dotyczy zlecenie, w toku prac nad niniejszym opracowaniem wystosowano pismo do MZ z prośbą o przekazanie danych odnośnie liczebności populacji pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: B55.0. i B24, dla których sprowadzano zza granicy w ramach importu docelowego produkty lecznicze wraz z nazwą, liczbą sprowadzonych opakowań, ceną, krajem pochodzenia i datą importu. W odpowiedzi na pismo Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że do tej pory nie wydano żadnych zgód na sprowadzanie z zagranicy innych produktów leczniczych mogących mieć zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu. Dodatkowo, wskazano, że w dniu 30 września 2021 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie z zagranicy 50 kapsułek ocenianego produktu leczniczego (Impavido, miltefozyna, kapsułki 50 mg) do stosowania w terapii leiszmaniozy trzewnej, jednak wydana zgoda dotyczyła podmiotu szpitalnego, a samo zapotrzebowanie dotyczyło sprowadzenia z zagranicy w/w leku na potrzeby doraźne szpitala (a więc bez udostępnienia danych pacjentów).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i etiopatogeneza

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-słuzówkową (ang. Mucocutaneous Leishmaniasis, ML).

Za większość przypadków leiszmaniozy trzewnej odpowiadają *L. donovani* i *L. infantum*. Sporadycznie u osób zarażonych *L. mexicana* i *L. tropica* rozwija się leiszmanioza trzewna.

Zarażenie następuje poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Lutzomyia* i *Phlebotomus* lub wtarcie pierwotniaka w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową. Możliwe jest też zarażenie przez przetoczenie krwi lub przeszczepienie narządu od osoby zarażonej, zarażenie związane z dożylnym przyjmowaniem narkotyków z użyciem wspólnych igieł i/lub strzykawek oraz zarażenie wrodzone. Rezerwuarem pasożytów są zwierzęta (m.in. psy, gryzonie, torbacze) i zarażeni ludzie.

W czasie ukłucia przez moskita do krwi przedostają się promastigoty, fagocytowane przez makrofagi krwi obwodowej. Promastigoty przekształcają się w amastigoty, namnażające się w wielu komórkach fagocytujących krwi, szpiku, wątroby (komórki Kupffera), śledziony, węzłów chłonnych i skóry (komórki Langerhansa), co prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych. Zarażone komórki wypełnione pasożytami pękają i uwalniają amastigoty zarażające nowe fagocyty. Pierwotniaki wywołujące leiszmaniozę charakteryzuje zdolność unikania odpowiedzi immunologicznej osoby zarażonej w zakresie mechanizmów wrodzonych i komórkowych. Złożone strategie przetrwania pasożyta w organizmie gospodarza nawet po skutecznym klinicznie leczeniu obejmują: neutralizację składników dopełniacza, hamowanie uwalniania rodników nadtlenkowych i tlenu azotu z makrofagów oraz hamowanie indukcji limfocytów pomocniczych CD4⁺.

Okres wylęgania leiszmaniozy trzewnej wynosi od kilku tygodni do wielu lat (zwykle 2–6 mies.). Chorzy mogą stanowić źródło zarażenia wektora nawet przez wiele lat.

Istnieje interakcja między zakażeniami VL i HIV. VL hamuje kompetencje immunologiczne pacjentów z HIV i powoduje wzrost obciążenia HIV. Zakażenie wirusem HIV zwiększa ryzyko rozwoju klinicznie manifestującej się VL; nawet infekcja, która była uśpiona od lat, może reaktywować się po immunosupresji. Zazwyczaj VL diagnozuje się, gdy liczba komórek CD4⁺ wynosi poniżej 200 komórek/mm³.

Do czynników ryzyka należą także: pobyt w regionie endemicznego występowania *Leishmania spp.*, aktywności sprzyjające ekspozycji na ukłucia wektorów. Obserwuje się wzrost liczby przypadków leiszmaniozy skórnej o nietypowym przebiegu u podróżnych przyjmujących przewlekłe leki anty-TNF.

Objawy kliniczne

Przebieg kliniczny zarażenia *Leishmania spp.* zależy 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 HIV lub leczeniem immunosupresyjnym. U osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/μl objawy są bardziej nasilone i najczęstszą postacią leiszmaniozy jest postać trzewna.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe leiszmaniozy trzewnej to:

- gorączka (nieregularna, wysoka, czasem z 2 szczytami w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami),
- utrata masy ciała i wyniszczenie (wcześnie w przebiegu choroby i szybko postępuje),
- utrata łaknienia,
- powiększenie śledziony (z objawami hipersplenizmu) i wątroby,
- kaszel,
- krwawienie z nosa,
- biegunka,
- wymioty,
- obrzęki,

- powiększenie węzłów chłonnych,
- żółtaczką (rzadko).

Leiszmanioza trzewna zwykle rozwija się w sposób podostry z powolnym narastaniem niecharakterystycznych objawów takich jak zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała, splenomegalia, w ciągu tygodni lub miesięcy. Do rzadkości należy ostry początek choroby z gwałtowną progresją objawów.

Epidemiologia

Zasięg występowania leiszmaniozy obejmuje >90 krajów strefy klimatu gorącego i tropikalnego. Choroba ta występuje zarówno w deszczowych lasach tropikalnych Ameryki Środkowej i Południowej, jak i na pustynnych lub stepowych obszarach Afryki i Azji Zachodniej. 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).

W krajach rozwiniętych, po wprowadzeniu skojarzonej terapii antyretrowirusowej częstość występowania tej choroby spadła.

Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się na identyfikacji czynnika etiologicznego:

- badania mikroskopowe materiału pobranego ze zmian skórnych (zeskrobiny, wycinek z brzegów owrzodzenia) lub narządów układu siateczkowo-śródbłonkowego w leiszmaniozie trzewnej (badanie aspiratu śledziony – czułość >95%; badanie szpiku lub wycinka wątroby – czułość 70–85%) barwionego metodą Giemsy w celu wykrycia amastigotów; badanie rozmazu krwi obwodowej charakteryzuje się małą czułością,
- badania molekularne (PCR) – wykorzystuje się materiał jak w badaniach mikroskopowych oraz krew,
- hodowla z izolacją pasożyta,
- badania serologiczne (ELISA i immunofluorescencja) – pomocne w postaci trzewnej (czułość >90%, swoistość ~80%).

Inne badania pomocnicze: badania laboratoryjne krwi – mogą wystąpić: małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość normocytowa, hipergammaglobulinemia poliklonalna, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność ALT, AST i fosfatazy zasadowej.

Rozpoznanie różnicowe leiszmaniozy trzewnej: malaria, histoplazmoza, schistosomoza, nowotwory układu chłonnego i mieloproliferacyjne, pełzakowy ropień wątroby, infekcyjne zapalenie wsierdza, marskość wątroby i gruźlica.

Profilaktyka i leczenie

Profilaktyka zarażenia pasożytem polega na stosowaniu repelentów, moskitier oraz noszeniu odzieży chroniącej przed ugryzieniami muchówek.

W leczeniu przyczynowym u chorych zakażonych HIV z leiszmaniozą trzewną lekiem z wyboru jest:

- liposomalna amfoterycyna B stosowana pozajelitowo (3 mg/kg mc. 1 × dz. przez 5 dni, następnie po 14 i 21 dniach od początku leczenia, do osiągnięcia łącznej dawki 20 mg/kg mc., jednak mogą być wymagane większe dawki leku),
- związki 5-wartościowego antymonu, tj. stiboglukonian sodu i antymonian megluminy (i.v. lub i.m. 20 mg antymonu/kg mc. 1 × dz. przez 28 dni),
- miltefozyna doustna, przeciwwskazana u ciężarnych (2,5 mg/kg mc. w 3 dawkach podzielonych przez 28 dni).

Wrażliwość *Leishmania spp.* na poszczególne leki różni się w zależności od regionu, największą skuteczność przy jednocześnie najlepszym profilu bezpieczeństwa ma liposomalna amfoterycyna B. Stosowano również paromomycynę, ale obecnie jest ona produkowana jedynie w nielicznych krajach (np. w Indiach). Większość ekspertów zaleca w krajach endemicznego występowania leiszmaniozy leczenie skojarzone w celu zapobiegania rozwojowi lekooporności oraz skrócenia czasu i zmniejszenia kosztów leczenia, nie ustalono jednak uniwersalnych schematów terapii wielolekowej.

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leiszmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4⁺ >200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3-ech miesięcy, brak nawrotu przez co najmniej 6 mies. i ujemny wynik badania PCR z krwi lub brak wykrycia antygenu w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się liposomalną amfoterycynę B, lub miltefozynę, lub pentamidynę, lub sole antymonu.

Rokowanie

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 zapewnia eliminację pasożyta z organizmu.

Źródło:

Medycyna Praktyczna, Cholewiński 2017, PTN AIDS 2022, Parfieniuk-Kowerda 2017

3.2 Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ dla lat 2014-2021, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: B55.0 – Leiszmanioza trzewna oraz z towarzyszącym rozpoznaniem ICD-10 odpowiadającym chorobie wywołanej ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV] - zakres ICD-10: B20-B24 wraz z podkodami.

Na podstawie uzyskanego zakresu danych liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B55.0 i współistniejącym z zakresu B20-B24 wyniosła 1. Stosując jako analizę wrażliwości sytuację odwrotną (pacjenci z rozpoznaniem głównym ICD-10 z zakresu: B20-B24 i współistniejącym B55.0) również 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania. Po przeanalizowaniu kodów będących identyfikatorami pacjenta (id_osoby), pacjenci zidentyfikowani powyżej w dwóch wariantach zaszeregowania wg. kodów ICD-10 są tym samym pacjentem.

Dodatkowo, w celu identyfikacji populacji określonej we wniosku przeanalizowano pulę pacjentów z rozpoznaniem głównym B20-B24 i B55.0 pod kątem rozliczonych produktów jednostkowych. Jedynie pacjenci przypisani do JGP S60 (kod: 5.51.01.0016060) „choroby zakaźne nie wirusowe”, mogą potencjalnie odzwierciedlać populację wnioskowaną – na podstawie uzyskanych danych z bazy NFZ - dotyczyło to jednego pacjenta w 2015 r. z rozpoznaniem głównym ICD-10: B24, który zmarł tego samego roku oraz jednego pacjenta w 2014 r. z rozpoznaniem głównym B.23, który posiadał dodatkowo rozpoznania współistniejące niewskazujące na jednostkę chorobową będącą przedmiotem niniejszej oceny (J02.8 - Ostre zapalenie gardła spowodowane innymi określonymi drobnoustrojami; K29.0 - Ostre krwotoczne zapalenie żołądka; A48.8 - Inne określone choroby bakteryjne).

Podsumowując, na podstawie uzyskanych danych NFZ, 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania zgodnie z populacją pacjentów określoną w niniejszym raporcie, szczegóły wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u zidentyfikowanego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegóły wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjenta z populacji docelowej wg danych NFZ

Parametr	luty-marzec 2021	marzec 2021	lipiec-sierpień 2021	październik 2021	listopad 2021	grudzień 2021
Rozpoznanie ICD-10 główne (współistniejące)	B.23.8* (B.55.0)	B.55.0 (B.23.8)	B.55.0 (B.23.8)	B.23.8 (B.55.0)	B.23.8 (B.55.0)	B.23.8 (B.55.0)
Rodzaj świadczenia	Leczenie szpitalne					
Nazwa produktu jednostkowego	ROZLICZENIE ZA ZGODĄ PŁATNIKA			S51 AIDS - LECZENIE CHOROBY PEŁNOOBJAWOWEJ		
wartość sprawozdana [tys. PLN]	44,0	16,5	63,6	3,5	3,5	3,5
wartość rozliczona [tys. PLN]	47,5	17,8	68,7	3,8	3,8	3,8

*ICD-10 B.23.8: Choroba HIV powodująca inne określone stany

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem.

Eksperti w swoich opiniach podkreślili, że w Polsce występują pojedyncze przypadki leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV, wskazując jednocześnie na brak szczegółowych danych epidemiologicznych i związane z tym szacunki własne opierające się głównie na informacjach prezentowanych w trakcie konferencji naukowych oraz doświadczeniu klinicznym. Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz oraz dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik oszacowały, że obecnie w Polsce występuje 1 przypadek leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV, który był prezentowany na konferencji PTN AIDS w 2021 r. Analizując odpowiedzi ekspertów dotyczące liczby nowych zachorowań w ciągu roku, nie przewiduje się istotnego wzrostu liczby chorych. Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska podkreśliła, że istnieją lata, gdy nie stwierdza się żadnego nowego przypadku leiszmaniozy trzewnej u pacjentów z HIV. Jako, że miltefozyna jest terapią drugiej linii, tj. stosowana u chorych z opornością na leczenie standardowe, w opinii Konsultant Wojewódzkiej trudno jest oszacować odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego, inni eksperci wskazywali na odsetek 0% oraz 50-100%.

Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami własnymi
Leiszmanioza trzewna w przebiegu HIV				
prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych	1	0	0	Informacje prezentowane podczas konferencji PTN AIDS W 2021
dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum UJ	Brak danych w raportach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego. 2021 r. - 1 przypadek leiszmaniozy trzewnej HIV (+) w Polsce prezentowany w trakcie X Zjazdu PTN AIDS.	0-2	50-100%	W związku z brakiem danych epidemiologicznych przedstawione dane mają charakter szacunkowy, opierają się na moim doświadczeniu klinicznym i informacjach dotyczących prezentacji przypadków prezentowanych w trakcie konferencji naukowych.

Ekspert	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami wlanymi
<p>dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób zakaźnych</p>	<p>(...) Do naszego kraju co roku jest zawlekana Leiszmanioza trzewna w pojedynczych przypadkach u osób niezakażonych HIV (ok. 1-5 przypadków). Wśród HIV+ pacjentów liczba potwierdzonych przypadków jest nieznana, ze względu na długi okres od zakażenia do pierwszych objawów, brak dobrej diagnostyki pasożytniczej oraz wysięk kliniczny skupiony na infekcji HIV i chorobie AIDS. Nieznana jest liczba zakażeń ani w Polsce ani w innych krajach, ze względu na brak bazy rejestracyjnej tego typu zakażeń u pacjentów z HIV/AIDS.</p>	<p>Istnieją lata, gdy nie stwierdza się żadnego nowego przypadku Leiszmaniozy trzewnej u HIV+. Zdarzyć się mogą pojedyncze przypadki w ilości 1-3 w ciągu roku.</p>	<p>Trudno ocenić, gdyż lek IMPAVIDO (Miltefosinum) jest terapią drugiej linii, tj. u chorych z opornością na leczenie standardowe.</p>	<p>Nie ma w Polsce szczegółowych statystyk epidemiologicznych ani analiz klinicznych. Konsultant wojewódzka przedstawia powyższe dane na podstawie własnej pracy z chorymi na HIV/AIDS od 30 lat oraz polegając na własnym doświadczeniu.</p>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	<p><u>USA:</u> Impavido, kapsułki 50 mg, 28, 2 blistry</p> <p><u>Niemcy*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Impavido, kapsułki 10 mg, 56, 8 blisterów; • Impavido, kapsułki 50 mg, 28, 4 blistry; • Impavido, kapsułki 50 mg, 56, 8 blisterów. 																								
Kod ATC**	P01CX04, środki przeciwpasożytnicze, insektycydy i repelenty																								
Substancja czynna	Miltefozyna fosforan heksadecylu 2-(trimetyloazaniumylo)etylu																								
Postać farmaceutyczna	Kapsułki																								
Droga podania	Podanie doustne																								
Wskazanie rejestracyjne	<p><u>USA:</u> Impavido jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat o masie ciała ≥ 30 kg (66 lbs) w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leiszmanioza trzewna spowodowana <i>Leishmania donovani</i>, • leiszmanioza skórna wywołana przez <i>Leishmania braziliensis</i>, <i>Leishmania guyanensis</i> i <i>Leishmania panamensis</i>, • leiszmanioza błon śluzowych wywołana przez <i>Leishmania braziliensis</i> <p>(data pierwszej rejestracji produktu leczniczego, FDA: 19.03.2014 r.)</p> <p>Ograniczenia stosowania: Gatunki <i>Leishmania</i> oceniane w badaniach klinicznych oparto na danych epidemiologicznych. Mogą występować różnice geograficzne w odpowiedzi tego samego gatunku <i>Leishmania</i> na Impavido. Nie oceniano skuteczności preparatu Impavido w leczeniu innych gatunków <i>Leishmania</i>.</p> <p><u>Niemcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leiszmanioza trzewna spowodowana <i>Leishmania donovani</i>, • leiszmanioza skórna wywołana przez kompleks <i>Leishmania braziliensis</i> lub <i>Leishmania mexicana</i>. <p>(data pierwszego zezwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2004 r., data pierwszego przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 14 marca 2013 r.)</p>																								
Status leku sierocego	<p><u>USA:</u> Tak***</p> <p>EMA: Tak#</p>																								
Dawkowanie	<p><u>USA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 do 44 kg: jedna kapsułka 50 mg dwa razy dziennie przez 28 kolejnych dni. • 45 kg lub więcej: jedna kapsułka 50 mg trzy razy dziennie przez 28 kolejnych dni. <p><u>Dodatkowe informacje:</u> Podawać z pokarmem w celu złagodzenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Niemcy:</u> Dawkowanie kapsułek Impavido uzależnione jest od masy ciała. Leiszmanioza trzewna Dzienna dawka dla dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych wynosi 1,5 – 2,5 mg/kg masy ciała, jak przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała</th> <th>Dzienna dawka</th> <th>Liczba kapsułek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 – 11 kg</td> <td>20 mg</td> <td>2 kapsułki Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>12 – 16 kg</td> <td>30 mg</td> <td>3 kapsułki Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>17 – 20 kg</td> <td>40 mg</td> <td>4 kapsułki Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>21 – 25 kg</td> <td>50 mg</td> <td>5 kapsułek Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>26 – 31 kg</td> <td>60 mg</td> <td>6 kapsułek Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>32 – 39 kg</td> <td>80 mg</td> <td>8 kapsułek Impavido 10 mg</td> </tr> <tr> <td>40 kg i powyżej</td> <td>100 mg</td> <td>2 kapsułki Impavido 50 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała	Dzienna dawka	Liczba kapsułek	9 – 11 kg	20 mg	2 kapsułki Impavido 10 mg	12 – 16 kg	30 mg	3 kapsułki Impavido 10 mg	17 – 20 kg	40 mg	4 kapsułki Impavido 10 mg	21 – 25 kg	50 mg	5 kapsułek Impavido 10 mg	26 – 31 kg	60 mg	6 kapsułek Impavido 10 mg	32 – 39 kg	80 mg	8 kapsułek Impavido 10 mg	40 kg i powyżej	100 mg	2 kapsułki Impavido 50 mg
Masa ciała	Dzienna dawka	Liczba kapsułek																							
9 – 11 kg	20 mg	2 kapsułki Impavido 10 mg																							
12 – 16 kg	30 mg	3 kapsułki Impavido 10 mg																							
17 – 20 kg	40 mg	4 kapsułki Impavido 10 mg																							
21 – 25 kg	50 mg	5 kapsułek Impavido 10 mg																							
26 – 31 kg	60 mg	6 kapsułek Impavido 10 mg																							
32 – 39 kg	80 mg	8 kapsułek Impavido 10 mg																							
40 kg i powyżej	100 mg	2 kapsułki Impavido 50 mg																							

	Brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów o masie ciała poniżej 9 kg i powyżej 67 kg. Można rozważyć zwiększenie dawki dobowej do 150 mg (3 kapsułki Impavido 50 mg) u pacjentów o masie ciała powyżej 67 kg, monitorując tolerancję.
Mechanizm działania	Miltefozyna jest środkiem przeciw leishmaniozom. Specyficzny sposób działania miltefozyny na gatunki <i>Leishmania</i> jest nieznany. 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.
Substancje pomocnicze	koloidalny dwutlenek krzemu, celuloza mikrokrystaliczna, monohydrat laktozy, talk i stearynian magnezu
Podmiot odpowiedzialny	USA: Paladin Therapeutics, Inc., Corporation Trust Center 1209 Orange Street Wilmington, DE 19801 Niemcy: Paesel + Lorei GmbH & Co. KG, Nordring 11, 47495 Rheinberg, Germany

*kraj dopuszczenia do obrotu Impavido, na podstawie dokumentu EMA stanowiącego bazę leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (ang. European Economic Area, EEA): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database> [dostęp: 07.09.2022 r.] (posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są zobowiązani do przekazywania informacji o swoich lekach do bazy zgodnie z art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004)

**https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=P01CX04 [dostęp: 16.08.2022 r.]

*** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=229406> [dostęp: 16.08.2022 r.]

#https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/02/104-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-miltefosine-treatment-visceral-leishmaniasis_en.pdf [dostęp: 07.09.2022 r.]

Źródła:

Highlights of Prescribing Information Impavido, FDA, Zrewidowany: 03/2014:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf [dostęp: 16.08.2022 r];

Summary of Product Characteristics, Impavido, Paesel + Lorei GmbH & Co. Kg, ostatnia aktualizacja grudzień 2020: <https://paesel-lorei.de/en/impavido-10mg-50mg-capsules-miltefosine/> [dostęp: 16.08.2022 r]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Impavido nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Nie odnaleziono również rekomendacji Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczących ocenianej jednostki chorobowej – leishmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Istniejącą praktyką medyczną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, jest schemat leczenia oparty na stosowaniu liposomalnej amfoterycyny B w I linii leczenia, natomiast w kolejnych liniach leczenia, jako terapie alternatywne, na ogół wymienia się możliwość stosowania: innych kompleksów lipidowych amfoterycyny B, deoksyholanu amfoterycyny B, związków 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy) lub miltefozyny. W profilaktyce wtórnej znacznie zmniejszającej częstość nawrotów, która powinna być rozpoczęta po zakończeniu początkowego cyklu leczenia, wytyczne WHO 2017 zalecają oprócz wymienionych wyżej substancji stosowanie pentamidyny.

W piśmie MZ dodatkowo wskazano, że u pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie, w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B (trzeci cykl terapii bez efektu terapeutycznego) oraz pentamidynę w ramach profilaktyki nawrotu leishmaniozy.

Warto dodać, że wskazanie, w którym FDA zarejestrowała lek Impavido (miltefozyna), nie określa linii leczenia pacjentów z leishmaniozą trzewną, u których miltefozyna powinna być stosowana ani nie odnosi się do grupy pacjentów z HIV. Tym samym lek może być stosowany u pacjentów zarówno w pierwszej linii, jak i pacjentów przeleczonych, u których wykorzystano dostępne terapie lekowe.

W przypadku Impavido dopuszczonego do obrotu w Niemczech zarejestrowane wskazanie również nie precyzuje linii leczenia pacjentów z leiszmaniozą trzewną, u których miltefozyna powinna być stosowana. Należy jednak podkreślić, że w dostępnej charakterystyce produktu leczniczego w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności zawarto informację, że u pacjentów z obniżoną odpornością lek Impavido można stosować wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia, ponieważ dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w terapeutycznym stosowaniu produktu Impavido u takich pacjentów.

Analizując wskazania rejestracyjne substancji czynnych wymienianych w wytycznych jako alternatywne opcje terapeutyczne, stosowane są one we wnioskowanym wskazaniu pozarejestracyjnie.

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 substancja czynna wymieniana w wytycznych praktyki klinicznej nie jest objęta refundacją w zakresie ocenianego wskazania.

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że do tej pory nie wydawano żadnych zgód na sprowadzanie z zagranicy produktów leczniczych mogących mieć zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu.

W opinii ekspertów, wśród aktualnie stosowanych terapii w leczeniu leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV wymienia się najczęściej liposomalną amfoterycynę B, związku 5-wartościowego antymonu oraz paromomycynę. Jedną z najskuteczniejszych opcji jest podanie liposomalnej amfoterycyny B, jednak prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz podkreśliła, że lek ten nie jest skuteczny w przypadku rozwoju lekooporności do czego predysponuje zakażenie HIV. Ekspert dodaje, że wobec nieskuteczności liposomalnej amfoterycyny B można zastosować ocenianą technologię medyczną jako II linia leczenia. W przypadku dotychczasowego przebiegu leczenia pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie, w opinii prof. dr hab. n. med. Brygidy Knysz oprócz możliwości zastosowania wnioskowanej technologii medycznej brak jest opcji alternatywnych, natomiast według innego eksperta zastosowanie u pacjenta liposomalnej amfoterycyny B w połączeniu z miltefozyną może okazać się skuteczne.

Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Impavido (miltefozyna) u pacjenta którego dotyczy zlecenie, są technologie medyczne stosowane wg wytycznych w kolejnych liniach leczenia, tj. inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B, deksychofan amfoterycyny B, związku 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy), a także technologie alternatywne wskazane dodatkowo przez ekspertów, tj. paromomycyna lub skojarzenie liposomalnej amfoterycyny B i miltefozyny.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do ośmiu do ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano trzy opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie		prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz	dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska
Technologie opcjonalne w leiszmaniozie trzewnej w przebiegu HIV	Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>W monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B - lek nie jest skuteczny w przypadku rozwoju lekooporności do czego predysponuje zakażenie HIV 	<p>W monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B (AmB-L) - pomimo wysokich kosztów pozwala na zminimalizowanie toksyczności leczenia i ograniczenie problemów związanych z interakcjami przy stosowaniu leczenia antyretrowirusowego (...) Związki 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy) - stosowane od dziesięcioleci w leczeniu VL w krajach rozwijających się, mają szereg ograniczeń związanych przede wszystkim z toksycznością, niepowodzeniami terapeutycznymi i zwiększonym ryzykiem nawrotów (...) Paromomycyna – w leczeniu VL przede wszystkim w niektórych rejonach Indii. Skuteczność w monoterapii ograniczona. Miltefozyna -skuteczna w badaniach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>. Początkowo stosowany na podstawie uzyskanych wyników badań w leczeniu VL w monoterapii w krajach rozwijających się (...) <p>W skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B +miltefozyna - dostępne badania wykazują, że zastosowanie terapii skojarzonej w leczeniu leiszmaniozy trzewnej może znacząco skrócić czas leczenia, zmniejszyć toksyczność i ograniczyć ryzyko rozwoju lekooporności 	<p>W monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antymonoglukonian sodu, Amfoterycyna B, Miltefozyna, Paromomycyna

Pytanie		prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz	dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska
			<ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B + miltefosine + paromycyna 	
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	-	<ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B (AmB-L) – 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Antymonoglukonian sodu – 0, ogromna ilość działań niepożądanych, uszkodzenie wątroby Amfoterycyna B - 1-5 Miltefozyna – 0, brak leku w Polsce Paromomycyna - 0
	Odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	<ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B (AmB-L) - 0-50% W skojarzeniu: <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B +miltefozyna - 50- 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Antymonoglukonian sodu – 0 Amfoterycyna B - 1-5 Miltefozyna – 2-3 Paromomycyna - 0
	Technologia najtańsza	-	<ul style="list-style-type: none"> Związki 5- wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy), Paromomycyna Miltefozyna 	<ul style="list-style-type: none"> Antymonoglukonian Paromomycyna
	Technologia najskuteczniejsza	-	<ul style="list-style-type: none"> Liposomalna amfoterycyna B (AmB-L), Liposomalna amfoterycyna B +miltefozyna, Liposomalna amfoterycyna B + miltefosine + paromycyna 	<ul style="list-style-type: none"> Antymonoglukonian sodu Amfoterycyna B Miltefozyna
<p>W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV znajdowałyby się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?</p>		<p><i>II linia leczenia, wobec nieskuteczności (lekooporności) liposomalnej amfoterycyny B</i></p>	<p><i>W związku z bardzo niewielką liczbą przypadków leiszmaniozy trzewnej w grupie pacjentów zakażonych HIV w Polsce i brakiem jednoznacznych wytycznych postępowania terapeutycznego w Europie opinie swoją opieram na dostępnych badaniach i doniesieniach literaturowych, oraz doświadczeniu klinicznym w zakresie diagnozowanie i leczenia chorób zakaźnych. Opublikowane w lipcu 2022 r. nowe wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) leczenia leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV dotyczą Afryki Wschodniej i Azji Południowo-Wschodniej.</i></p>	<p><i>Dotychczas nie stosowano miltefozyny u pacjentów HIV+ w Polsce, ze względu na: - brak leku</i></p> <p><i>- niewielką liczbę rozpoznanych przypadków leiszmaniozy u HIV/AIDS</i></p> <p><i>- brak badań klinicznych na pacjentach polskich</i></p> <p><i>- brak doświadczenia klinicznego</i></p> <p><i>- wysokie koszty leku sprowadzanego z zagranicy</i></p> <p><i>Wskazania do stosowania miltefozyny u osób HIV/AIDS znajdują się w piśmiennictwie i rekomendacjach terapeutycznych EACS, CDC, PTN-AIDS.</i></p>

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz	dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska
		<p><i>W krajach wysokorozwiniętych, w tym w Polsce prowadzenie skutecznej terapii antyretrowirusowej doprowadziło do zmniejszenia się liczby przypadków leishmaniozy trzewnej w grupie pacjentów zakażonych HIV. Biorąc jednak pod uwagę obserwowany w ostatnich latach ponowny wzrost liczby zakażeń HIV, w tym tzw. późnych rozpoznań i równocześnie raportowany wzrost występowania leishmaniozy trzewnej w krajach Basenu Morza Śródziemnego i w krajach Bałkańskich, powinniśmy pamiętać o możliwości pojawienia się przypadków tej groźnej choroby pasożytniczej u naszych pacjentów.</i></p>	
<p>Czy oceniana technologia mogłaby być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi na leczenie 3 cyklami terapii liposomalną amfoterycyną B oraz pentamidyną w ramach profilaktyki nawrotu leishmaniozy? Proszę wskazać także alternatywne opcje terapeutyczne w określonym wyżej przypadku.</p>	<p><i>Tak mogłaby być zastosowana; brak opcji alternatywnych</i></p>	<p><i>VL stanowi poważny problem w grupie osób z immunosupresją, w tym zakażonych HIV, a zapobieganie jej nawrotom może okazać się dużym klinicznym wyzwaniem. Na podstawie dostępnych doniesień, głównie dotyczących opisów przypadków można wnioskować, że w przypadku występowania nawrotów zakażenia, pomimo profilaktycznego podawania 3 cykli liposomalnej amfoterycyny B w skojarzeniu z pentamidyną, zastosowanie liposomalnej amfoterycyny B w połączeniu z miltefozyną może okazać się skuteczne. U pacjentów z VL i współzakażeniem HIV ważna jest optymalizacja leczenia antyretrowirusowego, tak by uzyskać supresję wirerii (HIV-RNA < 50 kopii/ml) i odbudowę układu immunologicznego (CD4 > 200 kom//μl)</i></p>	<p><i>W Wielkiej Brytanii w leczeniu pierwszego rzutu chorych na leishmaniozę trzewną wykorzystuje się amfoterycynę B w postaci liposomalnej. Stosowany obecnie schemat terapii polega na podaniu łącznie 20 mg/kg leku w pięciu dawkach w ciągu 10 dni (tj. 4 mg/kg/24 h w dniach 1., 2., 3., 5. i 10.). Taka terapia zapewnia wyleczenie u 95% chorych. W badaniach przeprowadzonych w Indiach uzyskiwano 90% wyleczeń po podaniu pojedynczej dawki liposomalnej amfoterycyny B. Niewiele jest danych ułatwiających wybór metody postępowania profilaktycznego lub leczenia drugiego rzutu. Nie stosuje się pentamidyny.</i></p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p><i>Lekooporność i nieskuteczność terapii, wysoki koszt leczenia wobec braku skuteczności</i></p>	<p><i>Główne problemy dotyczą zbyt niskiej wyceny leczenia ciężkich i zagrażających życiu schorzeń iniekcyjnych, w tym zakażeń wywołanych przez <i>Leishmania spp.</i> Konieczność sprowadzania miltefozyny w ramach importu docelowego.</i></p>	<p><i>1/działania niepożądane leków: a- Do działań niepożądanych po podaniu Amfoterycyny B należą: upośledzenie czynności nerek, hipokaliemia, odczyn w miejscu podania leku oraz niedokrwistość. b- Amfoterycyna liposomalna – uszkodzenie czynności nerek c- Paromomycyna – ototoksyczność, uszkodzenie wątroby d- Miltefozyna – zaburzenia przewodzenia pokarmowego, wpływ na płód 2/ poza Amfoterycyną B, pozostałych leków brak w polskich hurtowniach farmaceutycznych</i></p>

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz	dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska
			3/ wysoka cena produktów leczniczych uniemożliwia szpitalom zakup poza Receptariuszem, ponieważ cena leków nie pokrywa wyceny NFZ dla świadczenia HIV/AIDS
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Dostępność leku na import docelowy; w Polsce pojedyncze przypadki leishmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV; nie przewiduje się istotnego wzrostu liczby chorych	Poprawa wyceny świadczeń medycznych związanych z leczeniem ciężkich, zagrażających życiu chorób zakaźnych, w tym m.in. VL.	Możliwość sprowadzenia miltefozyny na Import Docelowy.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę takich możliwości	Nie widzę ww. zagrożeń	Nie należy się spodziewać nadużyć, gdyż terapię leishmaniozy trzewnej u HIV/AIDS są prowadzone wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych, przez lekarzy z dużym doświadczeniem w chorobach zakaźnych, w tym w leczeniu infekcji HIV i zakażeń oportunistycznych, jakim jest leishmanioza. Terapie wybiera się wyłącznie zgodnie z zapisami w „Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2022”. Specjaliści mają doświadczenie w monitorowaniu terapii u pacjentów z HIV/AIDS. Nie przewiduje się zlecenia i monitorowania terapii przez lekarzy innych specjalności. Ze względu na ciężki stan pacjenta z HIV/AIDS oraz zakażenie oportunistyczne pasożytem <i>Leishmania</i> , terapia miltefozyną przez 28 dni prawdopodobnie będzie musiała przebiegać w warunkach szpitalnych, pod ścisłym nadzorem personelu.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie	Szczególne korzyści z leczenia skojarzonego (liposomalna amfoterycyna B + miltefozyna) odniosą pacjenci zakażeni HIV z leishmaniozą trzewną, u których stwierdza się znaczącą destrukcję układu immunologicznego, CD4 < 200 kom/uł	Pacjenci z HIV/AIDS + zarażeniem pasożytniczym <i>Leishmania</i> którzy wytworzyli oporność lub mają przeciwwskazania do leczenia Amfoterycyną B. Pacjenci z ciężkimi działaniami niepożądanymi po leczeniu standardowym Pacjenci, którzy pomimo wcześniejszego leczenia standardowego, nie uzyskali poprawy klinicznej.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	W przypadku rozwoju lekooporności	Brak	Nie istnieją (w oparciu o pozycje 5, 6 Piśmiennictwa)

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz	dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska
<p>Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p><i>Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aronson N, Herwaldt B, Libman M et al. <i>Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)</i>, <i>Am J Trop Med Hyg.</i>, 96, 2017, 24-45 • <i>Guidelines on visceral leishmaniasis and HIV co-infection</i>, WHO, 7 June 2022. • Abongomera Ch, Diro E, Pereira A et al. <i>The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (AmBisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: A retrospective cohort study</i>. <i>PLoS Negl Trop Dis</i>, 2018 May 25;12(5):e0006527. • Mahajan R, Das P, Isaakidis P et al. <i>Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India</i> <i>Clin Infect Dis</i> 2015 Oct 15;61(8):1255-62. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Badania kliniczne były wykonywane wiele lat temu na niewielkich grupach pacjentów. Wytyczne nt. terapii – „Zasady Opieki nad Osobami Zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS. 2022”.</i> • <i>Piśmiennictwo: 1. Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis 1996;22:938-43. 2. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2010;362:504-12. 3. Sundar S, More DK, Singh MK, et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. Clin Infect Dis 2000;31:1104-7. 4. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis. J Glob Infect Dis 2010;2:151-8. 5. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001;80:54-73. 6. Soto J, Arana BA, Toledo J et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004;38:1266-72.</i>
Inne uwagi.	-		

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 17.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia leishmaniozy trzewnej (VL) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- American Society of Tropical Medicine and Hygiene (<https://www.astmh.org/>);
- Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/>);
- European AIDS Clinical Society (<https://www.eacsociety.org/>);
- European Centre for Disease Prevention and Control (<https://www.ecdc.europa.eu/en/>);
- European Society For Paediatric Infectious Diseases (<https://www.espid.org/>);
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org/>);
- HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America (<https://www.hivma.org/>);
- Infectious Diseases Society of America (<https://www.idsociety.org/>);
- Médecins Sans Frontières (<https://www.msf.org/>);
- National Institutes of Health (<https://www.oar.nih.gov/>);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży (<https://ptmmtpl.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (<http://www.ptnaids.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Parazytologiczne (<https://www.ptparasit.org.pl/>);
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/search>);
- World Health Organization (<https://www.who.int/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://google.pl/>) z zastosowaniem słów kluczowych: „visceral leishmaniasis”, „HIV co-infection”, „european”, „international”, „world”, „guidelines”, „recommendations”, „management”. lub „leishmanioza trzewna”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do raportu włączono siedem dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania leishmaniozy trzewnej w przebiegu HIV.

W trakcie weryfikacji odnalezionych rekomendacji zwrócono uwagę, że schematy leczenia VL w przebiegu 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, natomiast odnalezione wytyczne, w których skupiono się na leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu w Afryce Wschodniej (WHO 2022, MFS 2022), Azji Południowej (MFS 2022) lub Azji Południowo-Wschodniej (WHO 2022), nie zostały ostatecznie włączone do niniejszego raportu.

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, deoksyholan 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 leishmaniozy 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 przerwania przewlekłej terapii podtrzymującej i wskazano na możliwość przerwania leczenia po długotrwałym (>3 do 6 miesięcy) wzroście liczby komórek CD4 do >200 do 350 komórek/mm³ w odpowiedzi na ART. Niektórzy badacze sugerują, że terapię należy kontynuować bezterminowo. Dlatego nie ma ściśle określonych rekomendacji w odniesieniu do przerwania przewlekłej terapii podtrzymującej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTN AIDS 2022 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w Inwazjach pasożytniczych u osób zakażonych HIV <u>Leczenie <i>Leishmania spp.</i></u> Leczenie przyczynowe W leczeniu postaci trzewnej leishmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna iv. 2-4 mg/kg/dobę przez 10 dni. Można również zastosować sole antymonu (Glucantime®) 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). Leczenie podtrzymujące Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leishmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3 miesięcy, brak nawrotu przez co najmniej 6 mies. i ujemny wyn k badania PCR z krwi lub brak wykrycia antygenu w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się liposomalną amfoterycynę B, lub miltefozynę, lub pentamidynę, lub sole antymonu. <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>
<p>WHO 2017 (światowe)</p>	<p>Zalecenia dotyczące znormalizowanego podejścia do zarządzania przypadkami i nadzoru epidemiologicznego leishmaniozy w Regionie Europejskim WHO <u>Postępowanie w przypadku VL u pacjentów zakażonych HIV:</u> Postępowanie z pacjentami z koinfekcją VL-HIV jest bardziej złożone niż z immunokompetentnymi pacjentami z VL. Jednak większość zasad dotyczących leczenia VL ma zastosowanie do pacjentów z VL-HIV. Jednym z głównych wyzwań w koinfekcji jest opracowanie skutecznej terapii, która nie tylko rozwiązuje pierwszy epizod VL, ale także zapobiega nawrotom. Dowody z systematycznego przeglądu danych dotyczących leczenia koinfekcji VL-HIV wskazują, że leczenie dowolnym preparatem amfoterycyny B (LAB) jest lepsze niż leczenie związkami 5-wartościowego antymonu. LAB jest zalecane jako preferowane leczenie pacjentów z VL-HIV ze względu na jego profil bezpieczeństwa. Deoksycholan amfoterycyny B (ABD) lub kompleksy lipidowe amfoterycyny B (ABLC) stanowią pierwszą opcję, podczas gdy środki antymonowe mogą być stosowane w obszarach, w których nie ma znaczącej oporności na antymon i gdzie ABLC są niedostępne lub nieopłacalne. Należy unikać stosowanie związków antymonu jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z koinfekcją VL-HIV, ponieważ odnotowano wyższy poziom toksyczności i śmiertelności niż u pacjentów niezakażonych wirusem HIV. Niewiele jest informacji na temat skuteczności leków drugiego rzutu, takich jak pentamidyna, paromomycyna, miltefozyna, allopuryinol czy flukonazol, u pacjentów z koinfekcją VL-HIV. Opublikowane dane opierają się na przypadkach klinicznych, w których leki te były stosowane głównie w połączeniu z innymi, a nie jako leczenie pierwszego rzutu. Schematy skojarzone 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 WHO, a informacje opierają się na seriach przypadków lub opisach przypadków.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>FDA zaleca LAB jako lek z wyboru w leczeniu VL w schemacie dawkowania 4 mg/kg dożylnie w dniach 1–5, 10, 17, 24, 31 i 38, przy dawce całkowitej wynoszącej 40 mg/kg, dla pacjentów z obniżoną odpornością.</p> <p>Lista leków rekomendowana w koinfekcji VL-HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAB (IV) dawka całkowita 40 mg/kg [silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów] • ABLC (IV) dawka całkowita 30 mg/kg [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów] • ABD (IV) 0,7 mg/kg/dzień przez 28 dni [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów] • związki antymonowe: SSG lub MA (domięśniowo lub dożylnie) 20 mg Sb⁵⁺/kg/dzień (bez górnego limitu 850 mg/dzień) przez 28 dni [słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów] • Miltefozyna (doustnie) 150 mg/dzień przez 28 dni [słabe zalecenie, niska jakość dowodów] <p><u>Wykrycie lub podejrzenie nawrotu VL:</u></p> <p>W przypadku tych pacjentów, którzy byli leczeni preparatami amfoterycyny B, nawroty można leczyć ponownie amfoterycyną B lub alternatywnymi lekami w monoterapii lub w kombinacjach. Należy pamiętać, że nawroty mogą wystąpić nawet kilka lat po skutecznym leczeniu VL.</p> <p><u>Profilaktyka wtórna:</u></p> <p>Profilaktyka wtórna znacznie zmniejsza częstość nawrotów i powinna być rozpoczęta po zakończeniu początkowego cyklu leczenia. Jednak dane dotyczące najlepszego schematu (lek, dawka i odstęp między dawkami) nie zostały określone, a dane porównawcze dotyczące różnych schematów nie są dostępne.</p> <p>Leki stosowane w profilaktyce wtórnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABLC 3–5 mg/kg/dobę i.v. co 3 tygodnie [silne zalecenie, wysoka jakość dowodów] • LAB 3–5 mg/kg i.v. co 3–4 tygodnie [silne zalecenie, niska jakość dowodów] • związki antymonowe 20 mg/kg/dobę i.m. lub i.v. podawane co 3–4 tygodnie [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów] • Pentamidyna 4 mg/kg/dobę im co 2–4 tygodnie [silne zalecenie, niska jakość dowodów] • Miltefozyna (p.o.); lub itrakonazol/flukonazol (p.o.) sam lub w połączeniu z allopurynolem (p.o.) [słabe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów] <p><u>Terapia antyretrowirusowa:</u></p> <p>Wdrożenie skutecznej terapii ART w przypadku zakażenia HIV 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. Pacjenci z koinfekcją często słabo i powoli reagują na ART, z trwale niską liczbą limfocytów T CD4. Należy stosować standardowe schematy ART, chociaż dane in vitro sugerują, że niektóre inhibitory proteazy HIV-1 mogą mieć bezpośrednie działanie hamujące przeciwko Leishmania. W przypadku leczenia HIV/AIDS należy przestrzegać zaktualizowanych wytycznych WHO lub krajowych.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono..</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka – na podstawie dowodów z jednego lub więcej randomizowanych badań klinicznych; • Umiarkowana – na podstawie dowodów z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, bez randomizacji; • Niska – na podstawie danych z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych, z wielu szeregów czasowych; lub z znaczących wyników niekontrolowanych eksperymentów; • Bardzo niska – na podstawie dowodów z opinii uznanych autorytetów, na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów komisji eksperckich. <p><u>Poziom stopnia rekomendacji:</u> nie przedstawiono.</p>
EACS 2021 (Europa)	<p>Wytyczne opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kliniczne ds. AIDS</p> <p><u>Preferowane leczenie leiszmaniozy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B 2-4 mg/kg/dzień i.v. przez 10 kolejnych dni, następnie profilaktyka wtórna; • lub liposomalna amfoterycyna B 4 mg/kg/dzień i.v. w dniach 1-5, 10, 17, 24, 31 i 38. <p>Terapie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompleks lipidowy amfoterycyna B 3 mg/kg/dzień i.v. przez 10 dni • lub deoksycholan amfoterycyny B 0,5-1 mg/kg/dzień i.v. (całkowita dawka 1,5-2 g) • lub sól pięciwartościowego antymonu (Glucantime®) 20 mg/kg/dzień i.v. lub i.m. przez 4 tygodnie • lub miltefozyna 100 mg/kg raz na dobę po 4 tygodnie. <p><u>Profilaktyka wtórna/leczenie podtrzymujące leiszmaniozy:</u></p> <p>Rozważ przerwanie leczenia jeśli: liczba CD4 200-350 komórek/μl i HIV-VL jest niewykrywalny w ciągu 3 miesięcy, brak nawrotu choroby przez co najmniej 6 miesięcy i ujemny wyn k PCR we krwi lub ujemny antygen w moczu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Preferowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> liposomalna amfoterycyna B 4 mg/kg co 2-4 tygodnie i.v. lub kompleks lipidowy amfoterycyny B 3 mg/kg co 3 tygodnie i.v. <p>Terapie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> sole pentawalentne antymonu (Glucantime®) 20 mg/kg co 4 tygodnie i.v./i.m. lub miltefozyna 100 mg raz na dobę p.o. lub pentamidyna 300 mg co 3 do 4 tygodni i.v. <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Każdą odpowiednią sekcją wytycznych zarządza panel doświadczonych europejskich ekspertów ds. HIV, przy czym w razie potrzeby dołącza się do nich dodatkowych ekspertów z innych dziedzin wiedzy. Wszystkie zalecenia, gdy tylko jest to możliwe, są oparte na dowodach oraz na opiniach ekspertów w rzadkich przypadkach, gdy adekwatne dowody nie są dostępne. Wytyczne nie zawierają formalnych ocen dowodów, panele eksperckie podejmują decyzje w drodze konsensusu lub głosowania. Wyniki głosowań i rozbieżności, jeśli takie wystąpią, nie są publikowane.</i></p>
<p>ECDC 2022 (Europa)</p>	<p>Nadzór, zapobieganie i kontrola leiszmaniozy w Unii Europejskiej i krajach sąsiednich</p> <p>Pentawalentne leki antymonowe o działaniu leiszmanobójczym, takie jak antymonian megluminy i stiboglukonian sodu, są od dziesięcioleci standardowym leczeniem ludzkiego VL i rozszianego CL. Mniej toksyczna i droższa liposomalna amfoterycyna B, miltefozyna i paramomycyna do wstrzykiwań zastąpiły leki antymonowe stosowane w leczeniu ludzi ponad dekadę temu w Europie Zachodniej i Izraelu – w większości innych krajów są one często używane jako druga opcja, jeśli środki antymonialne zawiodą w wyniku odporności na pasożyty.</p> <p>Spośród 23 krajów, które dostarczyły informacji na temat dostępności leczenia VL u ludzi, liposomalna amfoterycyna B jest stosowana w 19, antymonian megluminy w 18, a miltefozyna w 11 krajach. Cztery kraje nie były pewnie stosowanego leczenia.</p> <p>Inne metody leczenia VL obejmują flukonazol i pentamidynę.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zgodnie z polityką niezależności ECDC, podczas wykonywania swoich obowiązków członkowie ECDC nie mogą zajmować się sprawami, w których mogą mieć bezpośrednio lub pośrednio osobisty interes, który jednocześnie może naruszyć ich niezależność. Deklaracje dotyczące konfliktu interesów muszą być złożone przed rozpoczęciem prac. Potencjalny konflikt interesów został złożony przez jednego z autorów.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>Panel OARAC 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych i młodzieży z HIV</p> <p><u>Leczenie VL:</u></p> <p>Preferowana terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> liposomalna amfoterycyna B 2–4 mg/kg i.v. dziennie (AII), lub przerywany schemat terapii liposomalną amfoterycyna B (np. 4 mg/kg w dniach 1–5, 10, 17, 24, 31, 38) (AII), należy osiągnąć całkowitą dawkę 20-60 mg/kg (AII). <p>Terapia alternatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B dawkowane jak powyżej, lub deoksycholan amfoterycyny B 0,5-1,0 mg/kg i.v. dziennie w dawce całkowitej 1,5-2,0 gramów (BII), lub pięciwartościowy antymon (st boglukonian sodu) 20 mg/kg dożylnie lub domięśniowo codziennie przez 28 dni (BII), miltefozyna (CIII), dla pacjentów o masie ciała 30–44 kg: 50 mg dwa razy dziennie po podaniu doustnym przez 28 dni, dla pacjentów o masie ciała ≥ 45 kg: 50 mg p.o. 3x dziennie przez 28 dni. <p>Przewlekła terapia podtrzymująca leiszmaniozy trzewnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: dla pacjentów z leiszmaniozą trzewną i liczbą komórek CD4 < 200 komórek/mm³ (AII), preferowana terapia: liposomalna amfoterycyna B 4 mg/kg co 2–4 tygodnie (AII), lub kompleks lipidowy amfoterycyny B 3 mg/kg co 21 dni (AII). terapia alternatywna: pięciwartościowy antymon (st boglukonian sodu) 20 mg/kg dożylnie lub domięśniowo co 4 tygodnie (BII). <p>Przerwanie przewlekłej terapii podtrzymującej:</p> <p>Niektórzy badacze sugerują, że leczenie można przerwać po długotrwałym (>3 do 6 miesięcy) wzroście liczby komórek CD4 do > 200 do 350 komórek/mm³ w odpowiedzi na ART, ale inni sugerują, że terapię należy kontynuować bezterminowo. Dlatego nie można sformułować zaleceń dotyczących przerwania przewlekłej terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA) wspólnie sponsorują te wytyczne.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy członkowie Panelu składają co roku pisemne oświadczenie finansowe, w którym zgłaszają wszelkie powiązania z producentami leków, szczepionek, wyrobów medycznych lub środków</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>diagnostycznych wykorzystywanych do zarządzania zakażeniami wirusowymi związanymi z HIV. Potencjalny konflikt interesów został zgłoszony przez jednego z autorów wytycznych.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: Jedno lub więcej randomizowanych badań z wynikami klinicznymi i/lub zatwierdzonymi laboratoryjnymi punktami końcowymi,</i></p> <p><i>II: Jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych, nierandomizowanych badań lub obserwacyjnych badań kohortowych z długoterminowymi wynikami klinicznymi,</i></p> <p><i>III: Opinia eksperta.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A: silna, B: umiarkowana, C: opcjonalna.</i></p>
UpToDate 2022	<p>Wytyczne dotyczące leczenia VL</p> <p>W wytycznych podkreślono, że identyfikacja gatunku <i>Leishmania spp</i> zwykle nie ma kluczowego znaczenia dla decyzji dotyczących leczenia VL (w przeciwieństwie do CL). Wrażliwość na określone leki różni się w zależności od regionu, a zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu w głównych obszarach endemicznych VL są rozbieżne. Z uwagi na powyższe, wytyczne przedstawiono z ograniczeniem do zaleceń ukierunkowanych na populację chorych z regionu Europy, Morza Śródziemnego lub obu Ameryk.</p> <p>Leczenie podstawowe VL u pacjentów z HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koinfekcję HIV-VL należy leczyć agresywnie terapią przeciw Pasożytniczą i przeciwretrowirusową, • w przypadku pacjentów z koinfekcją HIV-VL w regionie Morza Śródziemnego lub obu Amerykach sugerujemy monoterapię liposomalną amfoterycyną B (40 mg/kg w osmiu równych dawkach w ciągu 24 dni) (stopień 2C). <p>Terapia ART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię przeciwretrowirusową (ART) należy rozpocząć lub zoptymalizować, gdy tylko pacjent jest w stanie ją wytrzymać (np. w trakcie lub wkrótce po początkowym cyklu leczenia VL), ponieważ wykazano, że poprawia się śmiertelność. <p>Profilaktyka wtórna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po terapii przeciw Pasożytniczej stosujemy profilaktykę wtórną, aby zapobiec nawrotom, • przy braku skutecznej rekonstrukcji immunologicznej odpowiedź na leczenie jest słaba u pacjentów z koinfekcją HIV-VL, • w przypadku pacjentów z regionu Morza Śródziemnego lub obu Ameryk sugerujemy liposomalną amfoterycynę B (od 3 do 5 mg/kg dożylnie co trzy do czterech tygodni) (stopień 2C), • jeśli liposomalna amfoterycyna B nie jest dostępna, można zastosować dezoksycholan amfoterycyny B w dawce 1 mg/kg dożylnie co trzy do czterech tygodni. <p>Leczenie VL u pacjentek w ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie VL w okresie ciąży wiąże się z zakażeniem wrodzonym i śmiercią płodu, • sugerujemy liposomalną amfoterycynę B do leczenia VL w ciąży (stopień 2C), • alternatywne wybory obejmują dezoksycholan amfoterycyny B i pentawalentny antymon, • miltefozyna jest przeciwwskazana w ciąży. <p>Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie jest ogólnie oceniana klinicznie, na podstawie ustąpienia gorączki, zmniejszenia wielkości śledziony i przyrostu masy ciała, • testy serologiczne nie są użytecznymi testami wyleczenia, ponieważ pozostają dodatnie przez miesiące, a nawet lata po leczeniu. <p>Środki terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B ma najwyższą skuteczność terapeutyczną i najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa w leczeniu VL, • inne środki o działaniu przeciw VL obejmują pięciowartościowe leki antymonowe, paromomycynę (pozajelitowo aminoglikozyd) i miltefozynę (pierwszy lek doustny do leczenia VL). <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Potencjalny konflikt interesów został zgłoszony przez jednego z autorów wytycznych.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C - Dowody uzyskane z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i></p> <p><i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Ila - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .</i></p> <p><i>Ilb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i></p> <p><i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i></p>
<p>ISDA/ASTMH 2016 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia leiszmaniozy trzewnej z koinfekcją HIV/AIDS u pacjentów w Ameryce Północnej</p> <ul style="list-style-type: none"> L-AmB jest zalecana w leczeniu VL u osób z upośledzoną odpornością (silna, niska). Komentarz: Zatwierdzony przez FDA schemat dawkowania L-AmB dla osób ze współistniejącym HIV/AIDS, wynosi 4 mg/kg/dzień IV, w dniach 1-5, 10, 17, 24, 31 i 38 (10 dawek w ciągu 38 dni), do łącznej dawki 40 mg/kg. Można rozważyć leczenie skojarzone (np. L-AmB plus miltefozyna), zwłaszcza u osób z opornymi na leczenie przypadkami VL (słaba, bardzo niska). Komentarz: Skuteczność i optymalny czas trwania monoterapii miltefozyną (i terapii skojarzonej) w przypadku VL związanej z HIV/AIDS nie zostały ustalone. Komentarz: Zatwierdzony przez FDA schemat dawkowania miltefozyny wynosi u pacjentów 30-44 kg 50 mg 2x/dzień przez 28 dni; u pacjentów ≥45 kg, 50 mg 3x/dzień przez 28 dni. Miltefozyna jest skuteczna w leczeniu VL w Indiach i przyległych obszarach Azji Południowej, gdzie przeważa oporność na 5-wartościowe związki antymonialne. Istnieją dowody na poparcie stosowania miltefozyny w VL nabytej w Afryce Wschodniej. Istnieje mniej dostępnych dowodów na poparcie jej stosowania w Europie Południowej i Ameryce Łacińskiej. Z uwagi na znaczenie skutecznej rekonstrukcji immunologicznej u osób zakażonych HIV/VL, terapia antyretrowirusowa (ART) powinna zostać rozpoczęta lub zoptymalizowana, gdy ty ko osoba jest wystarczająco stabilna, aby ją tolerować (np. podczas lub wkrótce po początkowym cyklu terapii VL) (silna, niska). Zakażenie leiszmaniozą, które objawia się klinicznie lub nasila się po rozpoczęciu ART, powinno być leczone terapią przeciwliszmaniczną (i, jeśli jest to wskazane, kortykosteroidami); Od czasu do czasu zgłaszano reakcje zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej związane z leiszmaniozą po rozpoczęciu ART (silna, bardzo niska). Zaleca się stosowanie profilaktyki wtórnej (przewlekła terapia podtrzymująca) w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu VL po leczeniu u osób z immunosupresją związaną z HIV/AIDS (np. liczba limfocytów T CD4 <200 komórek/mm³) (silna, umiarkowana). Osoby z koinfekcją VL i HIV/AIDS powinny być monitorowane przez czas nieokreślony (do czasu skutecznej rekonstrukcji immunologicznej) pod kątem oznak nawrotu po leczeniu; ART i podczas profilaktyki wtórnej zapewniającej tylko częściową ochronę przed nawrotem. Leczenie przeciwliszmaniczne jest wskazane u osób, u których występują kliniczne i parazytologiczne dowody nawrotu (silna, niska). <p><u>Źródło finansowania:</u> Wsparcie finansowe wytycznych zapewniło Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych i Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Tropikalnej i Higieny.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> przedstawiono w skali wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska. Oceny dokonano biorąc pod uwagę projekt badania: wysoka jakość – na podstawie dowodów z randomizowanych badań klinicznych, niska jakość – na podstawie danych z badań obserwacyjnych, Dodatkowo uwzględniano ryzyko/obecność stronniczości, niezgodność, pośredniość i nieprecyzyjność publikacji (jako czynniki obniżające jakości dowodów naukowych) oraz duży efekt, odpowiedź na dawkę, wszystkie prawdopodobne czynniki zakłócające i stronniczość zmniejszyłyby wykazany efekt lub sugerowałyby fałszywy efekt, gdyby nie zaobserwowano żadnego efektu (zwiększenie jakości dowodów).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna - większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania;</p> <p>Słaba – przydatność w podjęciu decyzji, które są zgodne z wartościami/ułatwia samodzielne i wspólne podejmowanie decyzji.</p>

Skróty: ABD – deoksycholan amfoterycyny B (ang. amphotericin B deoxycholate), ABLC – kompleks lipidowy amfoterycyny B (ang. amphotericin B lipid complex), ART – terapia antyretrowirusowa, ASTMH – American Society of Tropical Medicine and Hygiene, CL – leiszmanioza skórna (ang. Cutaneous Leishmaniasis), EACS – European AIDS Clinical Society; ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus), IDSA – Infectious Diseases Society of America, i.m. – domięśniowo, i.v. – dożylnie, LAB/ L-AmB – liposomalna amfoterycyna B (ang. liposomal amphotericin B), MA – antymonial megluminy (ang. meglumine antimoniate), OARAC – Office of AIDS Research Advisory Council, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy(ang. polymerase chain reaction), p.o. – doustnie, PTN AIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Sb5+ – 5-wartościowy antymon; SSG – stibogluconian sodu (ang. sodium stibogluconate), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation), VL – leiszmanioza trzewna (ang. Visceral Leishmaniasis)

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Impavido (miltefozyna) w leczeniu leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.08.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Impavido”, „miltefosine”, „miltefosinum”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 18.08.2022 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. 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 względem komparatorów i typów badań – zastosowano najbardziej czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci 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	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	miltefozyna, kapsułki doustne	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publ kacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

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 *stricte* zgodnych ze wskazaniem, którego dotyczy Zlecenie MZ.

Odnalezione dowody 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 po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia.

W związku z powyższym w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki pięciu odnalezionych przeglądów systematycznych, dot. leczenia miltefozyną pacjentów z VL, w których przedstawiono wyniki dot. leczenia pacjentów współzakażonych HIV (w raporcie skupiono się na zaprezentowaniu wyników leczenia miltefozyną

pacjentów z koinfekcją HIV/VL) . Przeglądy te dotyczą populacji szerszej niż wskazanie ze Zlecenia MZ (m.in. w zakresie linii leczenia, uprzednio stosowanych):

- **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 leiszmaniozy 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.

Dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania miltefozyny w niniejszym raporcie przedstawiono także wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV (rekomendacje te przedstawiono w rozdziale 6.1. „Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej”):

- **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).

Należy mieć na uwadze, że uwzględnione dowody naukowe cechuje szereg ograniczeń w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- 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 miltefozynę w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B stosowano obok grupy przyjmującej liposomalną amfoterycynę 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).

W ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki głównego badania rejestracyjnego przedstawione przez FDA w HPI Impavido (jednym z kryteriów wykluczenia w badaniu była współistniejąca infekcja wirusem HIV).

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Burza 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Médecins Sans Frontières [MSF] – Lekarze bez granic. Interwencje były dostarczone przez National Vector Borne Disease Control Programme, India. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazują na brak konfliktów</p>	<p>Typ badania: randomizowane, otwarte badanie nieporównawcze (ang. noncomparative) fazy III przeprowadzone w ośrodkach medycznych na terenie Bihar (Indie). Randomizacja: Tak, losowy przydział (1:1), randomizacja blokowa. Zaślepienie: Nie, badanie otwarte ze względu na różne drogi podania leków. Interwencja: liposomalna amfoterycyna B (AmBisome) w całkowitej dawce 30 mg/kg w powolnej infuzji w dawce 5 mg/kg w dniach 1, 3, 5, 7, 9, i 11 w połączeniu z miltefozyną w całkowitej dawce 1,4 podawanej dwa razy dziennie w dawce 50 mg przez 14 dni. Komparator: liposomalna amfoterycyna B (AmBisome) w monoterapii w całkowitej dawce 40 mg/kg w powolnej infuzji w dawce 5 mg/kg w dniach 1–4, 8, 10, 17, i 24, zgodnie z rekomendacjami WHO Okres obserwacji: W trakcie leczenia pacjenci byli hospitalizowani w 1., 3., 10. i 29. doby, a parazytologiczny test wyleczenia wykonywano w 29. dobie. Po wypisaniu pacjentów oceniano w 58. dniu (± 10 dni), 210. (± 1 mies.) i dniu 390 (± 2 mies.).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • potwierdzona diagnoza zakażenia HIV; • VL potwierdzona parazytologicznie; • pacjenci uczęszczający do szpitala Humera Hospital i centrum zdrowia Mycadra w Etiopii; • wyrażenie świadomej ustnej i pisemnej zgody. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważna współistniejąca choroba które wykluczałyby ocenę odpowiedzi u uczestników • kobiety w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji; • kobiety w ciąży i karmiące piersią; • pacjenci z nadwrażliwością na badane leki; • poziom kreatyniny w surowicy $>1,2$ mg/dL <p>Liczba pacjentów: randomizacji poddano 150 pacjentów. 75 pacjentów przypisano do monoterapii liposomalną amfoterycyną B, a 75 pacjentów przypisano do grupy przyjmującej liposomalną amfoterycynę B w skojarzeniu z miltefozyną.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez nawrotu choroby po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wstępne wyleczenie w 29. dniu po rozpoczęciu leczenia, zdefiniowane jako ustąpienie gorączki, zmniejszenie początkowego powiększenia śledziony oraz negatywna ocena parazytologiczna; • przeżycie bez nawrotu po 12 miesiącach (dzień 390); • przeżycie bez nawrotu w dniu 210 i 390 w podgrupie pacjentów bez rozpoznania koinfekcji gruźlicy przed dniem 58. Badania Bezpieczeństwo.
<p>Diro 2019 NCT02011958 <u>Źródło finansowania:</u> Praca ta była wspierana przez Siódmy Program Ramowy Unii Europejskiej na podstawie umowy o dotację nr 305178; holenderskie Ministerstwo Spraw Zagranicznych na podstawie umowy o dotację PDP15CH21; Federalne</p>	<p>Typ badania: otwarte, nieporównawcze, randomizowane badanie przeprowadzone u pacjentów z Etiopii z VL jednocześnie zakażonych wirusem HIV mające na celu ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia (druga część badania obejmowała 12-miesięczną obserwację z profilaktyką wtórną u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności, wyniki zostały opisane w osobnej publikacji). Pacjenci byli rekrutowani w dwóch placówkach leczenia VL w Etiopii, Centrum Badań i Leczenia Leiszmaniozy, mieszczącym się w szpitalu uniwersyteckim Uniwersytetu w Gondar, oraz Centrum Zdrowia Abdurafi, położonym w wiejskiej okolicy przy granicy z Sudanem. Randomizacja: badani zostali przydzieleni do leczenia przy zastosowaniu randomizacji blokowej, stratyfikowanej według ośrodka i typu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów zdiagnozowano VL i HIV zgodnie z krajowymi wytycznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Po wystąpieniu klinicznych oznak i objawów VL (np. nieregularna gorączka przez ponad 2 tygodnie, powiększenie wątroby i/lub splenomegalia, utrata masy ciała) pacjentów zdiagnozowano poprzez identyfikację pasożyta Leishmania (preferowany był aspirat śledziony). Pacjenci kwalifikowali się niezależnie od tego, czy był to pierwszy epizod VL (przypadek pierwotny), czy był to nawrót z pojedynczym czy wielokrotnym nawrotem. ○ Status HIV jest rutynowo określany za pomocą dwóch szybkich testów, po których następuje trzeci test 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowym punktem końcowym było usunięcie pasożytów w 29. dniu po pierwszym cyklu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak pasożytów w aspiratach tkankowych (szp k kostny lub śledziona, przy czym preferowaną opcją był aspirat śledziony). ○ Niepowodzenie leczenia w dniu 29 zdefiniowano jako: obecność pasożytów w dniu 29. lub śmierć przed oceną w dniu 29. lub brak odpowiedzi klinicznej na leczenie wymagające leczenia ratunkowego w dniu lub przed dniem 29.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych na podstawie umowy o dotację podpisaną 12 grudnia 2011 r.; Medecins Sans Frontières na podstawie umowy o grant podpisaną 10 kwietnia 2014 r.; Medicor Foundation, Liechtenstein na podstawie umowy o grant; Pomoc brytyjska w ramach umowy o dotację nr 204075-101; Szwajcarska Agencja ds. Rozwoju i Współpracy na podstawie umowy o dotację nr 81017718. Fundatorzy nie brali udziału w projektowaniu badań, gromadzeniu i analizie danych, podejmowaniu decyzji o publikacji czy przygotowaniu rękopisu.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>pacjenta (czy epizod VL podczas selekcji był przypadkiem pierwotnym, czy nawrotem). Lista randomizacyjna została przygotowana przez zespół zarządzający danymi.</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte ze względu na różne drogi podania leków.</p> <p>Interwencja: w ramieniu skojarzonym podawano całkowitą dawkę amfoterycyny B (AmBisome) 30 mg/kg zgodnie z następującym schematem: powolny wlew dożylny 5 mg/kg w dniach 1, 3, 5, 7, 9 i 11; z miltefosyną (Paladin Therapeutics, Inc.) 50 mg kapsułka doustnie dwa razy dziennie przez 28 dni (wszyscy pacjenci byli ważący powyżej 25 kg).</p> <p>Komparator: w ramieniu monoterapii dawka całkowita 40 mg/kg AmBisome (dostosowana na podstawie zaleceń WHO) była podawane w powolnym wlewie dożylnym (IV) w dawce 5 mg/kg w dniach od 1 do 5, 10, 17 i 24.</p> <p>Okres obserwacji: wstępną ocenę wyleczenia przeprowadzono w dniu 29, poprzez badanie kliniczne i parazytologiczne (aspiracja śledziony lub szpiku kostnego). Pacjenci z negatywną parazytologią byli uznano za wyleczonego z VL i rozpoczęto okres obserwacji. Pacjenci, u których nastąpiła kliniczna poprawa, ale nadal mieli wykrywalne pasożyty w dniu 29., otrzymywali przedłużone leczenie przy użyciu tego samego schematu, do którego zostali przydzieleni losowo. Pacjentom z wykrywalnymi pasożytami w dniu 29, którzy nie byli w dobrym stanie klinicznym, oraz pacjentom z pasożytami w dniu 58 podano lek ratunkowy wybrany przez lekarza. Pacjenci uzyskujący negatywny wynik parazytologiczny, rozpoczynali roczny okres obserwacji w celu oceny długoterminowego przeżycia bez nawrotów i bezpieczeństwa (nieopisane tutaj).</p>	<p>potwierdzający w przypadku rozbieżności.</p> <p>Z uwagi na schemat badania sekwencyjnego oraz parametry związane z zasadami rekrutacji pacjentów w oparciu o dopuszczalne lub niedopuszczalne wartości skuteczności określone w protokole, maksymalna wielkość próby na ramię wynosiła 66.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drugorzędowym punktem końcowym było usunięcie pasożytów w 58. dniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak pasożytów w dniu 29, i brak nawrotu objawów do dnia 58. lub brak pasożytów w dniu 58 po przedłużonym leczeniu. ○ Niepowodzenie leczenia w dniu 58. zdefiniowano jako: obecność pasożytów w dniu 58. lub śmierć przed oceną w dniu 58. U pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe przed lub podczas wizyty w dniu 58. • Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) i poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zostały uchwycone do jednego miesiąca po ostatniej dawce badanego leku (dzień 58., jeśli pacjenci otrzymali jeden cykl leczenia lub dzień 86., jeśli pacjenci otrzymali drugi cykl). <p>Ocena ciężkości zdarzeń została oparta na Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wersja 4.0.</p>
<p>Ritmeijer 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zentaris GmbH (zapewnienie darmowej miltefozyny dla pacjentów); Medecins sans Frontieres-Holland.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazują na brak konfliktów interesów</p>	<p>Typ badania: randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w ośrodkach medycznych na terenie Etiopii.</p> <p>Randomizacja: Tak, losowy przydział (1:1) do otrzymywania miltefozyny lub SSG zgodnie z wygenerowaną komputerowo listą numerów.</p> <p>Zaślepienie: Nie, badanie otwarte ze względu na różne drogi podania leków.</p> <p>Interwencja: miltefozyna Miltefozyna (Impavido, Zentaris) w postaci kapsułek 50 mg w owiniętych folią blistrach. Dawka dzienna wynosiła 100 mg przez 28 dni (wszyscy pacjenci ważyli powyżej 25 kg). Kapsułki podawano doustnie wraz z posiłkiem z wysokoenergetycznych, wysokobiałkowych herbatników, co było</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • wiek ≥ 15; • VL potwierdzona parazytologicznie i/lub serologicznie; • pacjenci uczęszczający do szpitala Humera Hospital i centrum zdrowia Mycadra w Etiopii; • wyrażenie świadomej ustnej i pisemnej zgody. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska, ze względu na potencjalną teratogenność miltefozyny; • poważna współistniejąca choroba z prawdopodobieństwem zgonu podczas trwania badania. <p>Pacjentów z wcześniejszym leczeniem antyleiszmanialnym odnotowano podczas przyjęcia do szpitala</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik ostatecznego wyleczenia podczas wizyty kontrolnej po 6 miesiącach od zakońzonego leczenia. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowe wyleczenie zdefiniowane jako początkowy brak parazyta wykazany w przeprowadzonym teście wyleczenia w połączeniu z poprawą kliniczną lub samo wyleczenie kliniczne (ustąpienie gorączki, regresja śledziony, wzrost stężenia hemoglobiny, przyrost masy ciała) w przypadku braku

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>bezpośrednio monitorowane przez pielęgniarkę.</p> <p>Komparator: SSG</p> <p>SGG (Albert David) podawany we wstrzyknięciu domięśniowym w fio kach o pojemności 30 ml, z których każda zawierała 100 mg/ml substancji czynnej. Dawka dzienna wynosiła 20 mg/kg przez 30 dni.</p> <p>Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali SSG i u których wystąpił nawrót choroby, byli randomizowani do otrzymywania miltefozyny (100 mg na dobę przez 28 dni) lub SSG (20mg/kg na dobę przez 40-60 dni) dopóki dwa kolejno wykonane tygodniowe testy nie były negatywne. Pacjenci, którzy nie zareagowali klinicznie lub parazytologicznie na leczenie miltefozyną lub wykazywali ciężkie objawy prawdopodobnie spowodowane jej przyjmowaniem otrzymali leczenie SSG (20 mg/kg na dobę przez 30 dni).</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na SSG lub u których wystąpiła nietolerancja SSG leczeni byli deoksycholanem amfoterycyny B (exprotocol). Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby po zakończeniu badania leczenia byli SSG.</p> <p>Okres obserwacji: po 27-30 dni trwania badania wykonano test wyleczenia w celu oceny leczenia parazytologicznego. W przypadku pozytywnego wyniku testu u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie SSG do czasu, w którym dwa kolejne testy nie były negatywne. U pacjentów z wyczuwalną śledzioną pobrano aspirat śledziony, a u pozostałych wykonano aspirację węzłów chłonnych. Przed wykonaniem testu potwierdzono, że aspiracje węzłów chłonnych są porównywalne z aspiratami śledziony. W przypadku pacjentów, u których śledziona lub węzły chłonne nie były wyczuwalne, wyleczenie możliwe było do ustalenia wyłącznie klinicznie. Pacjenci zostali poproszeni o powrót po 6 miesiącach lub wcześniej w przypadku nawrotu jakichkolwiek objawów VL. Jeżeli podejrzewano nawrót ponownie wykonywano testy w celu potwierdzenia VL. Pacjenci, u których w ciągu 6 miesięcy nie wystąpił nawrót objawów uznani zostawali jako wyleczeni. Dalsze badania w celu oceny ostatecznego wyleczenia nie były możliwe.</p>	<p>i włączano do badania wyłącznie w przypadku pozytywnego testu aspiratu. Udział w badaniu i testy w kierunku HIV nie były ze sobą powiązane, a udział w nich był dobrowolny.</p> <p>Liczba pacjentów: Do badania włączono 580 dorosłych mężczyzn z VL. W wyniku randomizacji powstały dwie równe grupy (290 pacjentów), z czego jedna przyjmowała miltefozynę, a druga SSG.</p>	<p>możliwości wykonania testu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie początkowego leczenia zdefiniowane jako niepowodzenie parazytologiczne i/lub kliniczne po początkowym leczeniu; • działania niepożądane (szczególnie wymioty i biegunka); • zdarzenia współistniejące (zgon, przerwanie leczenia wynikające z decyzji pacjenta lub z przyczyn innych niż śmierć lub decyzja lekarza, krwawienie, biegunka, wymioty, zapalenie płuc); • nawrót choroby zdefiniowany jako kliniczne objawy zakażenia z parazytologicznym potwierdzeniem w ciągu 6 miesięcznej obserwacji.
<p>Abongomera 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Praca ta była wspierana przez Siódmy Program Ramowy Unii Europejskiej (FP7/2007-2013) w ramach umowy o dotację nr</p>	<p>Typ badania: retrospektywne badanie kohortowe, wykorzystując dane z rutynowego programu leczenia VL w ośrodku zlokalizowanym w północno-zachodniej Etiopii.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Początkowy schemat leczenia stanowił połączenie liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w łącznej dawce 30 mg/kg, podzielonej na 6 wlewoń po 5 mg/kg co drugi dzień oraz miltefozyny (Impavido) podawanej doustnie przez 28 dni (100 mg/dobę). 	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana klinicznie VL: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjentów z przedłużającą się gorączką, splenomegalią i wyniszczeniem uznawano za podejrzanych o VL i poddano dalszym badaniom diagnostycznym. ○ Pacjenci bez wcześniejszej historii leczenia VL (pierwotna VL) zostali najpierw przebadani za pomocą szybkiego testu diagnostycznego i pozytywny wynik potwierdzał VL. Testy negatywne poddano 	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik leczenia po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia VL: Kategorie początkowego wyniku leczenia obejmowały: wyleczenie, zgon, niepowodzenie parazytologiczne, zaniechanie i przerwanie leczenia. Badania parazytologiczne wykonano pod koniec leczenia u wszystkich

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>305178 za pośrednictwem projektu AfriCoLeish, który przyznał stypendium doktoranckie CA. Fundatorzy nie brali udziału w projektowaniu badań, gromadzeniu i analizie danych, podejmowaniu decyzji o publikacji czy przygotowaniu rękopisu.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy wykazali powolną odpowiedź na leczenie, otrzymali drugi cykl schematu skojarzonego w tej samej dawce (przedłużenie leczenia). Powolną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako znaczną redukcję pasożytów po zakończeniu cyklu leczenia (dzień 29) w porównaniu ze stanem wyjściowym (zmniejszenie liczby pasożytów, ale wynik parazytologiczny był nadal dodatni). Pacjenci, którzy nie wykazali odpowiedzi parazytologicznej na leczenie skojarzone, otrzymywali stiboglukonian sodu w dawce 20 mg/kg/dobę we wstrzyknięciu domięśniowym przez minimum 30 dni (terapia ratunkowa). <p>Brak odpowiedzi parazytologicznej zdefiniowano jako brak istotnej redukcji pasożytów pod koniec leczenia w porównaniu z wartością wyjściową.</p>	<p>dotatkowo badaniu przesiewowemu testem bezpośredniej aglutynacji leiszmanii, w razie potrzeby wykonano aspirację tkankową (śledziony, szp ku kostnego lub węzła chłonnego), a wynik dodatni potwierdzał VL.</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z wcześniejszym leczeniem VL (nawrotowa VL) wykonano aspirację tkankową, a wynik dodatni potwierdzał VL <ul style="list-style-type: none"> Status nosicielstwa wirusa HIV zdefiniowano na podstawie dwóch dodatnich wyników testów serologicznych. W głównej analizie uwzględniono wszystkich pacjentów w wieku 18 lat z koinfekcją VL-HIV zdiagnozowanych między styczniem 2011 r. a sierpniem 2014 r., leczonych według wstępnego schematu leczenia VL złożonego z połączenia AmBisome i miltefozyny. Pacjenci, którzy przerwali leczenie, zaniechali leczenia, zostali przeniesieni lub mieli brakujący wynik leczenia VL, zostali wykluczeni. <p>W analizie wrażliwości uwzględniono pacjentów, którzy zaniechali leczenia lub zostali przeniesieni i biorąc pod uwagę, że prawdopodobnie mieli pasożyty <i>Leishmania</i> przy wypisie, wszyscy zostali sklasyfikowani jako niepowodzenie parazytologiczne.</p>	<p>współzakażonych pacjentów, z wyjątkiem pacjentów bez wyczuwalnej śledziony lub węzłów chłonnych, którzy odmówili aspiracji szpiku kostnego lub z przeciwwskazaniem do aspiracji śledziony. W tej kategorii pacjentów wyleczenie oceniano klinicznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyleczenie zdefiniowano jako złagodzenie objawów i oznak VL po rozpoczęciu leczenia (tj. brak gorączki, zmniejszenie wielkości śledziony, zwiększenie stężenia hemoglobiny, przyrost masy ciała) oraz ujemny wyn k testu parazytologicznego pod koniec leczenia. Niepowodzenie parazytologiczne zdefiniowano jako dodatni wynik testu parazytologicznego pod koniec leczenia. Udokumentowany zgon ze wszystkich przyczyn podczas leczenia VL w ośrodku zdrowia. Zaniechanie zostało zdefiniowane jako ucieczka z ośrodka leczenia. Przeniesienie zostało zdefiniowane jako skierowanie do innej placówki szpitalnej. Przerwanie leczenia zdefiniowano jako przerwanie schematu leczenia VL przed zastosowaniem mniej niż 90% całkowitej zalecanej dawki. <p>Wynik ponownego leczenia: pacjenci z niepowodzeniem parazytologicznym otrzymywali dodatkowe leczenie (ponowne leczenie).</p>
<p>Mahajan 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Praca ta była finansowana w ramach rutynowego programu leczenia MSF. Na potrzeby tego badania nie otrzymano żadnego finansowania z zewnętrznego</p>	<p>Typ badania: retrospektywna analiza kliniczna kohorty pacjentów z koinfekcją, VL-HIV, wykorzystując dane zbierane rutynowo podczas działań programu opieki MSF VL w Bihar (Indie). Włączeni pacjenci z koinfekcją HIV/VL zostali wykluczeni z innego badania pilotażowego mającego na celu zebranie dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nowych metod leczenia niższymi dawkami zalecanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w leczeniu VL w Bihar. Ich dane zostały zarejestrowane w rejestrze nadzoru badań i zgodnie z sugestią w protokole badania pilotażowego, były</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie VL: <ul style="list-style-type: none"> gorączka >2 tygodnie i splenomegalia, co potwierdzono szybkim testem diagnostycznym. W przypadkach podejrzenia nawrotu lub gdy było duże podejrzenie pomimo ujemnych wyników testów na obecność przeciwciał, wykonywano potwierdzenie metodą aspiracyjną śledziony lub szpiku kostnego. Rozpoznanie HIV: Wszystkim pacjentom ze zdiagnozowaną VL (zarówno pierwotną, jak i nawrotową) 	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorządowym punktem końcowym był czas przeżycia bez nawrotów w okresie obserwacji po rozpoczęciu leczenia: <p>Dla każdego pacjenta osoboczas obliczono od daty rozpoczęcia leczenia do daty „zgonu”, „pierwszego nawrotu”, „złego wyn ku” (definiowanego jako nawrót lub zgon), „utracony z obserwacji” (definiowane jako niestawienie się na wizytę kontrolną po wypisaniu</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródła. Fundatorzy SORT-IT nie brali udziału w projektowaniu badań, gromadzeniu i analizie danych, podejmowaniu decyzji o publikacji czy przygotowaniu manuskryptu.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>leczono na za pomocą skojarzonego schematu AmBisome i miltefozyny.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci byli leczeni jako pacjenci szpitalni przy użyciu kombinacji 30 mg/kg masy ciała AmBisome podzielonej na 6 równych dawek infuzji podawanych co drugi dzień, jednocześnie z 14-dniowym doustnym podawaniem miltefozyny. Dawkę miltefozyny obliczono na podstawie masy ciała pacjenta (≥ 25 kg 50 mg dwa razy na dobę; masa ciała 12–<25 kg, 50 mg raz na dobę). Test parazytologiczny w celu zidentyfikowania wyleczenia nie był rutynowo wykonywany, pacjentów wypisywano jako „wstępne wyleczenie” po zakończeniu pełnego cyklu leczenia VL i wykazaniu poprawy klinicznej, ustąpienia gorączki, zmniejszenia wielkości śledziony i powrotu apetytu w momencie wypisu <p>Wszystkim nowo zdiagnozowanym pacjentom z HIV doradzono i zalecono rozpoczęcie ART</p>	<p>zaoferowano poradnictwo i testy na obecność wirusa HIV, niezależnie od znanego statusu zakażenia VL. Pacjenci z pozytywnym wynikiem byli kierowani do placówki, w której przeprowadzono testy na HIV w celu potwierdzenia HIV przy użyciu dwóch do trzech dodatkowych zestawów testowych.</p>	<p>ze szpitala) lub daty ostatniej wizyty.</p>
<p>Marques 2008 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: retrospektywny opis serii przypadków Interwencja: miltefozyna sprowadzona z Niemiec (ZENTARIS AG), w formie doustnych kapsułek o zawartości 50 mg. Podawana w dawce 100 mg dziennie przez 28 dni lub w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu (w ramach profilaktyki wtórnej). Biorąc pod uwagę fakt, iż miltefozyna nie jest zatwierdzona w Portugalii, dla pacjentów zakażonych HIV jej kliniczne zastosowanie musiało być uzasadnione przez lekarza i zatwierdzone przez dyrektora klinicznego szpitala. Z powodu braku istniejących dowodów naukowych, co do stosowania miltefozyny wśród osób zakażonych HIV, w ponownym leczeniu była ona dawkowana jednakowo jak u pacjentów immunokompetentnych. Okres obserwacji: dane gromadzone od stycznia 2003 roku do sierpnia 2007 roku. Leczenie podtrzymujące prowadzono do czasu poprawy funkcji immunologicznych (liczba komórek CD4 T > 250/ mm³) i przez minimum 12 miesięcy przy braku nawrotów choroby.</p>	<p>Do badania włączono 5 mężczyzn z VL zakażonych wirusem HIV, u których miltefozyna stosowana była w leczeniu nawrotów VL i/lub w profilaktyce wtórnej. Rozpoznanie VL potwierdzone było przez prezentację amastigotów w rozmazach szpiku kostnego. Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat (zakres 33-55 lat), a średnia waga wynosiła 67 kg. W momencie rozpoznania pierwszego epizodu VL wszyscy pacjenci wiedzieli o zakażeniu wirusem HIV i mieli zaniżony poziom komórek CD4 T.</p>	<p>Nawrót choroby definiowano jako nowy epizod VL występujący po uzyskaniu odpowiedzi na poprzednie leczenie i był on zawsze potwierdzony parazytologicznie. Ocena odpowiedzi na leczenie miltefozyną oparta była na kryteriach klinicznych i laboratoryjnych.</p>
<p>Troya 2009 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: retrospektywny opis serii przypadków Interwencja: miltefozyna w dawce 50 mg w ramach leczenia wspomagającego. Okres obserwacji: dane na temat przedstawionych w badaniu przypadków zbierano przez okres 6 lat.</p>	<p>W badaniu wzięło udział 4 pacjentów z nawracającą VL w przebiegu zakażenia HIV, u których pomimo skutecznej terapii antyretrowirusowej nie udało się przywrócić odporności komórkowej. Rozpoznanie VL u pacjentów włączonych do badania zostało potwierdzone poprzez wykazanie obecności amastigotów Leishmania (ang. Leishmania amastigotes) w rozmazach szpiku kostnego lub biopsji innych narządów. AIDS rozpoznano zgodnie z przyjętymi kryteriami Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang.</p>	<p>Nawrót choroby definiowano jako nowy epizod VL (z dokumentacją parazytologiczną) występujący po skutecznej odpowiedzi na leczenie poprzedniego epizodu VL.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Center for Disease Control and Prevention). Podano informację, iż przedstawieni w badaniu pacjenci nie byli w przeszłości uwzględniani w innych publikacjach.	
<p>Sindermann 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis serii przypadków</p> <p>Interwencja: miltefozyna podawana doustnie w postaci kapsułek zawierających 50 mg substancji czynnej. Dla każdego pacjenta przed podjęciem leczenia niezatwierdzoną miltefozyną lekarz zwracał się o pisemne pozwolenie lokalnych organów kontroli leków. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem 2 pacjentów, otrzymywali dzienną dawkę 100 mg miltefozyny (2 kapsułki na dobę). W przypadku 1 pacjenta leczenie rozpoczęto od 150 mg miltefozyny na dobę, a w przypadku drugiego pacjenta wyższą dawkę zastosowano od 2 do 4 cyklu leczenia. Dawkę dobową przyjmowano w dawkach podzielonych (po 1 kapsułce na raz), każdą z posiłkiem. Schemat dawkowania nie był zależny od statusu HIV pacjentów.</p> <p>W celu uporządkowanego rejestrowania danych obserwacyjnych pacjentom wydawano formularz opisu przypadku, przy czym nie zakładano, że umożliwi on pełną obserwację.</p> <p>Okres obserwacji: we wczesnej fazie programu leczenie przerywano na ogół po 28 dniach (podobnie jak w badaniach z udziałem pacjentów niezakażonych HIV z VL). W przypadku dobrej tolerancji miltefozyny lekarze decydowali o wydłużeniu leczenia w celu zmniejszenia liczby pasożytów i/lub utrwalenia odpowiedzi. Decyzje dotyczące czasu leczenia i ponownego leczenia pacjentów z nawrotem choroby podejmowali poszczególni lekarze.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona parazytologicznie leishmanioza. <p>Do badania włączono 39 pacjentów zakażonych HIV z leishmaniozą oporna na standardowe leczenie lub wielokrotnie nawracającą po standardowej terapii na ogół obejmującej amfoterycynę B. W grupie pacjentów było 31 mężczyzn i 8 kobiet. Średni wiek wynosił 41 ± 8 lat (zakres 27-58 lat), średnia waga wynosiła 59 ± 11 kg (zakres 43-99 kg), średni wskaźnik masy ciała wynosił 20,2 ± 3,2 (zakres 13,7-29,6), a liczba komórek CD4 wynosiła 127 ± 97 komórek/ml; (dane dotyczą 33 pacjentów).</p> <p>Skojarzone leczenie przeciwwirusowe (ang. antiviral combination treatment) otrzymywało 34 pacjentów, a 33 pacjentów przyjmowało terapię antyretrowirusową HAART (ang. highly active antiretroviral therapy).</p> <p>U 2 pacjentów leishmanioza obejmowała zmiany skórne, które leczono wcześniej terapią antyleishmianialną. U 1 pacjenta amfoterycyna B była przeciwwskazana ze względu na niewydolność nerek i serca. Kolejny pacjent nie odpowiedział na pięciwartościowy antymon i otrzymał leczenie w ramach „humanitarnego użycia” (ang. compassionate use treatment), ponieważ nie kwalifikował się do trwającego badania z użyciem miltefozyny z powodu koinfekcji HIV.</p> <p>U 37 z 39 pacjentów włączonych do badania wcześniejsze leczenie antyleishmianialne obejmowało co najmniej jeden lub wiele cykli amfoterycyny B (zarówno nie jak i liposomalnej). Inne wcześniej stosowane terapie obejmowały antymonian megluminy, stiboglukonian, pentamidynę, IFN-g, atowakwon, flukonazol, ketonazol, itrakonazol, allopurynol, paromomycynę i pentakrynat.</p>	<p>Wstępne wyleczenie lub niepowodzenie leczenia oceniane na podstawie odpowiedzi parazytologicznej (aspirat szpiku kostnego lub śledziony, wyn k PCR próbki krwi).</p> <p>Dla pacjentów, którzy mieli niepełną odpowiedź parazytologiczną lekarze prowadzący odnotowywali znaczną poprawę kliniczną, która została uwzględniona w prezentacji wyników.</p>

Skróty: ART – terapia antyretrowirusowa, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus), SSG – stiboglukonian sodu (ang. sodium stibogluconate); VL – leishmanioza trzewna (ang. visceral leishmaniasis), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

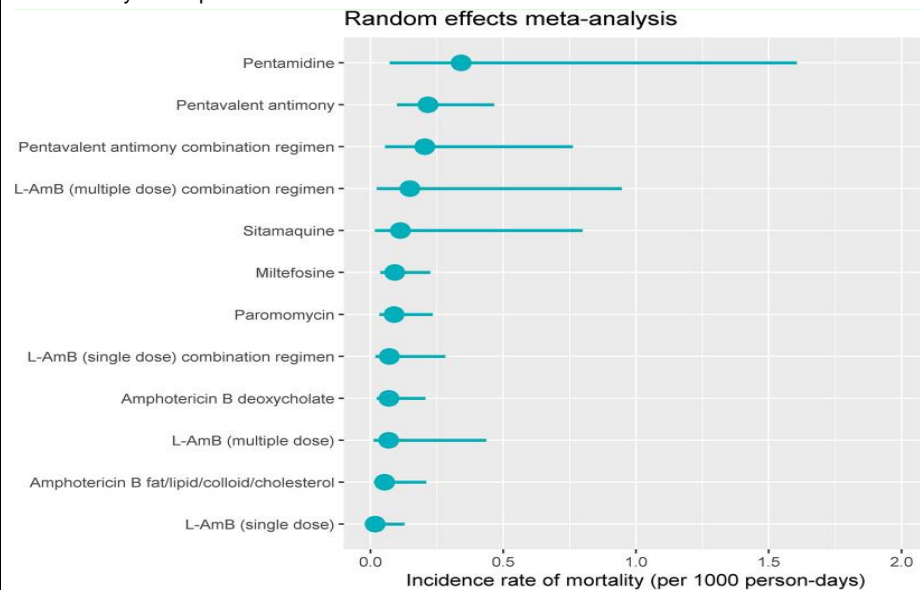
7.2.2. Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki odnalezionych badań wtórnych

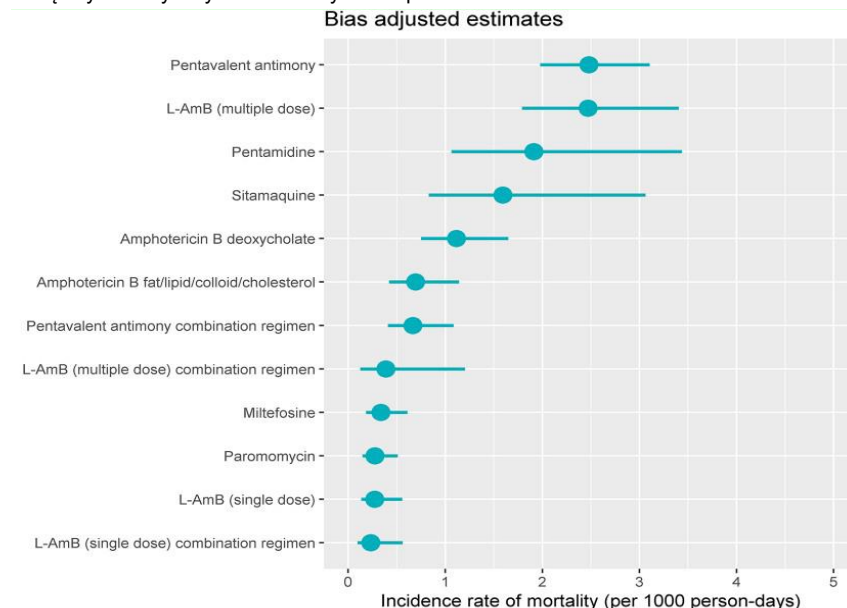
Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p>Singh-Phulgenda 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Grant z WHO/TDR (Project ID No. B80067) i grant z Wellcome Trust to PJG (ref:208378/Z/17/Z). <u>Konflikt interesów:</u> Poza powiązaniem niektórych autorów z WHO, wskazano na brak konfliktu interesów.</p>	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza dot. poważnych zdarzeń niepożądanych po leczeniu VL. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Do przeglądu włączono wszystkie badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciw VL. W przeglądzie systematycznym uwzględniono zarówno randomizowane, jak i nierandomizowane badania interwencyjne, w tym badania jednoramienne w celu oceny poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events SAE). Wykluczono badania dotyczące PKDL, leiszmaniozy skórnej, psiej leiszmaniozy trzewnej oraz badania oceniające szczepionki lub profilaktyczne stosowanie leków, kontrolę wektorów, rozkłady netto (ang. net distributions), szacowania częstości występowania i testów diagnostycznych. Identyfikacja badań uwzględnionych w przeglądzie jest wynikiem dwóch odrębnych przeszukiwań literatury. Przegląd ten opiera się na poprzednim przeglądzie systematycznym, w którym zidentyfikowano badania kliniczne zarejestrowane lub opublikowane przed styczniem 2016 r. (w ramach którego nie włączono badań dot. zastosowania miltefozyny – przyp. analityka Agencji). Wyszukiwanie zostało zaprojektowane tak, aby zebrać wszystkie rekordy badań klinicznych dot. VL opublikowane lub zarejestrowane w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 2 maja 2019 r. (przeszukiwanie</p>	<p>Na podstawie przeszukania literatury za okres od 1 stycznia 2016 r. do 2 maja 2019 r. zidentyfikowano 2 271 rekordów, z których 1 330 było unikalnych. Spośród 1330 unikalnych rekordów 1285 zostało wykluczonych na poziomie wyświetlania tytułów i abstraktów. Oceniono pełne teksty pozostałych 45 rekordów, z których tyko 19 spełniało kryteria kwalifikacyjne. Wszystkie 162 badania zidentyfikowane w poprzednim przeglądzie systematycznym (okres 1980–2015) spełniły kryteria kwalifikacyjne i zostały połączone z 19 nowo zidentyfikowanymi badaniami. W sumie określono 347 ramiona leczenia, z których 74 (21,3%) testowały związki 5-wartościowego antymonu (ang. pentavalent antimony; PA), 52 (15,0%) testowało wielokrotną dawkę L-AmB, amfoterycynę B dezoksycholan podano w 51 (14,7%) ramionach, miltefozynę w 33 (9,5%), amfoterycynę B tłuszcz/lipid/koloid/cholesterol w 31 (8,9%) ramionach, PA w 20 (5,8%) ramionach testowano w skojarzeniu z innymi lekami, a pojedynczą dawkę L-AmB testowano w 17 (4,9%) ramionach. Miltefozynę w monoterapii badano w 33 ramionach u 5 695 pacjentów; miltefozynę w skojarzeniu z L-AmB (pojedyncza dawka) w 7 ramionach u 816 pacjentów; miltefozynę w skojarzeniu z L-AmB w 3 ramionach u 248 pacjentów; miltefozynę w połączeniu z paromomycyną w 3 ramionach u 813 pacjentów. Spośród 793 SAE, 311 (39,2%) było wśród pacjentów leczonych PA, 131 (16,5%) wśród leczonych miltefozyną, 80 (10,1%) wśród leczonych dezoksycholanem amfoterycyny B. Najczęściej zgłaszanymi SAE były zaburzenia serca po PA (25,4%, 79/311), zaburzenia żołądkowo-jelitowe po miltefozynie (27,5%, 36/131) oraz niedokrwistość i zaburzenia krwi po wielokrotnych dawkach L-AmB (27,3%, 12/44). Odnotowano łącznie 439 zgonów, z których 428 można było przypisać do konkretnego ramienia objętego badaniem. Odnotowano 60 (14,0%) zgonów, które zostały opisane jako związane lub prawdopodobnie/możliwie/mogące mieć związek z podawanym lekiem, z czego 4 zgony dotyczyły leczenia miltefozyną. Ogólna częstość występowania zgonów (ang. incidence rate of death, IRD) w ciągu pierwszych 30 dni dla wszystkich uwzględnionych terapii od rozpoczęcia leczenia wyniosła 0,068 [95% CI: 0,041–0,114; I² = 81,4%; 325 ramion, 31 706 pacjentów] na 1000 osobodni. IRD 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.</p>	<p>Śmiertelność w ciągu pierwszych 30 dni od rozpoczęcia leczenia VL była rzadko zgłaszanym zdarzeniem w badaniach klinicznych, z ogólną szacunkową częstością 0,068 zgonów na 1000 osobodni, chociaż różniła się ona w zależności od regionu i populacji pacjentów. Szacunki te mogą służyć jako punkt odniesienia dla przyszłych badań, z którymi można porównywać dane dotyczące śmiertelności z badań prospektywnych i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ograniczenia metodologiczne ujawnione w naszym przeglądzie potwierdzają potrzebę gromadzenia indywidualnych danych pacjentów (ang. individual patient data, IPD) w celu przeprowadzenia solidnych metaanaliz IPD i wygenerowania silniejszych dowodów z istniejących badań, aby wesprzeć wytyczne dotyczące leczenia i ukierunkować przyszłe badania.</p>

przeprowadzono 02.05.2019 r.)
w następujących bazach danych:
PubMed, Ovid Embase, Scopus,
Web of Science, Cochrane,
clinicaltrials.gov, WHO ICTRP i Global
Index Medicus.

Na rysunku poniżej przedstawiono IRD w ciągu pierwszych 30 dni dla modelu efektów losowych dla ocenianych terapii w leczeniu VL.



Na rysunku poniżej przedstawiono IRD w ciągu pierwszych 30 dni dla szacunków skorygowanych o błąd systematyczny dla ocenianych terapii w leczeniu VL.



Wystąpiła znacząca różnica w podgrupach w IRD, gdy kryteria włączenia do badań pozwalały na udział pacjentów z współzakażeniem HIV do metaregresji ($I^2 = 75,4\%$; wartość $p < 0,001$). W 21 ramionach badania, do których włączono również pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami HIV; odpowiednia IRD wynosiła 0,575 [95% CI: 0,244–1,352; $I^2 = 91,9\%$; 21 ramion; 5 250 pacjentów]. W 160 ramionach badania, w których współzakażenie HIV stanowiło wyraźne kryterium wykluczające, całkowita IRD wyniosła 0,043 [95% CI: 0,020–0,090; $I^2 = 62,5\%$; 16 772 pacjentów]; średnia różnica w IRD między dwiema grupami wynosiła 0,532 [95% CI: 0,038–1,026] na 1000 osobodni.

IRD w ciągu pierwszych 30 dni dla pacjentów przyjmujących miltefosynę w monoterapii w badaniach, do których włączano pacjentów z zakażeniem HIV, wyniosła 0,569 [95%CI: 0,271-1,193]

<p>Fontoura 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Foundation for Research and Development in Scientific and Technological Development of Maranhão – FAPEMA (grant number 02290/15). <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazują na brak konfliktów interesów.</p>	<p>Przegląd systematyczny dot. epidemiologicznych, klinicznych i laboratoryjnych aspektów VL u ludzi związanej z infekcją HIV. Włączono artykuły, których głównym tematem było leczenie koinfekcji HIV/VL, niezależnie od projektu badania, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Wykluczono badania z populacją mieszaną (VL i VL/HIV), w których nie określono grupy koinfekcji HIV i VL lub które nie określały sposobu leczenia. Wybór artykułów został przeprowadzony przez dwóch recenzentów po osiągnięciu konsensusu między nimi lub stroną trzecią. Przegląd przeprowadzono w bazie PubMed, Scielo i Lilacs.</p>	<p>Odnaleziono 238 artykułów w PubMed, 16 w Scielo i 9 w Lillacs, łącznie 265 artykułów. Wykluczono 195 artykułów na podstawie tytułu i/lub streszczenia oraz mających inny zakres niż wybrany temat. Spośród nich 70 artykułów zostało poddanych analizie kwalifikowalności i przeczytanych w całości, z czego 55 artykułów zostało wykluczonych, ponieważ nie przedstawiały one danych dotyczących leczenia lub były niekompletne. Do syntezy jakościowej uwzględniono piętnaście badań, obejmujących badania przeprowadzone w pięciu różnych krajach. Projekty włączonych badań: pięć opisowych (serie przypadków) i dziesięć analitycznych (badana kohortowa). Wielkość próby we włączonych badaniach: siedem badań obejmowało od 15 do 50 uczestników, cztery od 50 do 100 uczestników, a cztery obejmowały ponad 100 uczestników. Porównywano różne schematy leczenia, biorąc pod uwagę 15 badań dot. koinfekcji VL/HIV obejmujących łącznie 1 171 leczonych pacjentów. Najczęściej stosowanym lekiem była liposomalna amfoterycyna B zarówno w schematach podwójnej terapii, jak i w monoterapii. Miltefozynę oceniano w dwóch badaniach w ramach terapii skojarzonej, do których włączono łącznie 176 pacjentów. W badaniu Diro 2015 miltefozyna była stosowana w połączeniu z L-Amb i antymonoglukonianem sodu (ang. sodium stibogluconate, SSG) u 74 pacjentów. Natomiast w badaniu Mahajan 2015 miltefozyna była stosowana w połączeniu z L-Amb u 102 pacjentów. Ze względu na różnorodność schematów terapeutycznych nie było możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania między badaniami. Ogółem wyleczenie uzyskano w 68% (781/1147) przypadków, nawrót choroby nastąpił u 20% (231/1140) pacjentów i u 19% (132/707) pacjentów odnotowano zgon. Badanie z największym odsetkiem (12%) utraty pacjentów podczas obserwacji przeprowadzono w schemacie skojarzonym z L-Amb, SSG i miltefozyną, z 7% zgonów (Diro 2015). Szczegółowe wyniki dot. leczenia schematami zawierającymi miltefozynę w badaniach włączonych do przeglądu przedstawiono poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="824 774 1744 973"> <thead> <tr> <th>Schemat leczenia</th> <th>Badanie</th> <th>Wyleczenie (%)</th> <th>Nawrót choroby, niepowodzenie leczenia (%)</th> <th>Zgon (%)</th> <th>Utrata podczas obserwacji (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L-Amb/miltefozyna</td> <td>Mahajan 2015</td> <td>75</td> <td>6</td> <td>18</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>L-Amb/SSG/miltefozyna</td> <td>Diro 2015</td> <td>61</td> <td>20</td> <td>7</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat leczenia	Badanie	Wyleczenie (%)	Nawrót choroby, niepowodzenie leczenia (%)	Zgon (%)	Utrata podczas obserwacji (%)	L-Amb/miltefozyna	Mahajan 2015	75	6	18	1	L-Amb/SSG/miltefozyna	Diro 2015	61	20	7	12	<p>Podsumowując, koinfekcja HVL/HIV jest kształtującym się i złożonym problemem zdrowia publicznego ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów i śmiertelności, zwłaszcza wśród mężczyzn w grupie wiekowej ok. 34 lat, który powiększył się w krajach rozwijających się. Diagnoza i leczenie nadal stanowią wyzwanie dla zdrowia publicznego ze względu na trudności w ustaleniu obecności VL u osób zakażonych wirusem HIV. W porównaniu z innymi lekami najczęściej stosowanym lekiem była liposomalna amfoterycyna B. Zrozumienie tej koinfekcji ułatwia zorientowanie się na dobre zarządzanie pacjentami, co pozwala zastanowić się nad potrzebą zintensyfikowania nadzoru i środków kontroli epidemiologicznej.</p>
Schemat leczenia	Badanie	Wyleczenie (%)	Nawrót choroby, niepowodzenie leczenia (%)	Zgon (%)	Utrata podczas obserwacji (%)																
L-Amb/miltefozyna	Mahajan 2015	75	6	18	1																
L-Amb/SSG/miltefozyna	Diro 2015	61	20	7	12																
<p>Monge-Maillo 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazują na brak konfliktów interesów.</p>	<p>Ocena miltefozyny w leczeniu leishmaniozy trzewnej i skórnej: Charakterystyka leku i zalecenia dotyczące leczenia oparte na dowodach. Przeszukano literaturę medyczną, korzystając z baz danych: Medline, Embase, Web of Science oraz bazy danych Cochrane Library. Nie nałożono żadnych ograniczeń co do daty publikacji ani ograniczeń językowych. Zebrano dane dotyczące farmakokinetyki, dawkowania, toksyczności i oporności na leczenie. W przypadku opcji terapeutycznych początkowo wybrano tyko badania</p>	<p>Miltefozynę stosowano w leczeniu pacjentów z koinfekcją VL/HIV, ale opublikowane informacje kliniczne dotyczące skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa są skąpe. Czas trwania leczenia zakażenia pierwotnego lub profilaktyki wtórnej (leczenie podtrzymujące) nie został jeszcze ustalony. Większość danych pochodzi z południowej Europy z badań dot. <i>L. infantum</i>. W jednym z tych 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 deoksycholanem amfoterycyny B lub antymonianem 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</p>	<p>Wyniki uzyskane w leczeniu pacjentów zakażonych Leishmania/HIV nie były zbyt obiecujące, z wysokim odsetkiem nawrotów. Prawdopodobnie najkorzystniejszym zastosowaniem miltefozyny wśród tych pacjentów może być profilaktyka wtórna, najczęściej w terapii skojarzonej.</p>																		

	<p>kliniczne, w których oceniano miltefozynę, aby uzyskać dane o najwyższej jakości. Później dołączono inne badania, taki jak oryginalne artykuły, w których przedstawiono dane dotyczące wyników i schematów leczenia miltefozyną, duże serie przypadków i badania wielośrodkowe, a także opisy przypadków, w których przedstawiono odpowiednie wyniki.</p> <p>W oparciu o metodologię i wyniki badań określono zalecenia dotyczące leczenia miltefozyną dla każdej formy prezentacji leishmaniozy, kraju pochodzenia i gatunku <i>Leishmania</i>. Siła zaleceń została ustalona w oparciu o klasyfikację Infectious Diseases Society of America.</p>	<p>odpowiednio przez 21, 14 i 12 miesięcy, nie doszło do nawrotu choroby (mediana przeżycia bez nawrotu choroby wyniosła 20 miesięcy). W jednym przypadku w Hiszpanii, w którym miltefozyna była podawana z itrakonazolem jako leczenie podtrzymujące, odnotowano pomyślne wyniki. Ze względu na długi okres półtrwania i podawanie doustne, które umożliwia leczenie ambulatoryjne, miltefozyna może być dobrą opcją w profilaktyce wtórnej do czasu poprawy funkcji odpornościowej (tj. liczby CD4 >250 komórek/μl).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia. Miltefozyna w leczeniu leishmaniozy trzewnej u pacjentów zakażonych wirusem HIV:</p> <p>Miltefozyna (doustnie) 100 mg dziennie + stiboglukonian sodu (podanie domięśniowe) 20 mg/kg/d przez 30 dni.</p> <p>Siła rekomendacji: C - słabe dowody na poparcie zalecenia; Jakość dowodów: I - dowody z 1 lub więcej randomizowanych badań klinicznych. Dane uzyskane na podstawie pacjentów z koinfekcją VL/HIV w Etiopii wywołaną przez <i>L. donovani</i>.</p>	
<p>Cota 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Jeden z autorów otrzymał wsparcie finansowe od CNPq i FAPEMIG. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy wskazują na brak konfliktów interesów.</p>	<p>Ocena skuteczności terapeutycznej i toksyczności związanej z terapią VL wśród osób zakażonych wirusem HIV. Przestrzegano wytycznych PRISMA dotyczących przeglądów systematycznych oraz podręcznika Cochrane. Źródłami były bazy danych MEDLINE, LILACS, EMBASE, Web of Knowledge oraz ręczne wyszukiwanie odniesień z ocenianych badań. Włączono wszystkie badania opisujące wyniki leczenia VL, niezależnie od ich projektu. Jakość badań oceniano systematycznie za pomocą Skali Newcastle-Ottawa (NOS) do oceny jakości badań nierandomizowanych w metaanalizach. Oprogramowanie Comprehensive Meta-Analysis w wersji 2.2.048 zostało użyte do przeprowadzenia metaanalizy dla poszczególnych opcji terapeutycznych w celu oszacowania globalnych wskaźników sukcesu terapeutycznego i zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Punktami końcowymi będącymi przedmiotem zainteresowania były: wyleczenie kliniczne i parazytologiczne, śmiertelność i zdarzenia niepożądane.</p>	<p>Ogółem włączono 17 artykułów dotyczących 920 epizodów VL wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV.</p> <p>Tylko w jednym badaniu oceniano odpowiedź na leczenie miltefozyną: badanie opisane w publikacji Ritmejer 2006 (wielośrodkowe, otwarte, prospektywne, randomizowane) przeprowadzone w Etiopii, podczas którego miltefozynę podawano doustnie w dawce 100 mg na dzień przez 28 dni. Średni wiek uczestników włączonych do badania wyniósł 33,4 lata, a czas obserwacji wyniósł 6 mies.</p> <p>Wyniki leczenia miltefozyną: globalny wskaźnik wyleczeń 77,8% (N=63); wczesna śmiertelność 1,6% (N=49); wskaźnik nawrotów 28,6% (N=56); odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych 24,6% (N=126); przerwa w leczeniu z powodu nietolerancji 0,8% (N=63).</p>	<p>Dostępne dowody sugerują, że amfoterycyna jest lepsza od leczenia związkami antymonu. Śmiertelność przy stosowaniu wysokich dawek antymonu jest niedopuszczalnie wysoka. Niezbędne są randomizowane badania kontrolowane, aby porównać różne preparaty i dawki amfoterycyny, alternatywne terapie i kombinacje leków. Odnośnie badania Ritmejer 2006 wskazano, że wyższa śmiertelność związana z pięciowartościowymi związkami antymonu nie obserwowana w przypadku miltefozyny u pacjentów zakażonych HIV silnie sugeruje, że efekt ten był spowodowany samym leczeniem antymonem.</p>

		<p>Na rysunku poniżej przedstawiono wykres typu forest plot dla współczynnika śmiertelności badań włączonych do przeglądu.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study name</th> <th>Comparison</th> <th colspan="4">Statistics for each study</th> <th rowspan="2">Event rate and 95% CI</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Event rate</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Laguna 1999a</td> <td>AmphoBdeoxy</td> <td>0,111</td> <td>0,047</td> <td>0,241</td> <td>0,000</td> <td rowspan="20"></td> </tr> <tr> <td>Laguna 2003b</td> <td>L-Lip-AmB<25</td> <td>0,028</td> <td>0,002</td> <td>0,322</td> <td>0,013</td> </tr> <tr> <td>Laguna 1997a</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,100</td> <td>0,006</td> <td>0,674</td> <td>0,140</td> </tr> <tr> <td>Laguna 2003a</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,024</td> <td>0,001</td> <td>0,287</td> <td>0,009</td> </tr> <tr> <td>Molina 2007</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,042</td> <td>0,006</td> <td>0,244</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Ritmeijer 2011</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,067</td> <td>0,039</td> <td>0,111</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Russo 1996</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,045</td> <td>0,003</td> <td>0,448</td> <td>0,035</td> </tr> <tr> <td>Sinha 2010</td> <td>L-Lip-AmB>25</td> <td>0,055</td> <td>0,018</td> <td>0,156</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Ritmeijer 2006a</td> <td>Miltefosine</td> <td>0,061</td> <td>0,039</td> <td>0,094</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>0,016</td> <td>0,002</td> <td>0,104</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>0,016</td> <td>0,002</td> <td>0,104</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Delgado 1999</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,200</td> <td>0,086</td> <td>0,400</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Laguna 1997b</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,212</td> <td>0,105</td> <td>0,383</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Laguna 1999b</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,114</td> <td>0,048</td> <td>0,245</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Laguna 2003c</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,158</td> <td>0,052</td> <td>0,392</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>Ritmeijer 2001</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,333</td> <td>0,183</td> <td>0,527</td> <td>0,090</td> </tr> <tr> <td>Ritmeijer 2006b</td> <td>Sbv high dose</td> <td>0,068</td> <td>0,022</td> <td>0,191</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>0,184</td> <td>0,133</td> <td>0,250</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Delgado 1997</td> <td>Sbv low dose</td> <td>0,023</td> <td>0,001</td> <td>0,277</td> <td>0,009</td> </tr> <tr> <td>Montalban 1995</td> <td>Sbv low dose</td> <td>0,100</td> <td>0,038</td> <td>0,238</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Ribera 1996</td> <td>Sbv low dose</td> <td>0,058</td> <td>0,019</td> <td>0,164</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>0,072</td> <td>0,036</td> <td>0,141</td> <td>0,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Raportowane zdarzenia niepożądane podczas leczenia miltefozyną: krwawienia, biegunka, wymioty, zapalenie płuc, śmierć i przedwczesne zakończenie terapii (ang. default) zdefiniowane jako rozpoczęcie leczenia, ale nieukończenie leczenia z przyczyn innych niż śmierć lub decyzja badacza.</p>	Study name	Comparison	Statistics for each study				Event rate and 95% CI			Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value	Laguna 1999a	AmphoBdeoxy	0,111	0,047	0,241	0,000		Laguna 2003b	L-Lip-AmB<25	0,028	0,002	0,322	0,013	Laguna 1997a	L-Lip-AmB>25	0,100	0,006	0,674	0,140	Laguna 2003a	L-Lip-AmB>25	0,024	0,001	0,287	0,009	Molina 2007	L-Lip-AmB>25	0,042	0,006	0,244	0,002	Ritmeijer 2011	L-Lip-AmB>25	0,067	0,039	0,111	0,000	Russo 1996	L-Lip-AmB>25	0,045	0,003	0,448	0,035	Sinha 2010	L-Lip-AmB>25	0,055	0,018	0,156	0,000	Ritmeijer 2006a	Miltefosine	0,061	0,039	0,094	0,000			0,016	0,002	0,104	0,000			0,016	0,002	0,104	0,000	Delgado 1999	Sbv high dose	0,200	0,086	0,400	0,006	Laguna 1997b	Sbv high dose	0,212	0,105	0,383	0,002	Laguna 1999b	Sbv high dose	0,114	0,048	0,245	0,000	Laguna 2003c	Sbv high dose	0,158	0,052	0,392	0,008	Ritmeijer 2001	Sbv high dose	0,333	0,183	0,527	0,090	Ritmeijer 2006b	Sbv high dose	0,068	0,022	0,191	0,000			0,184	0,133	0,250	0,000	Delgado 1997	Sbv low dose	0,023	0,001	0,277	0,009	Montalban 1995	Sbv low dose	0,100	0,038	0,238	0,000	Ribera 1996	Sbv low dose	0,058	0,019	0,164	0,000			0,072	0,036	0,141	0,000	
Study name	Comparison	Statistics for each study				Event rate and 95% CI																																																																																																																																															
		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value																																																																																																																																																
Laguna 1999a	AmphoBdeoxy	0,111	0,047	0,241	0,000																																																																																																																																																
Laguna 2003b	L-Lip-AmB<25	0,028	0,002	0,322	0,013																																																																																																																																																
Laguna 1997a	L-Lip-AmB>25	0,100	0,006	0,674	0,140																																																																																																																																																
Laguna 2003a	L-Lip-AmB>25	0,024	0,001	0,287	0,009																																																																																																																																																
Molina 2007	L-Lip-AmB>25	0,042	0,006	0,244	0,002																																																																																																																																																
Ritmeijer 2011	L-Lip-AmB>25	0,067	0,039	0,111	0,000																																																																																																																																																
Russo 1996	L-Lip-AmB>25	0,045	0,003	0,448	0,035																																																																																																																																																
Sinha 2010	L-Lip-AmB>25	0,055	0,018	0,156	0,000																																																																																																																																																
Ritmeijer 2006a	Miltefosine	0,061	0,039	0,094	0,000																																																																																																																																																
		0,016	0,002	0,104	0,000																																																																																																																																																
		0,016	0,002	0,104	0,000																																																																																																																																																
Delgado 1999	Sbv high dose	0,200	0,086	0,400	0,006																																																																																																																																																
Laguna 1997b	Sbv high dose	0,212	0,105	0,383	0,002																																																																																																																																																
Laguna 1999b	Sbv high dose	0,114	0,048	0,245	0,000																																																																																																																																																
Laguna 2003c	Sbv high dose	0,158	0,052	0,392	0,008																																																																																																																																																
Ritmeijer 2001	Sbv high dose	0,333	0,183	0,527	0,090																																																																																																																																																
Ritmeijer 2006b	Sbv high dose	0,068	0,022	0,191	0,000																																																																																																																																																
		0,184	0,133	0,250	0,000																																																																																																																																																
Delgado 1997	Sbv low dose	0,023	0,001	0,277	0,009																																																																																																																																																
Montalban 1995	Sbv low dose	0,100	0,038	0,238	0,000																																																																																																																																																
Ribera 1996	Sbv low dose	0,058	0,019	0,164	0,000																																																																																																																																																
		0,072	0,036	0,141	0,000																																																																																																																																																
<p>Monge-Maillo 2013 <u>Zródło finansowania:</u> Wsparcie z Red de Investigacio'n de Centros de Enfermedades Tropicales (RED: RD06/0021/0020). <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji.</p>	<p>Przedstawienie wyczerpującego przeglądu literatury dotyczącego badań opublikowanych na temat leczenia VL i wskazanie zaleceń terapeutycznych według poziomu dowodów, gatunku <i>Leishmania</i> i geograficznego położenia zakażenia. W Oddziale Medycyny Tropikalnej Szpitala Ramo'n y Cajal w Madrycie w Hiszpanii przeszukano literaturę medyczną, korzystając z baz danych: MEDLINE, EMBASE, Web of Science i Cochrane Library. Nie nałożono żadnych ograniczeń w odniesieniu do daty publikacji. Nie nałożono żadnych ograniczeń językowych. Dokonano również przeglądu bibliografii z włączonych badań.</p>	<p>Terapia u pacjentów zakażonych wirusem HIV Miltefozyna była stosowana, ale istnieją ograniczone opublikowane informacje kliniczne dotyczące jej skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa u pacjentów z zakażeniem HIV. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia pierwotnego zakażenia lub przypadków nawrotów. Jeden z nielicznych opublikowanych raportów pochodzi z Europy, gdzie miltefozynę stosowano w ramach programu Compassionate Access Program dla tych pacjentów z HIV, u których wcześniejsze leczenie VL zawiodło. Choć początkowe wskaźniki wyleczeń wynosiły 64%, prawie wszyscy pacjenci mieli nawrót. W Etiopii przeprowadzono randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne, porównujące doustną miltefozynę w dawce 100 mg/dobę przez 28 dni ze st boglukonianem sodu w dawce 20 mg/kg/dobę przez 30 dni w populacji o wysokiej częstości występowania HIV (Ritmeijer 2006). Autorzy doszli do wniosku, że miltefozyna była bezpieczniejsza, ale mniej skuteczna niż stiboglukonian sodu u pacjentów zakażonych wirusem HIV. W innej publikacji opisano zastosowanie miltefozyny w leczeniu czterech współzakażonych pacjentów w Hiszpanii. Byli to pacjenci z ciężką immunosupresją, u których wcześniejsze leczenie VL dezoksycholanem amfoterycyny B lub antymonianem megluminy zakończyło się niepowodzeniem. Wydawało się, że wszyscy pacjenci zareagowali poprawą w zakresie objawów, ale po przerwaniu leczenia u wszystkich pacjentów nastąpił nawrót choroby.</p>	<p>Leczenie VL u pacjentów współzakażonych HIV jest mniej skuteczne niż u pacjentów bez HIV, a nawroty są znacznie częstsze. Wśród dostępnych opcji leczenia najskuteczniejsze wydają się dezoksycholan amfoterycyny B, a zwłaszcza preparaty lipidowe. Tymczasem wydaje się, że należy unikać standardowego leczenia związkami antymonu ze względu na ich wysoką toksyczność u pacjentów zakażonych wirusem HIV.</p>																																																																																																																																																		

	<p>Przeanalizowano referencje badań pierwotnych, przeglądów opisowych i przeglądów systematycznych w celu wyszukania dodatkowych badań pierwotnych, które mogły zostać pominięte podczas wyszukiwania w elektronicznych bazach danych.</p> <p>Początkowo włączano tyko badania kliniczne, aby uzyskać dane o najwyższej jakości dowodach. Wobec braku dowodów dobrej jakości przeprowadzono drugi przegląd w celu uzyskania informacji o współczynnikach wyleczeń. Późniejsze wyszukiwania obejmowało oryginalne artykuły, w których przedstawiono dane dotyczące wyników i schematów leczenia, takie jak duże serie przypadków i badania wielośrodkowe, a także opisy przypadków, w których przedstawiono odpowiednie wyniki.</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia:</p> <p>Miltefozyna (doustnie) 100 mg dziennie przez 28 dni.</p> <p>Siła rekomendacji: C - słabe dowody na poparcie zalecenia; Jakość dowodów: I - dowody z 1 lub więcej randomizowanych badań klinicznych. Dane uzyskane na podstawie pacjentów z koinfekcją VL/HIV w Etiopii wywołaną przez <i>L. donovani</i>.</p> <p>Terapia podtrzymująca:</p> <p>W pięciu przypadkach zgłoszonych w badaniu przeprowadzonym 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). Miltefozyna może być dobrą opcją w terapii podtrzymującej aż do momentu poprawy funkcji układu odpornościowego (liczba komórek CD4 > 250/mm³) ze względu na długi okres półtrwania i łatwość podawania doustnego. Mogłoby to umożliwić leczenie ambulatoryjne, a nawet zmniejszenie dawki, stosując schemat naprzemienny (co drugi dzień).</p>	<p>Inną trudnością ciężką do opanowania u pacjentów z koinfekcją są częste nawroty. Istnieje bardzo niewiele dowodów dotyczących, które leki, dawki i czas trwania należy stosować w terapii podtrzymującej. Częste nawroty i długotrwałe schematy profilaktyki wtórnej mogą sprzyjać rozwojowi opornych szczepów, co jeszcze bardziej ogranicza możliwości terapeutyczne i stwarza problem epidemiologiczny w obszarach antroponotycznego przenoszenia VL.</p>
--	--	---	---

IRD - częstość występowania zgonów (ang. incidence rate of death); L-AmB - Amfoterycyna B; PA - związki 5-wartościowego antymonu (ang. pentavalent antimony); SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); SSG - antymonoglukonia sodu (ang. sodium stibogluconate); VL - leishmanioza trzewna (ang. visceral leishmaniasis)

7.2.3. Badania pierwotne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Opisy przypadków

Odnalezione dowody najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania, w których przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną 4 pacjentów po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia.

Tabela 9. Wyniki odnalezionych opisów przypadków

Badanie	Charakterystyka	Wyniki
<p>Faucher 2016 <u>Źródło finansowania:</u> W publikacji nie wskazano żadnego konkretnego źródła dofinansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p><u>2 przypadki, w których po przerwanej terapii LAm-B przeprowadzono skuteczne leczenie pentamidyną, a następnie miltefozyną.</u></p> <p>Pacjent 1: jednocześnie zakażony HIV1 i HCV. VL zdiagnozowano w styczniu 2005 r. i podawano kilka schematów Lam-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).</p> <p>Pacjent 2: zakażony wirusem HIV. Diagnozę VL postawiono w lipcu 2010 r. Od lipca do grudnia 2010 r. podawano LAm-B (całkowita dawka: 5,4 g). Nawrót wystąpił w marcu 2011 i terapię LAm-B podawano 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).</p>	<p>Pacjent 1: 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 CD4 wynosiła 162/μl na początku leczenia pentamidyną, 544/μl pod koniec leczenia miltefozyną, pozostając później na poziomie 500/μl.</p> <p>Pacjent 2: 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. Wyleczenie kliniczne i parazytologiczne było nadal obserwowane 30 miesięcy po przerwaniu leczenia.</p>
<p>Vassallo 2014 <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p><u>Opis przypadku pacjenta z VL wywołaną przez <i>L. infantum</i> z koinfekcją HIV i zajęciem nerek.</u></p> <p>Z uwagi na stosowany schemat leczenia ograniczono się do opisu 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.</p>	<p>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 kliniczne, po którym nastąpiła terapia podtrzymująca. W 2006 roku pacjent zgłosił się z zespołem nerczycowym, dodatkowo zaobserwowano amastigoty <i>Leishmania</i> 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 <i>L. infantum</i> PCR 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. Liczba limfocytów T HIV-RNA i CD4 wynosiła odpowiednio 74 000 kopii/ml i 200 komórek/mm³. Pacjent zmarł z powodu niewydolności nerek pomimo leczenia przeciwpasożytniczego LAm-B.</p>

Badanie	Charakterystyka	Wyniki
<p>Rybniker 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>główny autor wspierany przez niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) grant nr 01 KI 0771.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p><u>Opis przypadku pacjenta z leiszmaniozą trzewną i ki koma nawrotami po leczeniu liposomalną amfoterycyną B i miltefozyna.</u></p> <p>Opis przypadku dotyczy 49-letniego pacjenta rasy kaukaskiej z HIV, u którego w 2002 r. zdiagnozowano VL objawiającą się guzkowatymi zmianami podskórnymi kończyn, uogólnionym bólem stawów i powiększeniem wątroby i śledziony. Testy PCR były pozytywne dla kompleksu <i>L. donovani</i>. Pacjent otrzymywał L-AMB w dawce 300 mg dziennie przez 6 dni, a następnie 300 mg tygodniowo przez 5 tygodni. Profilaktykę wtórną prowadzono stosując 300 mg L-AMB miesięcznie. Następnie w wyniku nawrotu choroby w marcu 2003 rozpoczęto leczenie doustne miltefozyna (50 mg dwa razy dziennie) i podawano ją przez 2 miesiące. Po kolejnym nawrocie rozpoczęto drugi cykl leczenia miltefozyna (50 mg dwa razy dziennie). Po wystąpieniu u pacjenta ostrej niewydolności nerek rozpoczęto podawanie schematu skojarzonego opartego na dożylnym pentamidynie (300 mg raz dziennie) wraz z doustnym flukonazolem (200 mg raz dziennie) przez 3 tyg. W profilaktyce wtórną stosowano monoterapię flukonazolem (400 mg dziennie).</p>	<p>Początkowa terapia L-AMB skutkowałą dobrą odpowiedzią kliniczną. Jednak u chorego nastąpił nawrót choroby po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, pomimo stosowania profilaktyki wtórną L-AMB. 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 <i>Leishmania</i> w hodowli i testach PCR. Przy drugim cyklu leczenia miltefozyna uzyskano stopniową poprawę kliniczną, jednak nie udało się uzyskać ujemnego wyniku PCR krwi obwodowej. We wrześniu 2007 roku, po 6 miesiącach leczenia miltefozyna, u pacjenta wystąpiła ostra niewydolność nerek i odstawiono wszystkie leki. W styczniu 2008 roku pacjentka skarżyła się na bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty. Badanie histopatologiczne żołądka było pozytywne pod kątem amstygotów typu <i>Leishmania</i>. Nawrót leiszmaniozy w 2008 roku został skutecznie wyleczony za pomocą dożylnego podawania pentamidyny i doustnego flukonazolu. Profilaktyka wtórną flukonazolem w monoterapii nie zapobiegła nawrotom parazytologicznym leiszmaniozy.</p>

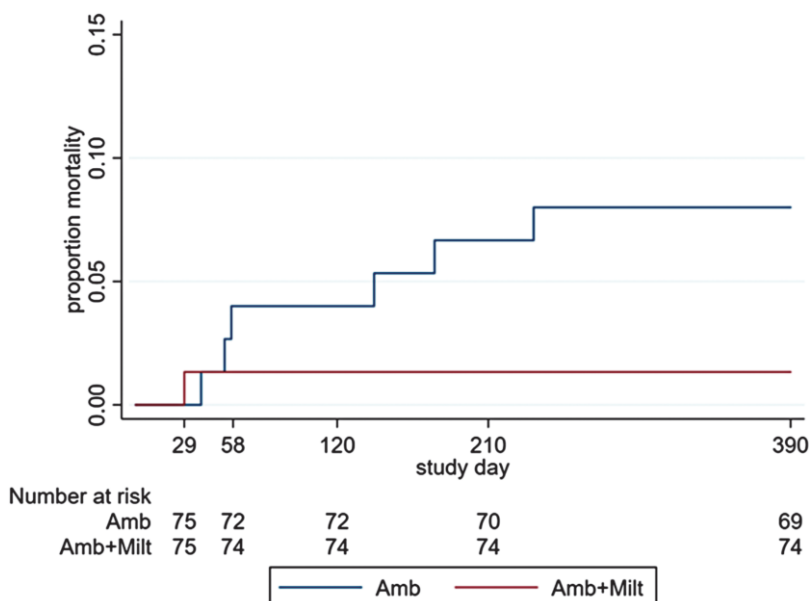
Skróty: HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus). L-AMB/ LAm-B/ I-Ampho-B – liposomalna amfoterycyna B (ang. liposomal amphotericin B), PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy(ang. polymerase chain reaction), VL – leiszmanioza trzewna (ang. Visceral Leishmaniasis)

Wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV (rekomendacje te przedstawiono w rozdziale 6.1. „Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej”).

Burza 2022

W grupie monoterapii (L-AmB) 85% (n = 64) (95%CI, 77–100%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, czyli przeżycie bez nawrotu po 6 miesiącach. W ramieniu terapii skojarzonej (L-AmB+miltefozyna) 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.

Na rysunku poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera dla śmiertelności w badanych grupach.



Rycina 1. Wykresy Kaplana-Meiera dla śmiertelności w badanych grupach [Burza 2022]

Biorąc pod uwagę drugorzędowe punkty końcowe, 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).

Wnioski autorów

Wyniki tego randomizowanego badania sugerują, że zastosowanie leczenia skojarzonego należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku koinfekcji VL-HIV na subkontynencie indyjskim (u około 50% włączonych do badania koinfekcja VL-HIV była chorobą noworozpoznaną – przyp. analityka Agencji). Cenne byłyby dalsze badania nad opłacalnością i postrzeganiem leczenia przez pacjentów.

Diro 2019

Łącznie 59 pacjentów zostało włączonych do badania (L-AmB n=20, L-AmB + miltefozyna n=39). Oba ramiona miały podobny rozkład wyjściowych charakterystyk, w tym wskaźnik masy ciała, stan VL, liczbę komórek CD4 i wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe. Jeden pacjent w ramieniu monoterapii zmarł po randomizacji przed otrzymaniem jakiegokolwiek leczenia i został wykluczony ze wszystkich analiz.

Wynik początkowego leczenia

W ramieniu L-AmB w ostatecznych danych było tylko 7 przypadków z powodzeniem leczenia z 19 badanych. Szacunkową skuteczność 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 odnotowano 22 przypadki z powodzeniem leczenia na 39 badanych. Szacowany wskaźnik powodzenia wyniósł 81%(95%CI: 67–90%) na podstawie wcześniej określonej analizy skuteczności, a przy skorygowanej skuteczności 67% (95%CI: 48–82%).

Wynik przedłużenia leczenia

Powodzenie leczenia mierzone w drugim punkcie czasowym obserwacji zaobserwowano u 9 pacjentów na 19 badanych w ramieniu monoterapii i odpowiednio u 31 pacjentów na 37 badanych (2 pacjentów wykluczono z analizy z uwagi na wystąpienie odstępstw od protokołu badania) w ramieniu otrzymującym skojarzenie. Skuteczność 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. Szacunki skuteczności w dniu 58. są wyższe niż w dniu 29., ponieważ poprawa stanu między tymi dwoma punktami czasowymi była bardziej prawdopodobna niż pogorszenie, dzięki przedłużeniu leczenia.

Wnioski autorów:

Rozszerzona strategia leczenia ze schematem skojarzonym wykazała najwyższą udokumentowaną skuteczność u pacjentów z HIV-VL; wyniki te potwierdzają zalecenie tego schematu jako strategii leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z HIV-VL we wschodniej Afryce. Należy przyjąć nową strategię postępowania w przypadkach, w których czas trwania leczenia zależy od uzyskania negatywnej parazytologii, poprzez zastosowanie jednego lub dwóch cykli leczenia.

Ritmeijer 2006

Ostateczne wyleczenie w 6 miesiącu

Po 6 miesiącach od zakończonego leczenia w obserwacji poddano 415 pacjentów (79% osób, które przeżyły leczenie). Wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby powrócili do leczenia w ciągu 6 miesięcy od wypisu ze szpitala. Nie odnotowano różnicy we wskaźnikach kontynuacji leczenia między miltefozyną, a SSG (p=0,80).

Ostateczny wskaźnik wyleczenia w grupie miltefozyny wynosił 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.

Początkowe wyleczenie

Po ocenie klinicznej odpowiedzi u 434 pacjentów wykonano test wyleczenia w celu oceny leczenia parazytologicznego (w tym 329 aspiratów śledziony i 105 aspiratów węzłów chłonnych). U pozostałych 146 pacjentów nie wykonano testu wyleczenia z powodu braku wyczuwalnej śledziony lub węzłów chłonnych. Wyniki początkowego odsetka wyleczeń nie wykazują różnic pomiędzy grupą leczoną miltefozyną, a SSG (88,3% [95% CI: 84,0%-91,7%] vs 87,6% [95% CI: 83,2%-91,2%]; $p=0,90$).

Koinfekcja HIV a początkowe wyleczenie

Odsetek pacjentów, którzy poddali się dobrowolnym testom na obecność wirusa HIV wynosił 64,7%, bez różnicy między grupami leczenia ($p=0,30$). Spośród 375 pacjentów poddanych testom, pozytywny wynik potwierdzający zakażenie wirusem HIV uzyskało 107 pacjentów (28,5% [95% CI: 24,0%-33,4%]). Współzakażenie HIV było bardziej powszechne wśród pracowników migrujących niż wśród mieszkańców (33,7% vs 17,2%; OR=2,44; $p=0,0017$) oraz wśród pacjentów z nawrotem VL niż wśród pacjentów z pierwotną VL (89,5% vs 25,3%; OR=25,1; $p<0,0001$). W grupie SSG 21 z 28 pacjentów (75%) miało nieznaną status HIV, ponieważ zmarli przed wykonaniem testu. Wśród osób, które uzyskały pozytywny wynik testu na HIV (107 pacjentów) u 6 pacjentów (5,6%) zdiagnozowano gruźlicę.

Współzakażenie HIV było głównym czynnikiem determinującym zdarzenia w trakcie leczenia oraz wyniki leczenia. Wśród pacjentów niezakażonych HIV nie odnotowano istotnych różnic w początkowym odsetku wyleczeń, śmiertelności lub początkowym niepowodzeniu leczenia pomiędzy grupą przyjmującą miltefozynę, a grupą przyjmującą SSG. 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; $p=0,0001$).

Niepowodzenie początkowego wyleczenia

Początkowe niepowodzenie leczenia z przeżyciem było częstsze w grupie miltefozyny niż w grupie SSG (7,9% vs 0,7%; OR=12,4; $p<0,0001$). Natomiast śmiertelność była niższa w grupie pacjentów przyjmujących miltefozynę w porównaniu do pacjentów przyjmujących SSG (2,1% vs 9,7%; OR=0,20; $p=0,0002$). Wszyscy pacjenci, u których wystąpiło początkowe niepowodzenie leczenia (23 pacjentów w grupie miltefozyny i 2 pacjentów w grupie SSG) rozpoczęli ponowne 30 dniowe leczenie SSG. Strategia ta zwiększyła odsetek wyleczeń po zakończonym leczeniu (miltefozyna 94,1% [95%CI: 90,8%-96,5%] vs SSG 87,9% [95%CI: 83,6%-91,4%]; $p=0,014$). Śmiertelność pozostała istotnie niższa w grupie miltefozyny w porównaniu z grupą SSG (2,8% vs 9,7%; OR=0,27; $p=0,001$).

Nawrót choroby

Nawrót choroby był częstszy w grupie przyjmującej miltefozynę niż w grupie przyjmującej SSG (10,3% vs 2,4%; OR=5,05; $p<0,0001$). Wśród pacjentów niezakażonych HIV przyjmujących miltefozynę odnotowano wyższy wskaźnik nawrotów w porównaniu do pacjentów przyjmujących SSG (4,6% vs 0,0%; $p=0,01$), co nie było wyłącznie spowodowane koinfekcją HIV. Spośród 30 pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby w grupie miltefozyny, u 24 nastąpiło wyleczenie po ponownym leczeniu SSG. W grupie leczonej SSG 3 z 7 pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby doświadczyło wyleczenia po powtórny leczeniu.

Wnioski autorów

Ustalono, że miltefozyna jest równoważna z SSG w leczeniu VL u pacjentów niezakażonych HIV oraz jest prawdopodobnie mniej skuteczna w leczeniu VL u pacjentów współzakażonych HIV. Wiarygodne porównanie leczenia miltefozyną i SSG u pacjentów zakażonych wirusem HIV utrudniał fakt, iż 75% (21/28) pacjentów w grupie SSG, którzy zmarli miało nieznaną status HIV. Prawdopodobne jest, iż wielu pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących SSG zmarło, zanim poddano ich testom w kierunku HIV. Brak skuteczności miltefozyny w leczeniu pacjentów z koinfekcją HIV (którzy doświadczyli początkowego niepowodzenia terapii i/lub nawrotu choroby) został zrównoważony poprzez znacznie niższą śmiertelność w porównaniu z grupą leczoną SSG. Wskaźnik ostatecznego wyleczenia po 6 miesiącach od zakończenia badania jest prawdopodobnie lepszy niż ten wykazany w analizie intent-to-treat, w której pacjenci utraceni z obserwacji byli przydzieleni do grupy osób z niepowodzeniem leczenia. Biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów, których można było uwzględnić, wskaźnik ostatecznego wyleczenia wśród pacjentów niezakażonych HIV wyniósł 94% (zarówno w przypadku miltefozyny

jak i SSG). Sześciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo ($p=0,0003$) śmiertelności w grupie SSG w porównaniu z miltefozyną wśród pacjentów zakażonych HIV lub o nieznanym statusie HIV silnie wskazuje, że była ona spowodowana leczeniem SSG. Negatywne wyniki końcowe u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania z nawrotem VL przypisano wysokiemu wskaźnikowi koinfekcji HIV (90%).

Abongomera 2018

Łącznie u 227 pacjentów zdiagnozowano koinfekcję VL-HIV i leczono w ośrodku. Czterdziestu pacjentów leczono innymi schematami leczenia VL (sam AmBisome - LAm-B, $n = 29$; schematy oparte o SSG, $n = 11$). Dwóch pacjentów rozpoczęło leczenie skojarzone LAm-B i miltefozyną, jednak później odstawiono miltefozyną (prawdopodobnym powodem przerwania stosowania miltefozyny było wyczerpanie zapasów miltefozyny niż zdarzenie niepożądane). Obaj pacjenci ukończyli monoterapię LAm-B i jeden został wyleczony, a drugi zmarł. Czterech pacjentów wycofało się, 5 zostało przeniesionych, a 3 miało nieznaną wynik leczenia. Powyżsi pacjenci ($n=54$, 23,8%) zostali wykluczeni z głównej analizy. Do analizy głównej włączono łącznie 173 pacjentów. Odsetek pacjentów z pierwotną VL ($n = 83$; 48,0%) i nawrotową VL ($n = 90$; 52,0%) był podobny.

Wynik leczenia po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia VL

Wyniki 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). Podsumowanie wyników wraz z podziałem na pierwotną VL i nawrotową VL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Początkowe wyniki leczenia pacjentów z VL-HIV kombinacją liposomalnej amfoterycyny B i miltefozyny w Etiopii na podstawie historii leczenia VL (N = 173) [Abongomera 2018]

Parametr	Ogółem, n/N (%) 95%CI	Pierwotna leiszmanioza trzewna, n/N (%) 95% CI	Nawrót leiszmaniozy trzewnej, n/N (%) 95% CI	P
Wyleczenie	145/173 (83,8) (77,6-88,6)	65/83 (78,3) (68,3-85,8)	80/90 (88,9) (80,7-93,9)	0,003
Zgon	22/173 (12,7) (8,5-18,5)	17/83 (20,5) (13,2-30,4)	5/90 (5,6) (2,4-12,4)	
Niepowodzenie parazytologiczne	6/173 (3,5) (1,6-7,4)	1/83 (1,2) (0,2-6,5)	5/90 (5,6) (2,4-12,4)	

Wynik ponownego leczenia VL

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.

Wnioski autorów:

Określono początkową skuteczność schematu skojarzonego LAm-B i miltefozyna w leczeniu VL u pacjentów z koinfekcją HIV w Etiopii. Początkowe wskaźniki niepowodzeń parazytologicznych były bardzo niskie w przypadku terapii skojarzonej LAm-B i miltefozyna w porównaniu z początkowymi wskaźnikami niepowodzeń parazytologicznych w przypadku stosowania obu leków w monoterapii. Dlatego schemat skojarzony obu leków wydaje się odpowiednią opcją leczenia VL u pacjentów z HIV. Odkrycia te wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Mahajan 2015

Łącznie 102 pacjentów z koinfekcją HIV-VL rozpoczęło leczenie skojarzoną terapią LAm-B i miltefozyna w okresie badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11 miesięcy po rozpoczęciu leczenia VL. Ponad połowa (57%) pacjentów przyznała, że w momencie rozpoznania VL była świadoma, że jest nosicielem wirusa HIV; u pozostałych zdiagnozowano HIV w tym samym czasie, co diagnoza VL.

Parametry kliniczne i laboratoryjne

Zakończenie leczenia wiązało się ze znacznym zmniejszeniem wielkości śledziony i wątroby w momencie wypisu ze szpitala; jednakże nie zaobserwowano znaczących zmian w poziomie hemoglobiny lub masie ciała po zakończeniu leczenia. Testy czynności nerek i wątroby przeprowadzono po zakończeniu leczenia u ograniczonej liczby pacjentów z podejrzeniem powikłań.

Czas przeżycia bez nawrotów

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.

Jeśli chodzi o ogólną odpowiedź na leczenie VL, szacowana skumulowana częstość występowania złych wyników po 6, 12 i 18 miesiącach wyniosła odpowiednio 13,9%, 18,4% i 27,2%. U jednego pacjenta rozpoznano zmiany w plamce sugerujące leiszmaniozę skóry post-kala-azar (ang. post-kala-azar dermal leishmaniasis, PKDL) 13 miesięcy po zakończeniu leczenia VL.

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%.

Wnioski autorów

W tym badaniu dot. leczenia pacjentów w Bihar (Indie), terapia skojarzona wydawała się być dobrze tolerowana, bezpieczna i skuteczna i może być rozważana jako opcja leczenia VL u pacjentów z koinfekcją HIV.

Marques 2008**Tabela 11. Charakterystyka pacjentów i postępowanie w VL [Marques 2008]**

Parametr	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2	Pacjent nr 3	Pacjent nr 4	Pacjent nr 5
Wiek	33	47	33	55	40
Płeć	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna	mężczyzna
IVDU	tak	nie	nie	nie	tak
Anty-HCV+	tak	nie	nie	nie	tak
Stadium CDC	C3	B3	C3	B3	C3
AIDS (stan definiujący)	PCP	-	Toxo.	-	TB
Komórki CD4+ T w diagnozie VL	4	42	75	84	12
Diagnoza HIV	1996	2003	2004	2005	2000
Diagnoza VL	2001	2003	2004	2005	2005
Początkowe leczenie antyleiszmanialne	GLU	L-AmB	L-AmB	L-AmB	L-AmB
HAART	tak	tak	tak	tak	tak
Nawroty VL	4	0	0	1	1
Leczenie nawrotów	L-AmB (n=3); MIL (n=1)	-	-	MIL	MIL
Leki w ramach profilaktyki wtórnej	I linia L-AmB; II linia MIL	I linia L-AmB; II linia MIL	I linia L-AmB; II linia MIL	MIL	MIL

CDC – Centrum Kontroli Chorób (ang. Center for Disease Control); GLU – glutamina (ang. glutamine); IVDU – osoba przyjmująca narkotyki dożylnie (ang. intravenous drug user); L-AmB – liposomalna amfoterycyna B; MIL – miltefozyna; PCP – zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*; TB – gruźlica (ang. tuberculosis); Toxo. – toksoplazmowa (ang. toxoplasmosis).

Miltefozyna stosowana była od 2003 roku jako leczenie nawrotu choroby u 3 pacjentów i jako profilaktyka wtórna u wszystkich 5 pacjentów. Miltefozyna była jedyną skuteczną terapią antyleiszmanialną w przypadku pacjenta nr 1. Liposomalna amfoterycyna B została wybrana w pierwszej linii leczenia VL u większości pacjentów.

Tabela 12. Profilaktyka wtórna VL z zastosowaniem miltefozyny (Marques 2008)

Parametr	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2	Pacjent nr 3	Pacjent nr 4	Pacjent nr 5
Długość SP z MIL (miesiące)	24	14	12	12	7
Liczba komórek CD4 T na początku stosowania MIL	77	147	92	55	65
Miano wirusa HIV na początku stosowania MIL (kopie/ml)	142	469	12000	>100000	155
Liczba komórek CD4 T w momencie przerwania MIL	500	285	390	270	110
Miano wirusa HIV w momencie przerwania MIL	<50	<50	3590	<40	63
Nawroty od czasu przerwania MIL	nie	nie	Nie	-	-
Okres obserwacji od czasu przerwania MIL (miesiące)	28	25	8	MIL	-
Wynik	-	-	Zgon	Przerwane leczenie	Utracony z obserwacji

MIL – miltefozyna; SP – profilaktyka wtórna.

Miltefozyna została przerwana u wszystkich pacjentów, jednak u 1 pacjenta (pacjent nr 5) przyczyną przerwania leczenia była utrata możliwości obserwacji. Wtórna profilaktykę miltefozyną zakończono u pacjenta nr 4. Mediana czasu stosowania miltefozyny jako profilaktyki wtórnej wynosiła 13,8 miesiąca. Trzech pacjentów (pacjenci nr 1-3) stosowało wcześniej liposomalną amfoterycynę B w ramach profilaktyki przez 7,7 miesiąca (mediana, zakres 4-12 miesiąca). Profilaktykę zmieniono z liposomalnej amfoterycyny B 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. Jednakże 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).

Wnioski autorów

Biorąc pod uwagę zalety stosowania miltefozyny (wskazując jednocześnie ograniczenia wynikające z typu przeprowadzonego badania) autorzy wnioskują, że miltefozyna powinna być rozważana jako opcja terapeutyczna w przypadku profilaktyki wtórnej VL. Miltefozyna w porównaniu z liposomalną amfoterycyną B charakteryzuje się korzystniejszą drogą podania i niższymi kosztami. Pomimo niezbyt licznej grupy badawczej miltefozynę określono jako skuteczną i dobrze tolerowaną. Zaobserwowano jednak wiele nawrotów VL, co spowodowało wydłużenie cyklu leczenia pacjentów miltefozyną.

Troya 2008

Tabela 13. Charakterystyka leczenia (Troya 2009)

Parametr	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2	Pacjent nr 3	Pacjent nr 4
Diagnoza	2000	2001	1998	2000
Początkowe leczenie	GLU	GLU	AB	Pro GLU; GLU
Nawroty	5	4	3	7
Stosowane leki	AB; ABL	GLU; ABL	GLU	GLU; ABL
Miltefozyna (data)	2002	2003	2003	2004; Pro ABL*
Początkowa odpowiedź	tak	tak	tak	tak
Nowe nawroty	tak (4 W)	tak (6 W)	tak (9 W)	nie
Eradykacja pasożytów	nie	nie	nie	nie

AB – amfoterycyna B; ABL – liposomalna amfoterycyna B; GLU – glukantym (ang. glucantime); Pro – profilaktyka wtórna; W – tygodnie.

* Pacjent leczony przez 12 miesięcy.

W momencie rozpoznania VL wszyscy pacjenci mieli pełnoobjawowe AIDS z medianą liczby limfocytów CD4 wynoszącą 69,25 komórek/ml i stadium C (klasyfikacja CDC). Średni czas trwania VL wynosił 6,25 lat (zakres 5-8 lat). Objawami klinicznymi w momencie rozpoznania były: gorączka (4 pacjentów), hepatomegalia (3 pacjentów), splenomegalia (4 pacjentów) i powiększone węzły chłonne (4 pacjentów). Wszyscy pacjenci przed zastosowaniem miltefozyny byli leczeni co najmniej 2 lekami antyleiszmanialnymi, w tym amfoterycyną B i antymonami. 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.

Wnioski autorów

W przeciwieństwie do pozostałych leków antymonowych działanie antyleiszmanialne miltefozyny jest zachowane w modelach eksperymentalnych z niedoborem odporności, co sugeruje, że powinna być stosowana zarówno w leczeniu doraźnym jak i podtrzymującym pacjentów z VL zakażonych wirusem HIV. W przeprowadzonym badaniu, pomimo początkowej odpowiedzi, u 3 z 4 pacjentów leczonych miltefozyną odpowiedź długoterminowa nie powiodła się (na co wpływ mogła mieć ciężka immunosupresja). Długotrwałe stosowanie miltefozyny może zapobiegać pełnoobjawowej VL jak w przypadku 1 pacjenta opisanego w badaniu. Jednakże eradykacja pasożytów za pomocą monoterapii miltefozyną u pacjentów z AIDS stosujących immunosupresję wydaje się być nieosiągalna. Autorzy wskazują możliwość skojarzenia miltefozyny z innymi antyleiszmanialnymi lekami w celu poprawy skuteczności.

Sindermann 2004

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie miltefozyną u pacjentów z VL zakażonych wirusem HIV (Sindermann 2004)

Przebieg leczenia (wynik)	Liczba pacjentów (%)	Czas trwania leczenia (dni)		Czas trwania przerwy od ostatniego cyklu (dni)	
		Średnia ± SD	Mediana (zakres)	Średnia ± SD	Mediana (zakres)
Pierwszy cykl					
Wszyscy	39	55 ± 114	30 (4-732)	-	-
Początkowe wyleczenie	16 (41%)	-	-	-	-
Początkowa poprawa	9 (23%)	-	-	-	-
Niepowodzenie	9 (23%)	-	-	-	-
Drugi cykl^a					
Wszyscy	22	48 ± 52	31 (1-211)	161 ± 188	127 (1-813) ^b
Początkowe wyleczenie	9 (41%)	-	-	-	-
Początkowa poprawa	6 (27%)	-	-	-	-
Niepowodzenie	1 (5%)	-	-	-	-
Trzeci cykl^c					
Wszyscy	9	52 ± 42	30 (10-132)	139 ± 92	150 (13-260)
Początkowe wyleczenie	3 (33%)	-	-	-	-
Początkowa poprawa	2 (22%)	-	-	-	-
Niepowodzenie	2 (22%)	-	-	-	-
Czwarty cykl^d					
Wszyscy	4	39 ± 30	32 (10-81)	107 ± 54	115 (34-163)
Początkowe wyleczenie	1 (25%)	-	-	-	-
Początkowa poprawa	1 (25%)	-	-	-	-
Niepowodzenie	0	-	-	-	-

W ostatniej dostępnej dokumentacji badania leczenie trwało u 6 pacjentów w pierwszym cyklu, u 3 pacjentów w drugim cyklu oraz u 1 pacjenta w trzecim cyklu. Odnotowano brak lub oczekiwanie na dane dotyczące wyników kilku cykli leczenia.

a) Wyniki poprzedniego cyklu terapii były następujące: 13 pacjentów z początkowym wyleczeniem, 5 pacjentów z początkową poprawą, 2 pacjentów z niepowodzeniem oraz 2 pacjentów, u których ocena nie była możliwa. U 4 pacjentów zastosowano leczenie podtrzymujące lub zapobiegające nawrotom.

b) Interwał jednodniowy odnosi się do pacjenta, który rozpoczął leczenie podtrzymujące (z informacją o kontynuacji) natychmiast po wyleczeniu klinicznym w pierwszym cyklu.

c) Wyniki poprzedniego cyklu terapii były następujące: 5 pacjentów z początkowym wyleczeniem oraz 4 pacjentów z początkową poprawą. U 1 pacjenta zastosowano leczenie podtrzymujące lub zapobiegające nawrotom.

d) Wyniki poprzedniego cyklu terapii były następujące: 2 pacjentów z początkowym wyleczeniem oraz 2 pacjentów z początkową poprawą. U 1 pacjenta zastosowano leczenie podtrzymujące lub zapobiegające nawrotom.

W powyższej tabeli podsumowano dane dotyczące czasu trwania leczenia i odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami u ponownie leczonych pacjentów. 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

1 pacjenta). 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.

Wnioski autorów

Ze względu na brak alternatywnych metod leczenia kilku pacjentów z poprawą parazytologiczną i kliniczną po leczeniu krótkoterminowym zostało przełączonych na terapię długoterminową w celu utrzymania początkowej odpowiedzi. Obserwacja początkowego wyleczenia parazytologicznego u 41% pacjentów i u 23% pacjentów, którzy uzyskali poprawę zarówno parazytologiczną jak i kliniczną jest zachęcająca, pomimo występujących nawrotów zgłaszanych również w przypadku wszystkich innych leków stosowanych u pacjentów zakażonych HIV. Ponadto, podobny wskaźnik aktywności terapeutycznej uzyskano u pacjentów, którzy byli ponownie leczeni dodatkowymi cyklami miltefozyny. Schemat dawkowania miltefozyny nie był zależny od statusu HIV, jednak waga pacjentów zakażonych wirusem HIV biorących udział w badaniu była wyższa o 15-20 kg. Wnioskuje się zatem, że pacjenci zakażeni HIV o większej masie ciała mogli osiągnąć większą korzyść terapeutyczną przy zwiększeniu dawki stosowanej miltefozyny.

7.2.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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. Zdarzenia niepożądane i działania niepożądane były w większości łagodne, a 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. Wszystkie działania niepożądane uznano za oczekiwane zgodnie z dokumentacją referencyjną leku. W okresie monitorowania bezpieczeństwa zgłoszono 14 ciężkich AE (SAE) (9 w monoterapii i 5 w terapii skojarzonej), w tym 4 zgony (wszystkie z wyjątkiem 1 w grupie monoterapii). Żadnego SAE nie uznano za związane z badanymi lekami, podczas gdy SAE u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego były związane z współistniejącą gruźlicą.

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. AEs i ADRs były w większości łagodne (monoterapia 58%, skojarzenie 56%) lub umiarkowane (monoterapia 16%, skojarzenie 38%). 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. Dwa zdarzenia hipokaliemii (po jednym na ramię) miały nasilenie ciężkie zgodnie z kryteriami CTCAE (od 2,5 do 3 mmol/l) i wymagały suplementacji. Wszystkie działania niepożądane uznano za oczekiwane zgodnie z dokumentacją referencyjną dla każdego.

Podczas leczenia zgłoszono 10 SAEs (2 przypadki w ramieniu monoterapii i 8 przypadków w ramieniu skojarzenia), w tym cztery zgony, głównie z powodu zdarzeń zakaźnych (posocznica, zespół hiperinfekcji węgorzczyca, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych/zapalenie mózgu spowodowane zatruciem osoczem lub gruźlicą). Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia trzustki/niewydolności nerek związanej z doraźnym leczeniem stiboglukonianem sodu i paromomycyną wraz z lekami antyretrowirusowymi, połączeniem znanym jako toksyczne u pacjentów z koinfekcją HIV-VL.

Ritmeijer 2006

Działania niepożądane

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]). Inne czynniki ryzyka zgonu (wiek, wskaźnik masy ciała, poziom hemoglobiny, biegunka i niezdolność samodzielniego chodzenia) były współzależne. Po okresie 6 miesięcy od zakończenia badania u 15 pacjentów (2,8%) odnotowano zgon od czasu wypisu ze szpitala.

Zdarzenia współistniejące

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, $p=0,037$). Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów u pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z pacjentami niezakażonymi HIV była 2,85 razy wyższa ($p<0,0001$), a czas trwania wymiotów był dłuższy (średni czas trwania u pacjentów z HIV 3,5 dnia vs 2,5 dnia u pacjentów niezakażonych; $p=0,013$).

Częstość występowania i czas trwania biegunki były podobne w obu leczonych grupach, jednak biegunka była częstsza wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV (OR=2,14; $p=0,015$). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania krwawienia (64/290 pacjentów w grupie miltefozyny vs 64/290 pacjentów w grupie SSG, $p=1,00$) lub zapalenia płuc (79/290 pacjentów w grupie miltefozyny vs 95/290 w grupie SSG; $p=0,17$) pomiędzy grupą przyjmującą miltefozynę i SSG, ani w zależności od statusu HIV. Jeden pacjent przerwał leczenie miltefozyną (w 21 dniu) z powodu swędzącej wysypki (pacjent ten został utracony z obserwacji). Odpowiedź kliniczna, na co wskazuje regresja wielkości śledziona (w grupie miltefozyny $2,9 \pm 3,1$ cm vs $2,9 \pm 3,7$ cm w grupie SSG; $p=0,99$) i wzrost poziomu hemoglobiny (w grupie miltefozyny $0,7 \pm 2,2$ g/dL vs $0,7 \pm 2,3$ g/dL; $p=0,66$), była podobna w obu grupach leczenia, jednak przyrost masy ciała był znacznie niższy w grupie miltefozyny (miltefozyna $0,13 \pm 2,8$ kg vs SSG $1,64 \pm 3,1$ kg; $p<0,0001$).

Wnioski autorów

Wielu pacjentów włączonych do badania było ciężko chorych, z objawami takimi jak powiększona śledziona, niedokrwistość, niedożywienie, niezdolność samodzielnego chodzenia i koinfekcja HIV. Zgon, biegunka, krwawienie, wymioty i zapalenie płuc często komplikowały ich przebieg kliniczny. Ustalono, że miltefozyna jest równoważna z SSG w leczeniu VL u pacjentów niezakażonych HIV i jest prawdopodobnie bezpieczniejsza w leczeniu VL u pacjentów współzakażonych HIV. VL jest obecnie często nieuleczalną chorobą u pacjentów zakażonych HIV, przy czym większość pacjentów doświadcza nawrotu choroby. Zatem profil bezpieczeństwa miltefozyny sprawia, że jest ona preferowana w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Przeprowadzone badanie potwierdza dobrą, uprzednio stwierdzoną tolerancję miltefozyny (badania przeprowadzone w Indiach), z występującymi często objawami żołądkowo-jelitowymi, które nie były długotrwałe i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Abongomera 2018

Brak wyników z zakresu bezpieczeństwa.

Wyniki badania Mahajan 2015

Zdarzenia niepożądane

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.

Zgony

Dwóch pacjentów zmarło po skierowaniu do pobliskich ośrodków specjalistycznych z powodu powikłań związanych z HIV przed zakończeniem leczenia; Jeden zmarł z powodu sepsy wtórnej do dużego ropnia moszny, podczas gdy drugi zmarł z powodu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. 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.

Wnioski autorów

Autorzy wskazują, iż istotnym zagadnieniem, które należy ocenić jest teratogenność miltefozyny, która uniemożliwia jej stosowanie u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym.

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.

Wnioski autorów

Uznano, że miltefozyna była dobrze tolerowana u wszystkich pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane ni wystąpiły.

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 tj. krwawe wymioty (ang. hematemesis) spowodowane żylakiem przełyku, sepsę wewnątrzbrzuszną z powodu niedoboru odporności oraz zgon z powodu wstrząsu septycznego po niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą liposomalnej amfoterycyny B i leczeniem przeciwbakteryjnym. Zgłoszone w badaniu poważne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie nie były związane ze stosowaniem miltefozyny.

Wnioski autorów

Spektrum działań niepożądanych u pacjentów zakażonych HIV, na które składają się głównie te ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, nudności, biegunka i anoreksja) były podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z prawidłową odpornością. Zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane jako pojedyncze obserwacje i bez grupowania wskazującego na konkretny narząd docelowy, były prawdopodobnie związane z koinfekcją HIV. Nie odnotowano działań niepożądanych ograniczających dawkę oraz wskazujących na interakcję miltefozyny z terapią przeciwwirusową, nawet podczas wydłużonych okresów leczenia podtrzymującego.

7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki badania rejestracyjnego przedstawione przez FDA w HPI Impavido:

- Cel i metodyka: randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie w celu oceny wpływu stosowania produktu IMPAVIDO (miltefozyna) w leczeniu leiszmaniozy trzewnej w Indiach (Bihar – obszar, w którym *L. donovani* jest znanym epidemiologicznie gatunkiem najczęściej zakażającym).
- Kryteria włączenia: pacjenci w wieku ≥ 12 lat z objawami klinicznymi leiszmaniozy trzewnej (gorączka, powiększenie śledziony i cytopenia) potwierdzonymi obecnością amastigotów *Leishmania* w aspiratach śledziony lub szpiku kostnego.
- Kryteria wyłączenia: liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$, liczba białych krwinek $<1 \times 10^9/l$, hemoglobina <6 g/100 ml, aminotransferaza asparaginowa (AspAT) lub aminotransferaza alaninowa (AIAT) ≥ 3 razy powyżej górnej granicy normy, bilirubina ≥ 2 razy powyżej górnej granicy normalnego zakresu, kreatynina w surowicy lub azot mocznika (BUN) $>1,5$ razy powyżej górnej granicy normalnego zakresu, czas protrombinowy >5 sekund powyżej normy oraz wszelkie nieskompensowane lub niekontrolowane stany, w tym zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Kobiety w wieku rozrodczym były zobowiązane do stosowania skutecznej antykoncepcji przez cały czas trwania terapii i 2 miesiące po zakończeniu terapii.
- Interwencje: uczestnicy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania doustnej miltefozyny (n=299) lub dożylnego dezoksycholanu amfoterycyny B (n=99) w stosunku 3:1. Pacjenci o masie ciała ≥ 25 kg otrzymywali kapsułkę miltefozyny 50 mg z posiłkami dwa razy dziennie. Pacjenci o masie ciała < 25 kg otrzymywali kapsułkę miltefozyny 50 mg z posiłkami raz dziennie rano. Masa ciała wahała się od 15 do 67 kg (średnia waga 38,6 kg), a BMI od 8,2 do 24 (średnia 16,1). Żaden pacjent nie ważył więcej niż 70 kg. Amfoterycynę B podawano dożylnie przez 6 godzin z rzędu w dawce 1 mg/kg co drugi dzień w 15 dawkach. Pacjenci byli hospitalizowani na czas trwania terapii.
- Punkty końcowe: ostateczne wyleczenie zdefiniowano jako wyleczenie wstępne pod koniec terapii (oceniane za pomocą powtórnej aspiracji śledziony lub szpiku kostnego) oraz brak oznak i objawów leiszmaniozy trzewnej po 6 miesiącach obserwacji. Pacjenci ze wstępnym wyleczeniem parazytologicznym byli obserwowani przez 6 miesięcy; pacjenci bez objawów klinicznych leiszmaniozy trzewnej byli oceniani za pomocą powtórnej aspiracji śledziony lub szpiku kostnego w celu określenia ostatecznego wyleczenia.
- Wyniki: Wyleczenie wstępne osiągnięto u 98% pacjentów w każdym ramieniu leczenia. Po 6 miesiącach od terapii 88 (29,5%) pacjentów z ramienia miltefozyny i 12 (12,1%) pacjentów z ramienia amfoterycyny B nadal wykazywało objawy sugerujące leiszmaniozę trzewną, jednak spośród tych pacjentów 73 osób wykazywało oznaki lub objawy leiszmaniozy trzewnej, które ostatecznie zostały przypisane alternatywnej diagnozie. Pozostałych 27 pacjentów, wszyscy w ramieniu miltefozyny, przeszli ocenę z aspiracją śledziony lub szpiku kostnego, a 9 (3,0%) było pozytywnych w kierunku amastigotów *Leishmania*, co wskazuje na nawrót choroby. Ostateczne wskaźniki wyleczeń dla miltefozyny i amfoterycyny B wyniosły odpowiednio 94% i 97%.

7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Impavido

Produkt leczniczy Impavido został umieszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) w bazie leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (ang. European Economic Area, EEA). Na podstawie powyższego zbioru danych Impavido jest dopuszczony do obrotu w Niemczech (podmiot odpowiedzialny: Paesel + Lorei GmbH & Co. KG). Podstawowym celem upublicznienia tych informacji jest dostarczenie pełnej listy wszystkich leków dopuszczonych do obrotu w EEA wraz z danymi kontaktowymi posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na potrzeby zapytań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Podsumowanie charakterystyki produktu leczniczego Impavido dostępne na oficjalnej stronie podmiotu odpowiedzialnego Paesel + Lorei GmbH & Co.¹:

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Istniejące wcześniej poważne uszkodzenia wątroby lub nerek.
- Zespół Sjögrena-Larssona.
- Ciąża.
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po leczeniu.

Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania:

U pacjentów z obniżoną odpornością Impavido można stosować wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia, ponieważ dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu Impavido u takich pacjentów. U 39 pacjentów z HIV o średniej masie ciała 59 kg (zakres 43 – 99 kg) Impavido stosowano w dawce 100 mg na dobę w leczeniu koinfekcji leiszmaniozy, która była nawracająca po terapii lekowej lub oporna na leczenie. Po średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 55 dni (mediana: 30 dni, zakres 4-732 dni) odpowiedź na leczenie wystąpiła u 25 pacjentów (65%); spośród nich 16 pacjentów (43%) wykazało negatywny wynik badania parazytologicznego. 22 pacjentów otrzymało co najmniej jeden kolejny cykl leczenia z podobnym odsetkiem odpowiedzi i tolerancją.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Zmiany oczne, takie jak zapalenie rogówki, są dobrze znanymi objawami leiszmaniozy. Jednak w kilku opisach przypadków, szczególnie w leczeniu leiszmaniozy skórnej post-kala-azar (PKDL), po kilku tygodniach stosowania miltefozyny wystąpiły powikłania oczne. W większości tych przypadków miltefozyna była podawana dłużej niż zalecany czas leczenia wynoszący 28 dni. W opublikowanych opisach przypadków pacjenci, u których wystąpiły powikłania oczne po podaniu miltefozyny i którzy w związku z tym byli leczeni miejscowymi glikokortykosteroidami, wykazywali poprawę objawów. Jeśli wystąpią powikłania oczne i nie można wykluczyć związku z miltefozyną, należy natychmiast przerwać podawanie miltefozyny i, jeśli to konieczne, rozpocząć alternatywne leczenie leiszmaniozy. Ponieważ miltefozyna ma bardzo długi okres półtrwania, możliwe jest, że zmiany oczne nie zagoją się bez leczenia, nawet po odstawieniu miltefozyny. Dlatego w takich przypadkach należy skonsultować się z okulistą, aby uniknąć możliwego trwałego uszkodzenia.

Wymioty i biegunka są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi terapii lekiem Impavido i mogą osłabiać skuteczność doustnej antykoncepcji; w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie alternatywne metody antykoncepcji. Pacjentce należy zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w celu wykonania testów ciąży, gdy tylko pojawi się jakiegokolwiek podejrzenie ciąży; jeśli wynik testu jest pozytywny, lekarz i pacjentka muszą omówić zagrożenia związane z tą ciążą.

Działania niepożądane:

Możliwe działania niepożądane leczenia produktem Impavido to wymioty i biegunka. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku przedłużonego utrzymywania się tych objawów należy zapewnić odpowiednią podaż płynów, aby uniknąć odwodnienia, a w konsekwencji ryzyka upośledzenia czynności nerek.

Leczenie produktem Impavido może prowadzić do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy i enzymów wątrobowych. Czynność wątroby i nerek należy kontrolować w odstępach tygodniowych. U pacjentów z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w czynności nerek należy kontynuować monitorowanie do czasu normalizacji.

Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanych i przemijające lub odwracalne pod koniec leczenia, dlatego nie wymagają przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Impavido, przeprowadzono przeszukanie dnia 25.08.2022 r. na następujących stronach internetowych organizacji: URPL, EMA, FDA, i WHO.

¹ Summary of Product Characteristics, Impavido, Paesel + Lorei GmbH & Co. Kg, ostatnia aktualizacja grudzień 2020: <https://paesel-lorei.de/en/impavido-10mg-50mg-capsules-miltefosine/> [dostęp: 16.08.2022 r]

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

Najważniejsze informacje o leku Impavido (HPI, ang. Highlights of Prescribing Information), dokument Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration)²:

Przeciwwskazania:

- Ciąża.
- Zespół Sjögrena-Larssona.
- Nadwrażliwość na miltefozynę lub którąkolwiek z jej substancji pomocniczych.

Ostrzeżenia:

Toksyczność zarodkowo-płodowa: Nie stosować u kobiet w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy z moczu lub surowicy. Doradzać stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym podczas terapii i przez 5 miesięcy po terapii.

Karmiące matki: Przerwać przyjmowanie leku lub karmienie piersią w zależności od znaczenia leku dla matki. Unikać karmienia piersią przez 5 miesięcy po terapii IMPAVIDO.

Efekty reprodukcyjne: Poinformować pacjentów o toksycznym wpływie na reprodukcję w badaniach na zwierzętach oraz o tym, że potencjalny wpływ na płodność u człowieka nie został odpowiednio oceniony.

Wpływ na nerki: Monitorować stężenie kreatyniny w surowicy podczas terapii i przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii.

Wpływ na wątrobę: Monitorować transaminazy i bilirubinę podczas terapii.

Efekty żołądkowo-jelitowe: Zachęcać do przyjmowania płynów w przypadku wystąpienia wymiotów i/lub biegunki.

Trombocytopenia: Monitorować liczbę płytek krwi podczas leczenia leiszmaniozy trzewnej

Wchłanianie doustnych środków antykoncepcyjnych: Doradzić stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji w przypadku wystąpienia wymiotów i/lub biegunki.

Zespół Stevensa-Johnsona: Przerwać IMPAVIDO jeśli podczas leczenia wystąpi złuszcząca lub pęcherzowa wysypka.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów obejmują nudności, wymioty, biegunkę, ból głowy, zmniejszony apetyt, zawroty głowy, ból brzucha, świąd, senność, podwyższony poziom aminotransferaz i kreatyniny.

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRs) u osób stosujących maraliksibat odnalezione w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADRs, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym najczęściej wymioty – 195, mdłości – 79 i biegunka – 35), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (w tym najczęściej nieskuteczność leku – 18, gorączka – 14, astenia – 10 i skuteczność leku w przypadku niezatwierdzonych wskazań – 10) oraz zaburzenia oczu (w tym najczęściej przekrwienie oka – 20, ślepotą – 15 i ból oka – 15).

Tabela 15. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących miltefozynę [VigiAccess]

Rodzaj ADRs	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess [dostęp: 25.08.2022 r.]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	277
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	99
Zaburzenia oczu	70
Badania diagnostyczne	51
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	43

² Highlights of Prescribing Information Impavido, FDA, Zrewidowany: 03/2014: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf [dostęp: 16.08.2022 r];

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	28
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	26
Zaburzenia układu nerwowego	26
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	26
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	24
Procedury medyczne i chirurgiczne	20
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	17
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	14
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia układu odpornościowego	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia kardiologiczne	2
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Łącznie	755

Źródło: VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 25.08.2022 r.]

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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 na dzień 01.09.2022 r., żaden lek jest nie jest refundowany w zakresie ocenianego wskazania.

Na podstawie uzyskanego zakresu danych NFZ udostępnionych Agencji liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B55.0 i współistniejącym z zakresu B20-B24 wyniosła 1. Stosując jako analizę wrażliwości sytuację odwrotną (pacjenci z rozpoznaniem głównym ICD-10 z zakresu: B20-B24 i współistniejącym B55.0) również 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania. Po przeanalizowaniu kodów będących identyfikatorami pacjenta (id_osoby), 2 pacjentów zidentyfikowanych powyżej w dwóch wariantach zaszeregowania wg. kodów ICD-10 są tym samym pacjentem. Podsumowując, na podstawie uzyskanych danych NFZ, 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania zgodnie z populacją pacjentów określoną w niniejszym raporcie.

Koszt leczenia szpitalnego opisanego wyżej pacjenta (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2 „Liczebność populacji”) wyniósł łącznie 134,6 tys. PLN (wartość sprawozdana) oraz 145,4 tys. PLN (wartość rozliczona) w okresie luty-grudzień 2021 r.

W zleceniu MZ wyszczególniono także, że do tej pory brak jest pacjentów z leiszmaniozą trzewną w przebiegu HIV, dla których sprowadzono by w ramach importu docelowego oceniany produkt leczniczy lub inne produktu lecznicze w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie w zleceniu MZ dodatkowo wskazano, że u pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie, w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B (trzeci cykl terapii bez efektu terapeutycznego) oraz pentamidynę w ramach profilaktyki nawrotu leiszmaniozy.

W związku z dodatkową informacją przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem o dotychczasowym przebiegu leczenia pacjenta, którego dotyczy zlecenie, w toku prac nad niniejszym opracowaniem wystosowano pismo do MZ z prośbą o przekazanie danych odnośnie liczebności populacji pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: B55.0. i B24, dla których sprowadzono z zagranicy w ramach importu docelowego produkty lecznicze wraz z nazwą, liczbą sprowadzonych opakowań, ceną, krajem pochodzenia i datą importu. W odpowiedzi na pismo Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że do tej pory nie wydano żadnych zgód na sprowadzanie z zagranicy innych produktów leczniczych mogących mieć zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu. Dodatkowo, wskazano, że w dniu 30 września 2021 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie z zagranicy 50 kapsułek ocenianego produktu leczniczego (Impavido, miltefozyna, kapsułki 50 mg) do stosowania w terapii leiszmaniozy trzewnej, jednak wydana zgoda dotyczyła podmiotu szpitalnego, a samo zapotrzebowanie dotyczyło sprowadzenia z zagranicy w/w leku na potrzeby doraźne szpitala (a więc bez udostępnienia danych pacjentów).

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Eksperti w swoich opiniach podkreślili, że w Polsce występują pojedyncze przypadki leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV. Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz oraz dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik oszacowały, że obecnie w Polsce występuje 1 przypadek leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV, który był prezentowany na konferencji PTN AIDS w 2021 r. Na podstawie uzyskanych danych NFZ również 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania zgodnie z populacją pacjentów określoną w niniejszym raporcie, u którego rozliczono świadczenia w okresie luty-grudzień 2021 r. Powyższe dane epidemiologiczne od ekspertów oraz z bazy NFZ, mogą dotyczyć pacjenta, dla którego w ramach przedmiotowego zlecenia wystosowano wniosek o sprowadzenie ocenianej technologii medycznej w ramach importu docelowego. Analizując odpowiedzi ekspertów dotyczące liczby nowych zachorowań w ciągu roku, nie przewiduje się istotnego wzrostu liczby chorych. Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska podkreśliła, że istnieją lata, gdy nie stwierdza się żadnego nowego przypadku leiszmaniozy trzewnej u pacjentów z HIV.

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.

Do obliczeń przyjęto dawkowanie miltefozyny zalecane w wytycznych klinicznych oraz przedstawione w dokumentach HPI FDA i SPCh dla leku dostępnego w Niemczech, odpowiednio:

- jedna kapsułka 50 mg dwa razy dziennie (HPI FDA: dla pacjentów od 30 do 44 kg; SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: dla pacjentów 40 kg i powyżej);
- jedna kapsułka 50 mg trzy razy dziennie (HPI FDA: dla pacjentów ≥ 45 kg; SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: dla pacjentów > 67 kg).

W oszacowaniach uwzględniono także różne długości terapii lekiem Impavido (miltefozyna) przedstawione w dokumentach HPI FDA oraz SPCh dla leku dostępnego w Niemczech, odpowiednio:

- 28 dni (HPI FDA: stała liczba dni terapii niezależnie od wagi pacjenta);
- 55 dni (SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: średni czas trwania leczenia podany dla badania, w którym podawano miltefozynę u pacjentów z VL z koinfekcją HV);
- Dodatkowo przedstawiono dzienny koszt terapii.

Koszt za opakowanie wnioskowanej technologii medycznej przyjęto na podstawie źródła podanego w zleceniu MZ. Szacunkowa cena apteczna (odpowiadająca cenie detalicznej w ramach kategorii cenowych w Polsce) produktu leczniczego Impavido, miltefozyna, kapsułki do stosowania doustnego, 50 mg, podana na stronie Drugs.com³ wynosi: 17 541,95 USD za opak. 28 kapsułek.

Szacunkowe koszty terapii produktem Impavido na podstawie ceny za opakowanie leku dostępnej na stronie Drugs.com przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty stosowania wnioskowanej technologii [Drugs.com]

Impavido (kapsułki, 50 mg, opak. 28 kaps.)	Koszt [PLN]	
	1 opak.	1 mg substancji
	82 931*	59,24
	2 kaps. [dawka 100 mg]	3 kaps. [dawka 150 mg]
Dzienny koszt terapii 1 pacjenta	5 924	8 886
Koszt 28-dniowej terapii 1 pacjenta	165 872	248 808
Koszt 55-dniowej terapii 1 pacjenta	331 744	497 616

*na podstawie kursu walut NBP z dnia 05.09.2022 r.

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 kosztu za opakowanie 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].

Szacunkowe koszty terapii produktem Impavido na podstawie bazy EURIPID przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty stosowania wnioskowanej technologii [EURIPID]

Impavido (kapsułki, 50 mg, opak. 56 kaps.)	Koszt [PLN]	
	1 opak.	1 mg substancji
	[REDACTED]	[REDACTED]
	2 kaps. [dawka 100 mg]	3 kaps. [dawka 150 mg]
Dzienny koszt terapii 1 pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt 28-dniowej terapii 1 pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt 55-dniowej terapii 1 pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]

*na podstawie kursu walut NBP z dnia 05.09.2022 r.

³ <https://www.drugs.com/price-guide/impavido> [dostęp: 07.09.2022 r.]

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].

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 11.08.2022 r., znak PLD.45340.1948.2022.1.AK (data wpłynięcia do AOTMiT: 11.08.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Impavido (miltefozyna), kapsułki 50 mg, we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Wraz ze zleceniem MZ przekazano informacje dodatkowe na temat pacjenta, z których wynika, że u pacjenta, którego dotyczy niniejsze zlecenie, w toku terapii stosowano trzykrotne leczenie liposomalną amfoterycyną B (trzeci cykl terapii bez efektu terapeutycznego) oraz pentamidynę w ramach profilaktyki nawrotu leiszmaniozy.

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 *L. donovani* i *L. infantum*. Sporadycznie u osób zarażonych *L. mexicana* i *L. tropica* rozwija się leiszmanioza trzewna.

Zarażenie następuje poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Lutzomyia* i *Phlebotomus* lub wtarcie pierwotniaka w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową. Możliwe jest też zarażenie przez przetoczenie krwi lub przeszczepienie narządu od osoby zarażonej, zarażenie związane z dożylnym przyjmowaniem narkotyków z użyciem wspólnych igieł i/lub strzykawek oraz zarażenie wrodzone. Rezerwuarem pasożytów są zwierzęta (m.in. psy, gryzonie, torbacze) i zarażeni ludzie.

Istnieje interakcja między zakażeniami VL i HIV. VL hamuje kompetencje immunologiczne pacjentów z HIV i powoduje wzrost obciążenia HIV. Zakażenie wirusem HIV zwiększa ryzyko rozwoju klinicznie manifestującej się VL; nawet infekcja, która była uśpiona od lat, może reaktywować się po immunosupresji. Zazwyczaj VL diagnozuje się, gdy liczba komórek CD4⁺ wynosi poniżej 200 komórek/mm³.

Przebieg kliniczny zarażenia *Leishmania spp.* zależy 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 HIV lub leczeniem immunosupresyjnym. U osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/μl objawy są bardziej nasilone i najczęstszą postacią leiszmaniozy jest postać trzewna.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe leiszmaniozy trzewnej to: gorączka (nieregularna, wysoka, czasem z 2 szczytami w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami), utrata masy ciała i wyniszczenie (wcześnie w przebiegu choroby i szybko postępuje), utrata łaknienia, powiększenie śledziony (z objawami hipersplenizmu) i wątroby, kaszel, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, obrzęki, powiększenie węzłów chłonnych oraz żółtaczką (rzadko).

Leiszmanioza trzewna zwykle rozwija się w sposób podostry z powolnym narastaniem niecharakterystycznych objawów takich jak zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała, splenomegalia, w ciągu tygodni lub miesięcy. Do rzadkości należy ostry początek choroby z gwałtowną progresją objawów.

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).

Rozpoznanie opiera się na identyfikacji czynnika etiologicznego: badania mikroskopowego narządów układu siateczkowo-śródbłonkowego (badanie aspiratu śledziony – czułość >95%; badanie szpiku lub wycinka wątroby – czułość 70–85%) barwionego metodą Giemsy w celu wykrycia amastigotów; badanie rozmazu krwi obwodowej charakteryzuje się małą czułością; badania molekularnego (PCR); hodowli z izolacją pasożyta oraz badania serologicznego (ELISA i immunofluorescencja).

W leczeniu przyczynowym u chorych zakażonych HIV z leiszmaniozą trzewną lekiem z wyboru jest: liposomalna amfoterycyna B stosowana pozajelitowo. Stosowane są także związki 5-wartościowego antymonu, tj. stiboglukonian sodu i antymonian megluminy ((i.v. lub i.m.) oraz miltefozyna (podanie doustne).

Wrażliwość *Leishmania spp.* na poszczególne leki różni się w zależności od regionu, największą skuteczność przy jednocześnie najlepszym profilu bezpieczeństwa ma liposomalna amfoterycyna B. Stosowano również paromomocynę, ale obecnie jest ona produkowana jedynie w nielicznych krajach (np. w Indiach). Większość ekspertów zaleca w krajach endemicznego występowania leiszmaniozy leczenie skojarzone w celu zapobiegania rozwojowi lekooporności oraz skrócenia czasu i zmniejszenia kosztów leczenia, nie ustalono jednak uniwersalnych schematów terapii wielolekowej.

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leiszmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4⁺ >200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3-ech 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.

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 zapewnia eliminację pasożyta z organizmu.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do raportu włączono siedem dokumentów, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV.

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, deoksychofan 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 dezoksychofan amfoterycyny B. Inne środki o działaniu przeciw VL obejmują, paromomocynę (UpToDate 2022), flukonazol i allopurynol (WHO 2017, ECDC 2022).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla produktu leczniczego Impavido (miltefozyna), u pacjenta którego dotyczy zlecenie, są technologie medyczne stosowane wg wytycznych w kolejnych liniach leczenia, tj. inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B, deoksychofan amfoterycyny B, związki 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy), a także technologie alternatywne wskazane dodatkowo przez ekspertów, tj. paromomocyna 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 substancja czynna wymieniana w wytycznych praktyki klinicznej nie jest objęta refundacją w zakresie ocenianego wskazania.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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 *stricto* zgodnych ze wskazaniem, którego dotyczy Zlecenie MZ.

Odnalezione dowody 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 po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia.

W związku z powyższym w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki pięciu odnalezionych przeglądów systematycznych, dot. leczenia miltefozyną pacjentów z VL, w których przedstawiono wyniki dot. leczenia pacjentów współzakażonych HIV (w raporcie skupiono się na zaprezentowaniu wyników leczenia miltefozyną pacjentów z koinfekcją HIV/VL). Przeglądy te dotyczą populacji szerszej niż wskazanie ze Zlecenia MZ (m.in. w zakresie linii leczenia, uprzednio stosowanych Singh-Phulgenda 2021; Fontoura 2018, Monge-Maillo 2015 Cota 2013 i Monge-Maillo 2013).

Dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania miltefozyny w niniejszym raporcie przedstawiono także wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV.

Należy mieć na uwadze, że uwzględnione dowody naukowe cechuje szereg ograniczeń w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- 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 miltefozynę w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B stosowano obok grupy przyjmującej liposomalną amfoterycynę 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).

Badania wtórne. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W przeglądzie Singh-Phulgenda 2021 (przeгляд systematyczny z metaanaliza dot. poważnych zdarzeń niepożądanych po leczeniu VL – ogółem włączano badania niezależnie od statusu HIV), 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 pracy Fontoura 2018 (przeгляд systematyczny dot. epidemiologicznych, klinicznych i laboratoryjnych aspektów VL u ludzi związanej z koinfekcją HIV) 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 (którym oceniono miltefozynę w leczeniu leiszmaniozy trzewnej i skórnej, przedstawiono charakterystykę leku i zalecenia dotyczące leczenia oparte na dowodach), wskazano, że w jednym z tych 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 (przeгляд systematyczny, w którym dokonano oceny skuteczności terapeutycznej i toksyczności związanej z terapią VL wśród osób zakażonych wirusem HIV) opisano jedno badanie oceniające odpowiedź na leczenie miltefozyną (badanie Ritmeijer 2006 – szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej).

Natomiast w pracy Monge-Maillo 2013 (przeгляд literatury dotyczący badań opublikowanych na temat leczenia VL i wskazanie zaleceń terapeutycznych według poziomu dowodów, gatunku *Leishmania* i geograficznego położenia zakażenia) przedstawiono analogiczne wyniki jak w przypadku pracy Monge-Maillo 2015.

Opisy przypadków

Odnalezione dowody najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania, w których przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną 4 pacjentów po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia.

W przedstawionych opisach przypadków wszyscy pacjenci charakteryzowali się nawrotową postacią VL. W publikacji Faucher 2016 po nieskutecznej terapii LAm-B stosowanej u 2 pacjentów odpowiednio jako leczenie początkowe jak i w przypadku dwukrotnego podania, przeprowadzono leczenie pentamidyną, a następnie miltefozyną skutkujące poprawą wyników klinicznych i parazytologicznych. W publikacjach Vassallo 2014 i Rybniker 2010 u pojedynczych pacjentów, którzy przeszli początkową terapię LAm-B oraz profilaktykę wtórną opartą na schematach pentamidyny lub pentamidyny w skojarzeniu z fukonazolem oraz miltefozyny odnotowywano początkowe wyleczenie kliniczne wraz z nawrotami parazytologicznymi. Jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności nerek pomimo leczenia przeciw pasożytniczego LAm-B.

Wyniki badań pierwotnych na podstawie, których wydano rekomendacje kliniczne dot. leczenia leishmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia HIV

Burza 2022

W grupie monoterapii (L-AmB) 85% (n = 64) (95%CI, 77–100%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, czyli przeżycie bez nawrotu po 6 miesiącach. W ramieniu terapii skojarzonej (L-AmB+miltefozyna) 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%).

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

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.

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

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 wynosił 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.

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

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.

Brak wyników z zakresu bezpieczeństwa.

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.

Jeśli chodzi o ogólną odpowiedź na leczenie VL, szacowana skumulowana częstość występowania złych wyników po 6, 12 i 18 miesiącach 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%.

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

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).

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

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.

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

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 1 pacjenta). 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.

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.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

Eksperti w swoich opiniach podkreślili, że w Polsce występują pojedyncze przypadki leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV. Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz oraz dr hab. n. med. Monika Bociąga-Jasik oszacowały, że obecnie w Polsce występuje 1 przypadek leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV, który był prezentowany na konferencji PTN AIDS w 2021 r. Na podstawie uzyskanych danych NFZ również 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania zgodnie z populacją pacjentów określoną w niniejszym raporcie.

Do obliczeń przyjęto dawkowanie miltefozyny zalecane w wytycznych klinicznych oraz przedstawione w dokumentach HPI FDA i SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: jedna kapsułka 50 mg dwa razy dziennie (HPI FDA: dla pacjentów od 30 do 44 kg; SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: dla pacjentów 40 kg i powyżej) lub jedna kapsułka 50 mg trzy razy dziennie (HPI FDA: dla pacjentów \geq 45 kg; SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: dla pacjentów $>$ 67 kg). W oszacowaniach uwzględniono także różne długości terapii lekiem Impavido (miltefozyna) przedstawione w dokumentach HPI FDA oraz SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: 28 dni (HPI FDA: stała liczba dni terapii niezależnie od wagi pacjenta) oraz 55 dni (SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: średni czas trwania leczenia podany dla badania, w którym podawano miltefozynę u pacjentów z VL z koinfekcją HV).

Koszt za opakowanie wnioskowanej technologii medycznej przyjęto na podstawie źródła podanego w zleceniu MZ. Szacunkowa cena apteczna (odpowiadająca cenie detalicznej w ramach kategorii cenowych w Polsce) produktu leczniczego Impavido, miltefozyna, kapsułki do stosowania doustnego, 50 mg, podana na stronie Drugs.com wynosi: 17 541,95 USD za opak. 28 kapsułek. Dodatkowo koszt za opakowanie produktu leczniczego Impavido pozyskano z bazy EURIPID.

Biorąc pod uwagę cenę leku przedstawioną w Zleceniu MZ [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. Natomiast 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.

Uwzględniając cenę leku pozyskaną z bazy EURIPID, 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]. Natomiast 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].

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Abongomera 2018	Abongomera C, Diro E, Pereira AL, et al, The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (AmBisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: A retrospective cohort study. PLOS Neglected Tropical Diseases, May 25, 2018, 1-19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799869/ [dostęp: 07.09.2022 r.]
Burza 2022	Burza, Sakib et al. "AmBisome monotherapy and combination AmBisome - miltefosine therapy for the treatment of visceral leishmaniasis in patients co-infected with HIV in India: a randomised open label, parallel arm, phase 3 trial." Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, ciac127. 11 Feb. 2022.
Cota 2013	Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. PLoS Negl Trop Dis. 2013 May 2;7(5):e2195. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642227/pdf/pntd.0002195.pdf [dostęp: 05.09.2022 r.]
Diro 2019	Diro E, Blesson S, Edwards T, et al, A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. PLOS Neglected Tropical Diseases, January 17, 2019, 1-19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653490/ [dostęp: 08.09.2022 r.]
Faucher 2016	Faucher J-F, Morquin D, Reynes J, et al, Serial use of pentamidine and miltefosine for treating Leishmania infantum-HIV coinfection. Parasitology International 65 (2016), 444–446. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576916302021?via%3Dihub [dostęp: 05.09.2022 r.]
Fontoura 2018	Graepf-Fontoura I, Soeiro Barbosa D, Paes AMA, Santos FS, Santos Neto M, Fontoura VM, Costa JML, Abreu-Silva AL. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. Parasitology. 2018 Dec;145(14):1801-1818.
Mahajan 2015	Mahajan R, Das P, Isaakidis P, et al, Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. Clinical Infectious Diseases 2015;61(8):1255–62. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26129756/ [dostęp: 07.09.2022 r.]
Margues 2008	Marques N, Sa R, Coelho F, et al, Miltefosine for visceral leishmaniasis relapse treatment and secondary prophylaxis in HIVinfected patients. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2008; 40:523-256.
Monge-Maillo 2013	Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. Drugs. 2013 Nov;73(17):1863-88. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837193/pdf/40265_2013_Article_133.pdf [dostęp: 05.09.2022 r.]
Monge-Maillo 2015	Monge-Maillo B, López-Vélez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. Clin Infect Dis. 2015 May 1;60(9):1398-404.
Ritmeijer 2006	Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al, Comparison of Miltefosine and Sodium St bogluconate for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population with High Prevalence of HIV Infection. Clinical Infectious Diseases 2006; 43:357-64.
Rybniker 2010	Rybniker J, Goede V, Mertens J, et al, Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure — a case report and brief review of the literature. International Journal of Infectious Diseases 14 (2010), 522–525. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197120900246X?via%3Dihub [dostęp: 05.09.2022 r.]
Sindermann 2004	Sindermann H, Engel KR, Fischer C, et al, Oral Miltefosine for Leishmaniasis in Immunocompromised Patients: Compassionate Use in 39 Patients with HIV Infection. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1520-3.
Singh-Phulgenda 2021	Singh-Phulgenda S, Dahal P, Ngu R, Maguire BJ, Hawryszkiewicz A, Rashan S, Brack M, Halleux CM, Alves F, Stepniewska K, Olliaro PL, Guerin PJ. Serious adverse events following treatment of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Mar 29;15(3):e0009302. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8031744/pdf/pntd.0009302.pdf [dostęp: 05.09.2022 r.]
Troya 2009	Troya J, Casquero A, Refoyo E, et al, Long term failure of miltefosine in the treatment of refractory visceral leishmaniasis in AIDS patients. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2009; 40:78-80.
Vassallo 2014	Vassallo M, Moranne O, Ambrosetti D, et al. Visceral leishmaniasis due to Leishmania infantum with renal involvement in HIV-infected patients. BMC Infectious Diseases 2014, 14:561. https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0561-9 [dostęp: 05.09.2022 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EACS 2021	European AIDS Clinical Society, Guidelines Version 11.o, October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.o_oct2021.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
ECDC 2022	Berriatua E, Jumakanova Z, Muñoz C, et al., Surveillance, prevention and control of leishmaniases in the European Union and its neighbouring countries, ECDC technical report June 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf [dostęp: 17.08.2022 r.]

IDSA/ASTMH 2016	Aronson N, L. Herwaldt B, Libman M, et al., Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). https://www.idsociety.org/practice-guideline/leishmaniasis/ [dostęp: 02.09.2022 r.]
MFS 2022	Médecins Sans Frontières. Clinical guidelines - Diagnosis and treatment manual. For curative programmes in hospitals and dispensaries Guidance for prescribing, August 2022. https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/CG/english/clinical-guidelines [dostęp: 17.08.2022 r.]
Panel OARAC 2022	Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 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, the HIV Medicine Association, and the Infectious Disease Society of America. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf [dostęp: 17.08.2022 r.]
PTN AIDS 2022	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2022. Wesołowska M, Knysz B, Szymczak A, pod red. Bociąga-Jas k M i inn.: Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV, Warszawa–Szczecin 2022: 229-230. http://www.ptnaids.pl/images/pliki/zalecenia_2022 [dostęp: 16.08.2022 r.]
UpToDate 2022	Bern C, et al., Visceral leishmaniasis: Treatment, UpToDate, Przegląd literatury aktualny do lipca 2022 r. Ostatnia aktualizacja tego tematu: 21 czerwca 2022 r. https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment#H13 [dostęp: 18.08.2022 r.]
WHO 2017	Gradoni L, López-Vélez R, Mokni M, Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region, World Health Organisation 2017. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/341970/MANUAL-ON-CASE-MANAGEMENT_FINAL_with-cover-and-ISBN.pdf [dostęp: 17.08.2022 r.]
WHO 2022	WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia, 7 June 202. https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294 [dostęp: 17.08.2022 r.]
Pozostałe publikacje	
Cholewiński 2017	Cholewiński M, Derda M, Klimberg A, i inn. Wektory przenoszące choroby pasożytnicze, bakteryjne i wirusowe człowieka. I. Muchówki (Diptera). Hygeia Public Health 2017, 52(2): 96-102. http://www.h-ph.pl/pdf/hyg-2017/hyg-2017-2-096.pdf [dostęp: 16.08.2022 r.]
HPI Impavido	Highlights of Prescribing Information Impavido, FDA, Zrewidowany: 03/2014: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf [dostęp: 16.08.2022 r.]
Medycyna Praktyczna	Podręcznik Interna: Choroby pierwotniakowe, Leiszmanioza – Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.5 [dostęp: 16.08.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. https://www.gov.pl/attachment/66fcf740-3aae-4b49-8f96-3612bc39f1bb [dostęp: 07.07.2022 r.]
Parfieniuk-Kowerda 2017	Parfieniuk-Kowerda, Leiszmanioza, w: Medycyna Praktyczna dla pacjentów, 2017. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zarazenia-pasozytnicze/161601.leiszmanioza [dostęp: 17.08.2022 r.]
SPCh Impavido	Summary of Product Characteristics, Impavido, Paesel + Lorei GmbH & Co. Kg, ostatnia aktualizacja grudzień 2020: https://paesel-lorei.de/en/impavido-10mg-50mg-capsules-miltefosine/ [dostęp: 16.08.2022 r.]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 18.08.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Leishmaniasis, Visceral[Mesh]	10786
#2	Leishmaniasis, Visceral[All Fields]	13613
#3	Visceral Leishmaniasis[All Fields]	13613
#4	Black Fever[All Fields]	14756
#5	Fever, Black[All Fields]	14756
#6	Kala-Azar[All Fields]	14145
#7	Kala Azar[All Fields]	14145
#8	kala-azar Leishmaniasis[All Fields]	11
#9	leishmaniasis visceralis[All Fields]	3
#10	post-kala-azar dermal leishmaniasis[All Fields]	561
#11	dum dum fever[All Fields]	13615
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	15290
#13	HIV[Mesh]	105649
#14	HIV[All Fields]	400137
#15	Human Immunodeficiency Virus[All Fields]	414113
#16	Human Immunodeficiency Viruses[All Fields]	401719
#17	Human T Cell Lymphotropic Virus Type III[All Fields]	400221
#18	Human T Cell Leukemia Virus Type III[All Fields]	400152
#19	LAV-HTLV-III[All Fields]	400459
#20	Lymphadenopathy Associated Virus[All Fields]	401111
#21	Lymphadenopathy-Associated Viruses[All Fields]	400215
#22	Human T Lymphotropic Virus Type III[All Fields]	400267
#23	AIDS Virus[All Fields]	407401
#24	AIDS Viruses[All Fields]	401444
#25	Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus[All Fields]	400997
#26	Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus[All Fields]	406509
#27	HTLV-III[All Fields]	401229
#28	lymphadenopathy associated retrovirus[All Fields]	4
#29	LAV (AIDS)[All Fields]	761
#30	immunodeficiency associated virus[All Fields]	43220
#31	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	425434
#32	#12 AND #31	1195
#33	"miltefosine"[Supplementary Concept]	1041
#34	miltefosine[All Fields]	1737
#35	"n-hexadecylphosphorylcholine"[All Fields]	5
#36	"HDPC"[All Fields]	138
#37	"hexadecylphosphocholine"[All Fields]	294
#38	"Miltex"[All Fields]	18

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#39	"Impavido"[All Fields]	20
#40	"D 18506"[All Fields]	6
#41	"D18506"[All Fields]	4
#42	"D-18506"[All Fields]	6
#43	"hexadecyl 2 (trimethylammonio)ethyl phosphate"[All Fields]	0
#44	"hexadecylphosphorylcholine"[All Fields]	11
#45	"phosphorylcholine,hexadecyl"[All Fields]	0
#46	"tf 002"[All Fields]	0
#47	"tf002"[All Fields]	1
#48	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	1946
#49	#32 AND #48	99

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 18.08.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp visceral leishmaniasis	10277
#2	visceral leishmaniasis.ab,kw,ti	10121
#3	Leishmaniasis, Visceral.ab,kw,ti	85
#4	Black Fever.ab,kw,ti	19
#5	Fever, Black.ab,kw,ti	3
#6	Kala-Azar.ab,kw,ti	2127
#7	Kala Azar.ab,kw,ti	2127
#8	kala-azar Leishmaniasis.ab,kw,ti	11
#9	leishmaniasis visceralis.ab,kw,ti	0
#10	post-kala-azar dermal leishmaniasis.ab,kw,ti	566
#11	dum dum fever.ab,kw,ti	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	12959
#13	exp Human immunodeficiency virus	208535
#14	HIV.ab,kw,ti	438513
#15	Human Immunodeficiency Virus.ab,kw,ti	102909
#16	Human Immunodeficiency Viruses.ab,kw,ti	798
#17	Human T Cell Lymphotropic Virus Type III.ab,kw,ti	12
#18	Human T Cell Leukemia Virus Type III.ab,kw,ti	0
#19	LAV-HTLV-III.ab,kw,ti	9
#20	Lymphadenopathy Associated Virus.ab,kw,ti	19
#21	Lymphadenopathy-Associated Viruses.ab,kw,ti	0
#22	Human T Lymphotropic Virus Type III.ab,kw,ti	11
#23	AIDS Virus.ab,kw,ti	781
#24	AIDS Viruses.ab,kw,ti	73
#25	Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus.ab,kw,ti	8
#26	Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus.ab,kw,ti	23
#27	HTLV-III.ab,kw,ti	221
#28	lymphadenopathy associated retrovirus.ab,kw,ti	0
#29	LAV (AIDS).ab,kw,ti	0

#30	immunodeficiency associated virus.ab,kw,ti	2
#31	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	481200
#32	#12 AND #31	1287
#33	exp miltefosine	3504
#34	miltefosine.ab,kw,ti	1770
#35	n-hexadecylphosphorylcholine.ab,kw,ti	0
#36	HDPC.ab,kw,ti	152
#37	hexadecylphosphocholine.ab,kw,ti	333
#38	Miltex.ab,kw,ti	30
#39	Impavido.ab,kw,ti	22
#40	D 18506.ab,kw,ti	9
#41	D18506.ab,kw,ti	0
#42	D-18506.ab,kw,ti	9
#43	hexadecylphosphorylcholine.ab,kw,ti	5
#44	phosphorylcholine,hexadecyl.ab,kw,ti	0
#45	tf 002.ab,kw,ti	1
#46	tf002.ab,kw,ti	2
#47	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	3852
#48	#32 AND #47	211

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 18.08.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Visceral] explode all trees	162
#2	(Leishmaniasis, Visceral)	286
#3	(Visceral Leishmaniasis)	286
#4	(Black Fever)	276
#5	(Fever, Black)	276
#6	(Kala-Azar)	121
#7	(Kala Azar)	164
#8	(kala-azar Leishmaniasis)	112
#9	(leishmaniasis visceralis)	0
#10	(post-kala-azar dermal leishmaniasis)	30
#11	(dum dum fever)	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	607
#13	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3272
#14	(HIV)	30474
#15	(Human Immunodeficiency Virus)	13494
#16	(Human Immunodeficiency Viruses)	13494
#17	(Human T Cell Lymphotropic Virus Type III)	9
#18	(Human T Cell Leukemia Virus Type III)	83
#19	(LAV-HTLV-III)	2
#20	(Lymphadenopathy Associated Virus)	89
#21	(Lymphadenopathy-Associated Viruses)	3
#22	(Human T Lymphotropic Virus Type III)	10

#23	(AIDS Virus)	5449
#24	(AIDS Viruses)	5441
#25	(Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)	1375
#26	(Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus)	2030
#27	(HTLV-III)	12
#28	(lymphadenopathy associated retrovirus)	12
#29	(LAV (AIDS))	10
#30	(immunodeficiency associated virus)	253
#31	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	31617
#32	#12 AND #31	114
#33	[miltefosine] explode all trees	0
#34	(miltefosine)	118
#35	("n-hexadecylphosphorylcholine")	0
#36	("HDPC")	1
#37	("hexadecylphosphocholine")	4
#38	("Miltex")	9
#39	("Impavido")	5
#40	("D 18506")	2
#41	("D18506")	0
#42	("D-18506")	2
#43	("hexadecyl 2 (trimethylammonio)ethyl phosphate")	0
#44	("hexadecylphosphorylcholine")	0
#45	("phosphorylcholine,hexadecyl")	0
#46	("tf 002")	0
#47	("tf002")	1
#48	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	126
#49	#32 AND #48	14