



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**ARIKAYCE liposomal (*amikacini sulfas*)
we wskazaniu: mykobakterioza płuc**
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.30.2023

Data ukończenia: 2 stycznia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane
ALIS	liposomalna forma amikacyny do inhalacji (ang. amikacin liposome inhalation suspension)
ATS	American Thoracic Society
BTS	British Thoracic Society
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków
EMB, ETB	etambutol
ERS	European Respiratory Society
ESCMD	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GBT	schemat zalecany przez wytyczne American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America z 2007
IDSA	Infectious Diseases Society of America
iv	dożylnie
LAI	amikacyna liposomalna do nebulizacji
MAC	Mycobacterium avium Complex
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NTM	prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial)
PGE	Polska Grupa Ekspertów
PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu.....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
3. Problem zdrowotny.....	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
8. Alternatywne technologie medyczne.....	26
9. Wskazanie dowodów naukowych	27
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32
9.4. Ograniczenia badań i analizy	33
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 34	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	34
11. Kluczowe informacje i wnioski.....	36
12. Źródła	40
13. Załączniki	41
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	41

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

17-11-2023
PLD.45340.2445.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowane technologie medyczne:

- ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- mykobakterioza płuc

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.11.2023 r., znak PLD.45340.2445.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 17.11.2023 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Arikayce liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg**

we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT z prośbą o przekazanie dodatkowych danych do zlecenia (znak: OT.4211.30.2023.8.AM z dnia 11.12.2023 r.), w dniu 15.12.2023 r. otrzymano pismo MZ (PLD.45340.2445.2023.3.AB), w którym przekazano historię choroby pacjenta, z której wynika, iż wniosek dotyczy pacjenta dorosłego, z rozpoznaniem mykobakteriozy płuc, III grupa w klasyfikacji Rynyona (rodzaj *Mycobacterium intracellulare* i *Mycobacterium chimaera*¹), kilkakrotnie hospitalizowanego od kwietnia 2021 r. i leczonego wieloma schematami leczenia, z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy i makrolidy, z progresją choroby. Obecnie *planowane leczenie wg schematu Rifamazid 0,6/d, Ethambutol 1,25/d, Azycyna 0,5/d i Liposomalna Amikacyna*. Dodatkowo zaznaczono, iż rekomendacja dotyczyć będzie wszystkich pacjentów w tym samym wskazaniu, którzy będą wnioskować o refundację tego samego leku, ale mogą mieć inne parametry czy wyniki badań. Z uwagi na powyższe należy zaznaczyć, że przekazana historia choroby nie zawęży wskazania ze zlecenia MZ

Produkt leczniczy Arikayce liposomal jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm).

Wraz z pismem zlecającym przekazano informacje, iż *dla ww. produktu leczniczego nie wydano dotychczas zgody na refundację*.

W piśmie znak PLD.45340.2445.2023.3.AB MZ poinformowało, że *nie posiada danych o liczebności populacji pacjentów, którzy mogą wystąpić z wnioskiem o refundację produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg we wskazaniu: mykobakterioza płuc sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego. Jednocześnie Minister Zdrowia przypomina, że nie uczestniczy w procesie dystrybucji produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy. W momencie rozpatrywania wniosku o zgodę na refundację indywidualną leku sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego Minister Zdrowia nie dysponuje informacją, z jakiego kraju lek ten zostanie sprowadzony*.

Cena produktu leczniczego Arikayce liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg wynosi 43 462,88 zł za opakowanie po 28 ampułek. Jest to szacunkowa cena brutto leku w aptece (dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą ze strony internetowej <https://www.kronansapotek.se/hittaprodukter/?q=ARIKAYCE%20liposomal> z dnia 17.11.2023 r.).

Poinformowano także, że w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzane są następujące produkty lecznicze:

- Mycobutin, rifabutin kapsułki 150 mg w cenie 843,53 zł za opakowanie po 30 kapsułek,
- Cyclocline, cycloserine kapsułki 250 mg w cenie 450,00 zł za opakowanie po 60 kapsułek,
- Lamprene, clofazimine kapsułki 100 mg w cenie 837,00 zł za opakowanie po 100 kapsułek,
- Trecator, ethionamid, tabletki 250 mg w cenie 3211,00 zł za opakowanie po 100 tabletek,
- Ethide, ethionamid tabletki 250 mg w cenie 412,00 zł za opakowanie po 120 tabletek.

Informacje o cenach pochodzą z raportów Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi i są to ceny brutto sprzedaży leku do apteki.

¹ Należące do *Mycobacterium avium complex* (przyp. analityka)

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Kod ICD-10: A31.0 Płucne zakażenia prątkowe

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (*non-tuberculous mycobacteria* – NTM, *mycobacteria other than tuberculosis* – MOTT).

Prątki niegruźlicze (NTM) klasyfikuje się na 4 grupy wg podziały Runyona, w zależności od szybkości wzrostu i zabarwienia. Stosowany jest również uproszczony podział na:

- prątki wolno rosnące, których kolonie w hodowli pojawiają się po upływie 2-8 tyg.;
- prątki szybko rosnące, ze wzrostem już po upływie 3-5 dni.

Etiologia i patogenez

Wyodrębniono dotychczas >190 gatunków NTM, 25 z nich jest chorobotwórczych, z czego 10 jest przyczyną większości mykobakterioz. Chorobę płuc najczęściej wywołują:

- prątki wolno rosnące m.in. prątki tworzące kompleks *M. avium* (MAC, *Mycobacterium avium* Complex), który składa się z wielu gatunków NTM, których rozróżnienie wymaga badań molekularnych. Najważniejsze z nich to *M. avium* i *M. intracellulare*;
- prątki szybko rosnące – *M. abscessus* (3 podgatunki: *M. a. abscessus*, *M. a. massiliense*, *M. a. bolletii*).

Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania mykobakteriozy płuc zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society – ATS) i Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America – IDSA) i opublikowane w 2007 roku.

Rozpoznanie mykobakteriozy płuc dokonywane jest na podstawie kryteriów klinicznych i mikrobiologicznych. Kryteria kliniczne obejmują wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego: zmiany naciekowe z rozpadem, guzki, masy guzków widoczne w badaniu obrazowym klatki piersiowej RTG lub wielogniskowe zmiany w oskrzelach z wieloma małymi guzkami w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykluczenie innych chorób. Kryteria mikrobiologiczne (konieczne spełnienie co najmniej jednego) obejmują: dodatnie wyniki posiewów płwociny z co najmniej dwóch oddzielnie pobranych próbek lub dodatni wynik przynajmniej jednej hodowli popłuczyn oskrzelowych lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub dodatni wynik badania histologicznego (ziarninaki i nacieki typowe dla zakażeń wywołanych przez prątki lub stwierdzenie prątków kwasoodpornych) i jednocześnie dodatni wynik hodowli z przezoskrzelowej lub innej biopsji płuca, lub dodatni wynik badania histologicznego preparatu z biopsji płuca i dodatni wynik hodowli co najmniej jednej próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelowych.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Najczęstszym objawem mykobakteriozy płuc jest przewlekły kaszel z odkaszczaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty. U pacjentów z rozległymi zmianami płucnymi może postępować wyniszczenie.

U chorych bez istotnych zaburzeń odporności, mykobakteriozy płucne mogą mieć 1 z 4 postaci klinicznych:

- postać z licznymi drobnymi guzki i rozstrzeniami oskrzeli widoczne w tomografii komputerowej klatki piersiowej głównie w płacie środkowym i języczku (wywołane zwykle przez MAC),
- postać przypominająca gruźlicę, z naciekami i cienkościennejmi jamami w górnych płatach płuc (wywołana zazwyczaj przez *M. kansasii*, *M. avium*, *M. senopii*, *M. malmoense*),
- postać z objawami klinicznymi i zmianami w badaniach obrazowych jak w zapaleniu płuc z nadwrażliwością (alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych) wywołana zwykle ekspozycją na MAC,
- postać pojedynczego guzka lub kilku guzków (zmiany te wywołane przez NTM nie dają objawów).

Przebieg kliniczny mykobakteriozy płuc jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny², liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,25/100 000) a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74% oraz 64,4% przypadków.

Do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na mykobakteriozy należą pacjenci ze zmianami strukturalnymi w płucach w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), rozstrzeni oskrzeli, mukowiscydozy, przebytej gruźlicy płuc, pylicy krzemowej, proteinozy pęcherzyków płucnych. Istotnie częściej chorują także osoby z uogólnionymi zaburzeniami odporności w przebiegu cukrzycy, niewydolności nerek, przewlekłej korytkoterapii, chorzy leczeni immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów, zakażeni wirusem HIV oraz leczeni preparatami anty-TNF.

Wskaźnik 5-letniej śmiertelności u chorych na NTM utrzymuje się na poziomie 27%, charakteryzuje się on dużą zmiennością w zależności od populacji, wynoszącą od 10% do 48%. Grupa ryzyka obejmuje pacjentów w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, szczególnie mężczyźn.

Źródło: PZH 2022, Akram 2023, EPAR Arikayce liposomal, Fleshner 2016, Szczeklik 2023

Leczenie

Niegruźlicze prątki charakteryzują się opornością na wiele leków przeciwprątkowych. W przypadku MAC określa się wrażliwość na klarytromycynę i amikacynę. Czas leczenia mykobakteriozy płuc wydłuża się zazwyczaj do ≥ 12 mies. od momentu, kiedy wynik posiewu płowociny staje się ujemny. Jeżeli nie można ustalić czasu ustania prątkowania to leczenie powinno trwać 18 mies.

Podstawowym lekiem w przypadku mykobakteriozy płuc jest azytromycyna lub klarytromycyna podawana łącznie z EMB (etambutol) lub RMP (ryfampicyna). W postaci ciężkiej choroby należy rozważyć dodanie pozajelitowo aminoglikozydu na czas 3 mies. W przypadku niepowodzenia standardowego leczenia po 6 mies. od jego rozpoczęcia można podać amikacynę w nebulizacji (250-500 mg/d z użyciem preparatu do iniekcji lub 590 mg/d w postaci liposomalnej).

U pacjentów leczonych po raz pierwszy, którzy mają jedynie ograniczone zmiany guzkowe i rozstrzenie oskrzeli, bez jam, można podać takie leki jak EMB, RMP oraz azytromycynę albo klarytromycynę (skuteczność obu makrolidów w leczeniu mykobakterioz jest taka sama, ale azytromycyna jest lepiej tolerowana przez chorych i rzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami). W przypadku gdy nie można użyć EMB stosuje się klofazyminę lub amikacynę i.v. lub wziewnie w postaci liposomalnej.

Mykobakterioza płuc wywołana przez MAC oporna na makrolidy wiąże się z większym ryzykiem zgonu. W takim wypadku zaleca się stosowanie leczenia amikacyną i.v., EMB, ryfabutyngą i klofazyminą oraz resekcję zmian (jeżeli jest to możliwe).

Źródło: Szczeklik 2023

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak: PLD.45340.2445.2023.1.AB z dnia 17.11.2023 r.) dla produktu leczniczego Arikayce liposomal nie wydano dotychczas zgody na refundację.

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na mykobakteriozę płuc. Do dnia przekazania raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,25/100 000), a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74% oraz 64,4% przypadków.

Według danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ w latach 2018 - 2023 (I. półrocze) rozpoznano odpowiednio 694 (2018 r.), 765 (2019 r.), 682 (2020 r.), 655 (2021 r.), 743 (2022 r.) i 608 dorosłych pacjentów (2023 r., pierwsze półrocze) z rozpoznaniem wg ICD-10: A31.0 (Płucne zakażenia prątkowe. Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*: - *avium*; - *intracellulare* [*Batthey bacillus*]; - *kansasii*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

² https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: A31.0 na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Wiek	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: A31.0	Ogółem	695	769	685	659	745	610
	< 18 lat	2	4	4	4	2	2
	≥ 18 lat	694	765	682	655	743	608

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego

Nazwa produktu	ARIKAYCE liposomal,
Zawartość opakowania	Dyspersja do nebulizacji, 590 mg, 28 fiolek.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda fiołka zawiera amikacyny siarczan w ilości odpowiadającej 590 mg amikacyny w postaci liposomalnej. Średnia dostarczona dawka na fiołkę wynosi około 312 mg amikacyny.
Postać farmaceutyczna	Dyspersja do nebulizacji. Biała, mleczna, wodna dyspersja do nebulizacji.
Wskazania	Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial, NTM) <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym ARIKAYCE liposomal powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu niegruźliczej choroby płuc wywołanej przez <i>Mycobacterium avium Complex</i> . Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez <i>Mycobacterium avium Complex</i> . Zalecana dawka to jedna fiołka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej.
Podmiot odpowiedzialny	Insmed Netherlands B.V. Stadsplateau 7 3521 AZ Utrecht Holandia
Status leku sierocego	Tak
Lek dodatkowo monitorowany	Nie
Inne informacje	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Źródło: Europejska Agencja Leków (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arikayce-liposomal>; dostęp: 12.12.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministra Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2445.2023.1.AB) produkt leczniczy Arikayce liposomal (amikacini sulfas) nie był wcześniej finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego.

Terapia produktem leczniczym ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. Non-Tuberculous Mycobacterial, NTM) *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza, była przedmiotem oceny Agencji w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w 2021 r.³ Rada Przejrzystości w opinii nr 35/2021⁴ z dnia 22 lutego 2021 r. uznała za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności technologii lekowej ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas) w ww. wskazaniu.

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli>

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 11.12.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: mykobakterioza/mycobacteriosis i prątki niegruźlicze lub atypowe/nontuberculous mycobacteria/NTM/mycobacterium other than tuberculosis/MOTT.

Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne Polskiej grupy Ekspertów (PGE) z 2015 r. i Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS) z 2023 r., wytyczne międzynarodowe The American Thoracic Society/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) z 2020 r., zalecenia brytyjskie British Thoracic Society (BTS) z 2017 r. oraz międzynarodowy konsensus panelu członków ATS, ERS, ESCMID i komitetu ds. wytycznych IDSA z 2022 r.

Polskie wytyczne PGE z 2015 r. **nie uwzględniają amikacyny liposomalnej**, natomiast zalecają amikacynę (w formie podskórnej) w przypadku zakażenia *Mycobacterium abscessus* i *Mycobacterium fortuitum*. W przypadku zakażeń *Mycobacterium avium complex* (MAC) zalecenia PGE 2015 odnoszą się jedynie do początkowej fazy leczenia. Z kolei wytyczne PTN AIDS 2023 zalecają schemat uwzględniający amikacynę podskórną w zakażeniach MAC w kolejnej linii leczenia.

ATS/ERS/ESCMID/IDSA z 2020 r. w przypadku pacjentów z zakażeniem MAC zaawansowanym lub opornym na makrolidy zalecają stosowanie w terapii początkowej m.in. amikacyny w postaciach pozajelitowych, natomiast wziewne postaci amikacyny, w tym **forma liposomalna** nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie. Dołączenie **amikacyny liposomalnej** (zamiast wyłącznie standardowego schematu leków doustnych) do schematu leczenia MAC zalecane jest w przypadku pacjentów, u których nie przyniosła efektów terapia stosowana przez co najmniej 6 miesięcy. Zalecenia ATS/ERS/ESCMID/IDSA z 2020 r. nie wymieniają **amikacyny liposomalnej** w przypadku leczenia zakażeń *M. kansasii*, *M. xenopi* i *M. abscessus*, w zaawansowanej postaci zakażeń *M. xenopi* sugerują natomiast dodanie do schematu leczenia amikacyny pozajelitowej/wziewnej.

BTS z 2017 r. również nie odnosi się do stosowania **amikacyny liposomalnej**, natomiast przy zakażeniach MAC opornych na makrolidy zaleca dodanie amikacyny w postaci do wstrzykiwań. Według BTS 2017 amikacyna w nebulizacji powinna być wzięta pod uwagę w przypadku, gdy dożylna i domięśniowa droga podania jest niepraktyczna albo przeciwwskazana, lub gdy konieczna jest dłuższa terapia aminoglikozydami. Analogiczne zalecenia stosowania amikacyny w tych postaciach dotyczą zakażeń *M. xenopi* i *M. abscessus*.

Amikacyna liposomalna nie znalazła się w opublikowanych zaleceniach dot. mniej powszechnych gatunków prątków niegruźliczych (zalecenia konsensusu ekspertów z 2022 r.), wytyczne odniosły się jedynie do formy podskórnej amikacyny przy leczeniu zakażeń *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PGE 2015 (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Makrolidy w zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez mykobakterie nie gruźlicze u dorosłych – rekomendacje polskiej grupy ekspertów</p> <p>Zalecenia leczenia mykobakterioz opracowano na podstawie obserwacji małych grup pacjentów i na opiniach ekspertów. Antybiotyki makrolidowe są ważnym elementem strategii wielolekowych, a terapia trwa wiele miesięcy lub lat.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W zakażeniu wywołanym przez MAC podstawowym lekiem jest klarytromycyna lub azytromycyna, którą kojarzy się z etambutolem (EMB) oraz z ryfampicyną (RMP) lub ryfabutyką [IVD]. W przypadku klarytromycyny należy oznaczyć lekowrażliwość prątków [IIC]. 2. W mykobakteriozie wywołanej przez <i>Mycobacterium kansasii</i> stosuje się izoniazyd (INH), RMP i EMB albo RMP, EMB i makrolid (klarytromycyna, azytromycyna) [IVD]. W przypadku oporności na RMP zaleca się stosowanie leków o wrażliwości potwierdzonej in vitro w schemacie 3-lekowym zawierającym: klarytromycynę lub azytromycynę, moksyflokscynę, EMB, sulfametoksazol lub streptomycynę (SM) [IVD]. 3. W przypadku zakażenia <i>Mycobacterium abscessus</i> stosuje się 3 lub 4 z następujących leków: amikacyna, imipenem, cefoksytyna, tygecyklina, linezolid, makrolid [IV]. 4. Terapia zakażenia <i>Mycobacterium abscessus</i> podgatunku <i>boletti</i> obejmuje podawanie makrolidu w kombinacji z dwoma z następujących leków: amikacyna, cefoksytyna, imipenem, linezolid [IVD]. 5. Mykobakteriozy wywołane przez <i>Mycobacterium xenopi</i> i <i>Mycobacterium malmoense</i> leczy się jak mykobakteriozę MAC [IVD]. 6. Mykobakteriozę wywołaną przez <i>Mycobacterium fortuitum</i> leczy się zgodnie z lekowrażliwością: azytromycyną lub klarytromycyną plus EMB lub RMP z ewentualnym dodaniem jednego lub więcej z wymienionych leków: doksyicyklina, amikacyna, imipenem, fluorochinolon, sulfonamid, cefoksytym [IVD]. 7. W leczeniu zakażenia MAC u osób zakażonych HIV stosuje się co najmniej 2 leki — klarytromycynę lub azytromycynę oraz EMB, jako trzeci jest dodawana ryfabutyka [IVD]. <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>Ia – dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych</p> <p>Ib – dowód na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego</p> <p>IIa – dowód na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji</p> <p>IIb – dowód na podstawie co najmniej jednego innego typu badania doświadczalnego</p> <p>III – dowód na podstawie niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne, czy badania kliniczno-kontrolne (case-control study)</p> <p>IV – dowody na podstawie raportów lub opinii komisji ekspertów, albo doświadczeń klinicznych, bądź obydwu wymienionych</p> <p><u>Siła zaleceń (rekomendacji):</u></p> <p>A – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii I</p> <p>B – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii II lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I</p> <p>C – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii III lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II</p> <p>D – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III</p>
<p>PTN AIDS 2023 (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia mykobakterioz u osób zakażonych HIV</p> <p>Zakażenie <i>Mycobacterium avium</i> complex</p> <p>Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zwiększenie liczby stosowanych leków przeciwprątkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie cART. Ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę należy dążyć do wykonania testów lekooporności.</p> <p>Zalecane dawki leków to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarytromycyna 2x dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością. 2. Azytromycyna 1x dziennie 500 mg. Stosowanie azytromycyny powinno być preferowane w wypadku wystąpienia (bądź wysokiego ryzyka) interakcji klarytromycyny z innymi stosowanymi lekami. 3. ETB 15 mg/kg m.c./dobę 4. RFB 300 mg/dobę. UWAGA! Konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV. 5. Lewofloksacyna 2x 250 mg lub moksifloksacyna 400 mg/dobę

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>6. Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1× dziennie. (...) Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.</p> <p>Zakażenie Mycobacterium kansasii</p> <p>Leczenie zakażeń <i>M. kansasii</i> polega na terapii trójlekowej. Osia tej terapii są rifamycyny (RMP lub RFB) – przy ich stosowaniu ryzyko niepowodzenia leczenia wynosi ok. 1%, a późnych nawrotów <1%. Terapia trójlekowa powinna ponadto obejmować izoniazyd (z witaminą B6) i etambutol lub makrolid (klarytromycyna lub azytromycyna). W przypadku <i>M. kansasii</i> oporność na INH i SM stwierdzana często w badaniach <i>in vitro</i>, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej – surowicze stężenia tych leków są wyższe niż stosowane w testach lekowrażliwości.</p> <p>Zalecane schematy terapeutyczne (leczenie powinno trwać 12 miesięcy od pierwszego ujemnego posiewu, zwykle trwa 18-24 miesiące):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + INH 1x 5 mg/kg (max 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg 2. RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg + klarytromycyna 2x 500 mg 3. w przypadku oporności na RIF stosuje się schematy min. 3-lekowe zawierające zwykle makrolid (klarytro lub azytromycynę) + moksyflokscynę + etambutol + sulfametoksazol lub streptomycynę (wybór leków zależy od wyniku testu lekooporności). <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p style="text-align: center;">ATS/ERS/ ESCMID/IDSA 2020 (Świat)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ATS/ERS/ESCMID/IDSA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Leczenie niegruźliczych prątkowych chorób płuc u dorosłych – mykobakteriozy wywołane przez najczęstsze patogeny NTM, takie jak <i>Mycobacterium avium complex</i>, <i>Mycobacterium kansasii</i>, <i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie zakażeń NTM <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez prątki niegruźlicze zaleca się podjęcie leczenia zamiast obserwacji, zwłaszcza w przypadku obecności kwasoodpornych pałeczek w rozmazie płwociny i/lub choroby ze zmianami jamistymi (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>) sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na ryfamycynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> uznano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie za lub przeciw leczeniu opartemu na wrażliwości. • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 2. Rekomendacje odnośnie do zakażeń MAC <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy zaleca się trójlekowy schemat leczenia obejmujący makrolid zamiast trójleckowego schematu bez makrolidu. (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z nowo zdiagnozowanym zakażeniem MAC wrażliwym na makrolidy sugeruje się bardziej zastosowanie schematu opartego na azytromycynie niż schematu opartego na klarytromycynie. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli lub zakażonych MAC opornymi na makrolidy, sugeruje się stosowanie w terapii początkowej amikacyny lub streptomycyny w postaciach pozajelitowych (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu). • Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. amikacin liposome inhalation suspension – ALIS) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą płuc MAC nie sugeruje się stosowania wziewnej amikacyny (postać pozajelitowa) ani postaci liposomalnej amikacyny (ALIS) jako składowej początkowego schematu leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • Dołączenie ALIS (zamiast wyłącznie standardowego schematu leków doustnych) do schematu leczenia zalecane jest w przypadku pacjentów, u których efektów nie przyniosła stosowana przez co najmniej 6 miesięcy zgodna z wytycznymi terapia (silna rekomendacja, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
	<p>• U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójlekowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p>							
	<p>Tabela 1. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach <i>M. avium complex</i>, <i>M. kansasii</i>, i <i>M. xenopi</i></p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 421 699 481">Postać choroby</th> <th data-bbox="707 421 794 481">Liczba leków</th> <th data-bbox="802 421 1193 481">Zalecany schemat lekowy[^]</th> <th data-bbox="1201 421 1453 481">Częstotliwość dawkowania</th> </tr> </thead> </table>				Postać choroby	Liczba leków	Zalecany schemat lekowy [^]	Częstotliwość dawkowania
	Postać choroby	Liczba leków	Zalecany schemat lekowy [^]	Częstotliwość dawkowania				
	<i>M. avium complex</i>							
	Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	3 razy w tygodniu				
	Ze zmianami jamistymi	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)				
	Oporna*	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)				
	<i>M. kansasii</i>							
	-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	Codziennie				
	-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	3 razy w tygodniu				
	-	3	Izoniazyd Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	Codziennie				
	<i>M. xenopi</i>							
	-	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) i/lub moksoflacyna Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna ^{^^}	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)				
	<p>* W przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi. Wykazano, że ALIS poprawia konwersję hodowli po dodaniu do terapii opartej na wytycznych u pacjentów opornych na leczenie z zakażeniem MAC</p> <p>** Do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub rozległymi guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy</p> <p>[^] Leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują leków pierwszego rzutu lub wykazują na nie oporność (izolat) obejmują klofazyminę, moksyflokscynę i linezolid. Niektórzy eksperci rozważyliby bedakilinę lub tedizolid</p> <p>^{^^} wziąć pod uwagę w przypadku choroby ze zmianami jamistymi, rozległymi guzkami / z rozstrzeniami oskrzeli lub MAC opornym na makrolidy. Amikacynę lub streptomycynę można podawać 3 razy w tygodniu</p> <p>3. Rekomendacje odnośnie do zakażeń <i>M. kansasii</i></p> <p>• U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> wrażliwym na ryfampicynę sugerowany schemat leczenia obejmuje ryfampicynę, etambutol i izoniazyd lub makrolid (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność o oszacowaniach efektu). Sugeruje się, aby u tych pacjentów nie stosować pozajelitowej amikacyny ani streptomycyny (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p>• U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> wrażliwym na ryfampicynę sugerowany schemat to ryfampicyna, etambutol i izoniazyd lub makrolid zamiast fluorochinolonu (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p>							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> opornym na ryfampicynę lub z nietolerancją jednego z antybiotyków pierwszego rzutu sugeruje się zastosowanie fluorochinolonu (np. moksyflokscyny) w ramach schematu leczenia drugiego rzutu (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 			
	<p>4. Rekomendacje odnośnie do zakażeń <i>M. xenopi</i></p>			
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugerowany jest schemat leczenia wielolekowy obejmujący moksyflokscynę lub makrolid (rekomendacja warunkowa, niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugeruje się stosowanie codziennego schematu obejmującego co najmniej 3 leki: ryfampicynę, etambutol i makrolid i/lub fluorochinolon (np. moksyflokscyna) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugeruje się dodanie do schematu leczenia amikacyny pozajelitowej i konsultację specjalistyczną (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 			
	<p>5. Rekomendacje odnośnie do zakażeń <i>M. abscessus</i></p>			
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> wywołanym przez szczepy bez indukowanej lub mutacyjnej oporności, rekomendowany jest schemat leczenia wielolekowego zawierający makrolidy (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 				
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> wywołanym przez szczepy o indukowanej lub zmutowanej oporności na makrolidy, sugeruje się schemat leczenia zawierający makrolidy, jeśli lek jest stosowany ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, chociaż makrolid nie jest uwzględniany jako substancja czynna w schemacie wielolekowym (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 				
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugeruje się schemat wielolekowy obejmujący co najmniej 3 leki aktywne (kierując się wrażliwością in vitro) w początkowej fazie leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). 				
<p>Tabela 2 Schematy leczenia <i>M. abscessus</i> w zależności od wrażliwości na makrolidy (oporność mutacyjna i indukowalna)</p>				
Wrażliwość na makrolidy		Liczba leków	Preferowane leki*	Częstotliwość dawkowania
Mutacyjna	Indukowalna			
wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	Pozajelitowo (do wyboru 1–2) Codziennie Amikacyna Imipenem (lub cefoksytyna) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2) Azytromycyna (klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
		Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
wrażliwość	Oporność	Faza początkowa ≥4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub cefiksytyna) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
		Faza kontynuacji ≥2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3):	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
				Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna													
	oporność	wrażliwość lub oporność	Faza początkowa ≥ 4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub cefoksytyna) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)												
		Faza kontynuacji ≥ 2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna														
* faza początkowa dotyczy leków pozajelitowych, faza kontynuacji odnosi się do kolejnej fazy terapii, która zazwyczaj obejmuje doustne antybiotyki, czasami w połączeniu ze środkami wziewnymi.																	
<p>6. <i>Rekomendacje dotyczące resekcji chirurgicznej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U wybranych pacjentów z zakażeniem NTM sugeruje się resekcję chirurgiczną jako leczenie uzupełniające do leczenia farmakologicznego po konsultacji specjalistycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>Leczenie niegruźliczych prątkowych chorób płuc różni się w zależności od gatunku prątków (w niektórych przypadkach podgatunku) i stopnia zaawansowania choroby, wyników wrażliwości na leki (z ograniczeniami) i chorób współistniejących. Schematy leczenia wymagają użycia wielu antybiotyków, których stosowanie często wiąże się z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi oraz długim czasem leczenia. Mimo to wyniki leczenia są często suboptymalne i częste jest ponowne zakażenie innym szczepem lub gatunkiem.</p>																	
Jakość dowodów i siła rekomendacji zgodna z GRADE.																	
Tabela 3. Opis siły rekomendacji																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="440 1391 663 1429">Odbiorca</th> <th data-bbox="668 1391 1110 1429">Silna</th> <th data-bbox="1115 1391 1452 1429">Warunkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="440 1435 663 1541">Pacjenci</td> <td data-bbox="668 1435 1110 1541">Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.</td> <td data-bbox="1115 1435 1452 1541">Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1547 663 1771">Klinicyści</td> <td data-bbox="668 1547 1110 1771">Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.</td> <td data-bbox="1115 1547 1452 1771">Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1778 663 1883">Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</td> <td data-bbox="668 1778 1110 1883">W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard.</td> <td data-bbox="1115 1778 1452 1883">Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron</td> </tr> </tbody> </table>						Odbiorca	Silna	Warunkowa	Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.	Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest	Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.	Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.	Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard.	Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron
Odbiorca	Silna	Warunkowa															
Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.	Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest															
Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.	Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.															
Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard.	Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron															
BTS 2017 Wielka Brytania	Wytyczne dot. leczenia chorób płuc spowodowanych prątkami niegruźliczymi (non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)) Zakażenia MAC																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<ol style="list-style-type: none"> Zakażenia wywołane przez MAC wrażliwe na klarytromycynę powinny być leczone ryfampicyną, etambutolem oraz klarytromycyną lub azytromycyną, dawkowanymi codziennie lub 3 razy w tygodniu (w zależności od nasilenia choroby wg kryteriów z Tabeli 1. i tolerancji leczenia). (Stopień D) Przerywany schemat dawkowania nie powinien być stosowany u chorych z ciężkim zakażeniem MAC (wg kryteriów z Tabeli 1.) lub leczonych bezskutecznie w przeszłości. (Stopień D) Stosowanie aminoglikozydów w postaciach do wstrzykiwań (amikacyny lub streptomycyny) powinno być rozważone u pacjentów z ciężką (wg kryteriów z Tabeli 1.) chorobą płuc wywołaną zakażeniem MAC. (Stopień D) Zakażenia wywołane przez MAC odporne na klarytromycynę powinny być leczone ryfampicyną, etambutolem oraz izoniazydem lub chinolonem; do rozważenia dodatek aminoglikozydu w postaci do wstrzykiwań (streptomycyny lub amikacyny). (Stopień D) Amikacyna w nebulizacji powinna być wzięta pod uwagę w przypadku, gdy dożylna i domięśniowa droga podania jest niepraktyczna albo przeciwwskazana lub gdy konieczna jest dłuższa terapia aminoglikozydami. (Stopień D) Nie należy stosować makrolidu w monoterapii lub schematu złożonego wyłącznie z makrolidu i chinolonu. (Stopień D) Antybiotykoterapia zakażeń MAC powinna być kontynuowana przez co najmniej 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu płwociny na negatywny. (Stopień D) <p>Tabela 1. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach <i>M. avium complex</i></p> <table border="1" data-bbox="440 801 1444 1758"> <thead> <tr> <th data-bbox="440 801 831 862">Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC</th> <th data-bbox="836 801 1444 862">Schemat leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="440 869 831 1077" rowspan="2">Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)</td> <td data-bbox="836 869 1444 904">Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 911 1444 947">Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 954 831 1077" rowspan="2"></td> <td data-bbox="836 954 1444 990">Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 996 1444 1077">lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1084 831 1429" rowspan="4">Ciężkie (obecność prątków kwasoodpornych w rozmazie, zmiany jamiste lub objawy ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, ciężkie objawy choroby ogólnoustrojowej)</td> <td data-bbox="836 1084 1444 1120">Ryfampicyna 600 mg, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1126 1444 1162">Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1169 1444 1288">Azytromycyna 250 mg, codziennie lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1294 1444 1429">Do rozważenia: Amikacyna i.v, do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1435 831 1758" rowspan="4">Zakażenie MAC odporne na klarytromycynę</td> <td data-bbox="836 1435 1444 1471">Ryfampicyna 600 mg, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1478 1444 1514">Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1520 1444 1617">Izoniazyd 300 mg (+pirydoksyna 10mg), codziennie lub Moksyfloksacyna 400 mg, codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="836 1624 1444 1758">Do rozważenia: Amikacyna i.v do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zakażenia <i>M. kansasii</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Zakażenia wywołane przez <i>M. kansasii</i> wrażliwe na ryfampicynę powinny być leczone ryfampicyną, etambutolem i izoniazydem lub makrolidem (klarytromycyna lub azytromycyna) doustnie, dawkowanymi codziennie. (Stopień D) Zakażenia wywołane przez <i>M. kansasii</i> odporne na ryfampicynę powinny być leczone według schematu trzylekowego, ale nie podyktowanego wynikami testów wrażliwości na leki, podawanymi doustnie. (Stopień D) Leczenie powinno być kontynuowane przez minimum 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu płwociny na negatywny. (Stopień D) 	Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC	Schemat leczenia	Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu	Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu		Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu	lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu	Ciężkie (obecność prątków kwasoodpornych w rozmazie, zmiany jamiste lub objawy ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, ciężkie objawy choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, codziennie	Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie	Azytromycyna 250 mg, codziennie lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, codziennie	Do rozważenia: Amikacyna i.v, do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji	Zakażenie MAC odporne na klarytromycynę	Ryfampicyna 600 mg, codziennie	Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie	Izoniazyd 300 mg (+pirydoksyna 10mg), codziennie lub Moksyfloksacyna 400 mg, codziennie	Do rozważenia: Amikacyna i.v do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji
Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC	Schemat leczenia																		
Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu																		
	Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu																		
	Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu																		
	lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu																		
Ciężkie (obecność prątków kwasoodpornych w rozmazie, zmiany jamiste lub objawy ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, ciężkie objawy choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, codziennie																		
	Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie																		
	Azytromycyna 250 mg, codziennie lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, codziennie																		
	Do rozważenia: Amikacyna i.v, do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji																		
Zakażenie MAC odporne na klarytromycynę	Ryfampicyna 600 mg, codziennie																		
	Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie																		
	Izoniazyd 300 mg (+pirydoksyna 10mg), codziennie lub Moksyfloksacyna 400 mg, codziennie																		
	Do rozważenia: Amikacyna i.v do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>Zakażenia <i>M. xenopi</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Zakażenia wywołane przez <i>M. xenopi</i> powinny być leczone w schemacie czterolekowym (jeśli jest tolerowany) obejmującym ryfampicynę, etambutol i makrolid (klarytromycyna lub azytromycyna), z chinolonem (cyprofloksacyną lub moksyfloksacyną) lub izoniazydem. (Stopień D) Aminoglikozyd w postaci do wstrzykiwań (amikacyna lub streptomycyna) należy rozważyć u osób z ciężką postacią choroby (tj. dodatni wynik rozmazu AFB próbek z dróg oddechowych, ciężkie zakażenie lub ciężkie objawy/oznaki choroby ogólnoustrojowej). (Stopień D) Można rozważyć podanie amikacyny w nebulizacji zamiast aminoglikozydu we wstrzyknięciach, gdy podanie dożylnie/domięśniowe jest niepraktyczne, przeciwwskazane lub konieczne jest długotrwałe leczenie aminoglikozydami. (Stopień D) Leczenie powinno być kontynuowane przez minimum 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu płwociny na negatywny. (Stopień D) <p>Zakażenia <i>M. abscessus</i></p> <p>Leczenie powinno obejmować fazę początkową schematu antybiotykoterapii (w tym leki dożylnie i doustne), a następnie antybiotyk w fazie kontynuacji (w tym antybiotyki wziewne i (lub) doustne). (Stopień D)</p> <p>a) faza początkowa</p> <ol style="list-style-type: none"> Zakażenia wywołane przez <i>M. abscessus</i> wrażliwe na klarytromycynę lub wykazujące indukowalną oporność na makrolidy - początkowa faza schematu antybiotykoterapii powinna obejmować (co najmniej 4-tygodnie leczenia) dożylną amikacynę, dożylną tygecyklinę i (jeśli jest tolerowany) dożylny imipenem i (jeśli jest tolerowana) doustną klarytromycynę/azytromycynę. (Stopień D) W przypadku zakażeń z konstytutywną opornością na makrolidy, początkowa faza schematu antybiotykoterapii powinna obejmować (podawany przez minimum 4-tygodnie): dożylną amikacynę, dożylną tygecyklinę i (jeśli jest tolerowany) dożylny imipenem. (Stopień D) Czas leczenia zależy od ciężkości zakażenia, odpowiedzi na leczenie i tolerancji na podawane leki. . (Stopień D) Można rozważyć zastosowanie amikacyny w nebulizacji zamiast podania dożylnego, gdy podanie dożylnie jest niepraktyczne, przeciwwskazane lub wymagane jest długotrwałe leczenie aminoglikozydem (Stopień D) W przypadku oporności na amikacynę lub obecności mutacji genu 16S rRNA, należy zastąpić dożylną/nebulizowaną amikacynę alternatywnym antybiotykiem dożylnym/doustnym. (Stopień D) <p>b) faza kontynuacji</p> <ol style="list-style-type: none"> Przy zakażeniach wrażliwych na klarytromycynę lub wykazujących indukowalną oporność na makrolidy schemat leczenia powinien obejmować amikacynę w nebulizacji i makrolid (doustna azytromycyna lub klarytromycyna) w połączeniu z jednym do trzech z następujących doustnych antybiotyków w zależności od wrażliwości na lek i tolerancji pacjenta: klofazymina, linezolid, minocyklina lub doksycyklina, moksyfloksacyna lub cyprofloksacyna i kotrimoksazol. (Stopień D) W przypadku zakażeń z konstytutywną opornością na makrolidy, faza kontynuacji powinna obejmować amikacynę w nebulizacji w połączeniu z dwoma do czterech następujących doustnych antybiotyków, (kierując się wrażliwością na lek i tolerancją pacjenta): klofazymina, linezolid, minocyklina lub doksycyklina, moksyfloksacyna lub cyprofloksacyna i kotrimoksazol. (Stopień D) W przypadku oporności na amikacynę lub obecności mutacji genu 16S rRNA, należy zastąpić nebulizowaną amikacynę alternatywnym antybiotykiem doustnym. (Stopień D) <p>Siła zaleceń: Stopień D rekomendacji oznacza, że sformułowane zostały na podstawie wyników badań nieanalitycznych (np. studium przypadków), opinii ekspertów lub poprzez ekstrapolację dowodów z prawidłowo przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych albo kohortowych o niskim ryzyku czynników zakłócających i błędów systematycznych oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie przypadkowych zależności.</p>								
<p>Konsensus 2022 (międzynarodowe) Panel członków ATS, ERS, ESCMID i komitet ds. wytycznych IDSA Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Leczenie chorób płuc spowodowanych przez mniej powszechne gatunki prątków niegruźliczych (NTM): <i>Mycobacterium chelonae</i>, <i>Mycobacterium fortuitum</i>, <i>Mycobacterium genavense</i>, <i>Mycobacterium goodii</i>, <i>Mycobacterium malmoense</i>, <i>Mycobacterium simiae</i>, and <i>Mycobacterium szulgai</i>.</p> <p>Przy wyborze schematu leczenia należy kierować się wynikami badań wrażliwości na leki przeciwprątkowe, chociaż w przypadku niektórych gatunków powodujących NTM-PD, tj. <i>M. genavense</i> i <i>M. simiae</i> – korelacja między działaniem przeciwprątkowym w badaniu lekowrażliwości a uzyskanymi rezultatami leczenia może być słaba.</p> <p>Amikacyna liposomalna nie znalazła się w opublikowanych zaleceniach dot. mniej powszechnych gatunków prątków niegruźliczych.</p> <p>Tabela 1. Schematy leczenia dla gatunków szybkorosnących (<i>M. chelonae</i> i <i>M. fortuitum</i>) i wolnorosnących (pozostałe)</p> <table border="1" data-bbox="443 1921 1445 2009"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 1921 625 1966">Liczba leków</th> <th data-bbox="625 1921 970 1966">Leki*</th> <th data-bbox="970 1921 1123 1966">Czas terapii</th> <th data-bbox="1123 1921 1445 1966">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="443 1966 1445 2009" style="text-align: center;"><i>M. chelonae</i></td> </tr> </tbody> </table>	Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz	<i>M. chelonae</i>			
Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz						
<i>M. chelonae</i>									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Faza początkowa ≥ 3 Faza kontynuacji ≥ 2	Azytromycyna (1x dziennie) lub klarytromycyna (2x dziennie); toqramycyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem z cylastatyną (2-3 razy dziennie); moksyflokscyna (1x dziennie) lub lewoflokscyna (1x dziennie), lub cyproflokscyna (2x dziennie); linezolid (1x dziennie); klofazamina (1x dziennie)	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność
	M fortuitum			
	Faza początkowa ≥ 3 Faza kontynuacji ≥ 2	moksyflokscyna (1x dziennie) lub lewoflokscyna (1x dziennie), lub cyproflokscyna (2x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem-cylastatyna (2-3 dziennie); cefoksytyna (2-3 dziennie); linezolid (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); (klofazymina [1x dziennie]); (doksycyklina [2x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność, fluorochinolony są prawdopodobnie najskuteczniejszą opcją.
	M genovense			
	≥ 3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); (moksyflokscyna [1x dziennie]); (klofazymina [1x dziennie]); (amikacyna dożylnie [1x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyflokscynę lub amikacynę
M malmoense				
≥ 3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); (moksyflokscyna [1x dziennie]); (klofazymina [1x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyflokscynę lub klofazyminę; w przypadku zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby należy dodać amikacynę; zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność	
M szulgai				
≥ 3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); (moksyflokscyna [1x dziennie]); (klofazymina [1x dziennie]);	12 miesięcy lub 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny jeśli nie	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować fluorochinolony (moksyflokscyna lub lewoflokscyna), klofazyminę lub aminoglikozydy	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
		(amikacyna dożylnie [1x dziennie lub 3x na tydzień])	można zastosować leczenia makrolidem, rifamycyną lub etambutolem	(streptomycyna lub amikacyna); zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność	
	M simiae				
	≥3	Azytromycyna lub (klarytromycyna); Moksyflokscyna (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); klofazymina (1x dziennie); (amikacyna dożylnie [1x dziennie lub 3x w tygodniu])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby należy dodać amikacynę; możliwe połączenia obejmują azytromycynę, moksyflokscynę i kotrimoksazol; azytromycynę, klofazyminę i amikacynę; lub azytromycynę i moksyflokscynę w połączeniu z jednym lub dwoma dodatkowymi lekami (w oparciu o wyniki badań wrażliwości), przy czym najbardziej odpowiednimi opcjami są klofazymina i amikacyna	
	M gordonae				
	Nie dotyczy				
* Opcje niepreferowane					
Siła zaleceń i jakość dowodów					
Gatunek	Jakość dowodów	Siła zaleceń	Rodzaj dowodów		
M chelonae	bardzo niska	warunkowa	Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych		
M fortuitum	bardzo niska				
M genavense	bardzo niska				
M gordonae	bardzo niska				
M malmoense	niska		Randomizowane badania (n=2), z których jedno obejmowało schemat oparty na makrolidach, retrospektywne kohorty (n=3)		
M simiae	bardzo niska		Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych		
M szulgai	bardzo niska				

ALIS – liposomalna forma amikacyny do inhalacji (ang. amikacin liposome inhalation suspension); ATS – The American Thoracic Society; BTS – British Thoracic Society; EMB, ETB – etambutol; ERS – European Respiratory Society; ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA – Infectious Diseases Society of America; MAC - Mycobacterium avium complex; NTM – prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial); PGE – Polska Grupa Ekspertów; PTN AIDS - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; RFB – rifamycyna; RMC – rifampicyne; SM – streptomycyna

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych technologii lekowej Arikayce liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: mykobakterioza płuc, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 12.12.2023 r. z użyciem słów kluczowych: Arikayce liposomal, odnaleziono 5 pozytywnych (ZIN 2020, HAS 2021, SMC 2021, AWMSG 2021, NHS 2022) oraz jedną pozytywną warunkową (NCPE 2022) rekomendację refundacyjną dla leku Arikayce liposomal w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Ponadto odnaleziono rekomendację niemiecką G-BA 2021, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania leku Arikayce liposomal w powyższej populacji. Dodatkowo odnaleziono dokument NICE, będący przeglądem i podsumowaniem odnalezionych dowodów dot. stosowania terapii Arikayce liposomal.

W pozytywnej rekomendacji ZIN 2020 wskazano, że dołączenie leku Arikayce liposomal do wielolekowego schematu leczenia przeciwbakteryjnego wykazuje wartość dodaną w leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Agencja HAS 2021 w swojej pozytywnej rekomendacji zaznaczyła, że objęcie refundacją leku nie będzie miało istotnego wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji. Ponadto podkreślono, że lek zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad pacjentami w ww. wskazaniu. W pozytywnej rekomendacji SMC 2021 wskazano, że dodanie terapii Arikayce liposomal do standardowego leczenia preparatami doustnymi zalecanymi przez wytyczne w populacji pacjentów dorosłych z zakażeniami płuc wywołanymi przez prątki niegruźlicze (MAC) znacząco poprawia odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem posiewu płwociny po 6 mies., jaki i po 3 mies. po zakończeniu leczenia. W pozytywnej rekomendacji AWMSG 2021 podkreślono, że podanie amikacyny liposomalnej za pomocą urządzenia do nebulizacji pozwala na dostarczenie substancji czynnej w zwiększonym stężeniu i zmniejszenie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych, w odróżnieniu od amikacyny podawanej dożylnie, która charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W pozytywnej rekomendacji NHS 2022 panel ekspertów klinicznych zaznaczył, że około 40% pacjentów nie reaguje na terapię GBT, a zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* (MAC) charakteryzuje się śmiertelnością w ciągu 5 lat z jakiegokolwiek przyczyny wynoszącą $\geq 25\%$.

W rekomendacji NCPE 2022 zaznaczono, że pozytywna warunkowa decyzja dot. pacjentów, u których zawiodła terapia zalecana przez wytyczne stosowana przez 6 mies. Ponadto wskazano, że refundacja terapii Arikayce liposomal może być zasadna, jeżeli poprawiona będzie efektywność kosztowa, w porównaniu do istniejących terapii.

Tabela 4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Arikayce liposomal

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2020 (Niderlandy)	Zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Włączono do refundacji w ramach listy 1B Regulaminu Ubezpieczenia Zdrowotnego. Leki wymienione w Załączniku 1B (leki unikalne) nie mają limitu refundacji.</p> <p>Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej w Niderlandach doszedł do ostatecznego wniosku, że lek Arikayce liposomal dołączony do MDR (ang. multi drug regime, wielolekowy schemat leczenia przeciwbakteryjnego) wykazuje wartość dodaną w leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.</p> <p>Włączenie leku do listy 1B wiąże się z dodatkowymi kosztami w wysokości od 5,7 do 6,9 mln EUR (od 24,54 mln zł do 29,71 mln zł⁵) w trzecim roku refundacji, w zależności od czasu trwania leczenia. Określono roczne koszty leczenia amikacyną na pacjenta w wysokości 86 523 EUR (372 507,47 zł⁵) przy założeniu, że średni czas leczenia wynosi 7,7 miesiąca oraz 107 873 EUR (464 425 zł⁵) przy okresie leczenia 9,6 miesiąca.</p>
HAS 2021 (Francja)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Agencja podkreśliła, że deklarowany obrót produktem Arikayce liposomal wynosi mniej niż dwadzieścia milionów euro, produkt Arikayce liposomal prawdopodobnie nie będzie miał istotnego wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji. W rezultacie nie będzie podlegać ocenie medyczno-ekonomicznej Komisji ds. Oceny Gospodarczej i Zdrowia Publicznego.</p> <p>W rekomendacji podkreślono również, że leczenie powinno być rozpoczynane oraz prowadzone przez lekarzy doświadczonych w terapii infekcji mykobakteriozy. Komitet uważa, że Arikayce liposomal (amikacyna) w połączeniu ze schematem wielolekowym zapewni niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad pacjentami z zakażeniami płuc wywołanymi przez MAC u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia, którzy nie chorują na mukowiscydozę.</p>
G-BA 2021* (Niemcy)		<p>Wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania leku Arikayce liposomal w omawianej populacji.</p> <p>Populacje docelową oszacowano na ok. 350-760 pacjentów. Koszt rocznej terapii lekiem Arikayce liposomal oszacowano na 159 350,79 € (686 052,96 zł⁵).</p>
SMC 2021 (Szkocja)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Dodanie terapii Arikayce liposomal do standardowego leczenia preparatami doustnymi zalecanymi przez wytyczne w populacji pacjentów dorosłych z zakażeniami płuc wywołanymi przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) znacząco poprawia odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem posiewu płwociny po 6 mies., jaki i po 3 mies. po zakończeniu.</p>
AWMSG 2021 (Walia)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Agencja rekomenduje refundację technologii lekowej Arikayce (amikacyna liposomalna) w leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. W dokumentacji podkreślono, że wnioskodawca wskazał na innowacyjność terapii wynikającą z zastosowania substancji – amikacyna liposomalna, która pozwala na podanie leku za pomocą urządzenia do nebulizacji, co pozwala na dostarczenie substancji czynnej w zwiększonym stężeniu i mniejszym ryzyku wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych, w odróżnieniu od amikacyny podawanej dożylnie, która charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.</p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)		<p>Dokument NICE nie jest rekomendacją, ale przeglądem i podsumowaniem odnalezionych dowodów dot. stosowania terapii.</p> <p>Lek należy stosować w skojarzeniu z innymi środkami przeciwbakteryjnymi aktywnymi przeciwko zakażeniom płuc wywołanym przez <i>Mycobacterium avium complex</i>.</p> <p>Podkreślono, że koszt 6 mies. terapii preparatem Arikayce liposomal (amikacyna) wynosi 64 155 £ (320 755,72 zł⁶), a 18 mies. 183 465 £ (917 269,96 zł⁴).</p>
NHS 2022 (Anglia)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Panel ekspertów klinicznych rekomenduje stosowanie technologii lekowej Arikayce liposomal (amikacyna) jako uzupełnienie obecnego leczenia opartego na zalecanym schemacie wielolekowym (GBT) w przypadkach choroby płuc wywołanej prątkami niegruźliczymi (NTM) z rodzaju <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) u pacjentów dorosłych bez mukowiscydozy, którzy są oporni na obecną GBT. W rekomendacji podkreślono, że około 40% pacjentów nie reaguje na terapię GBT.</p>

⁵ Zgodnie z kursem NBP z dnia 14.12.2023 r. 1 euro = 4,3053 zł⁶ Zgodnie z kursem NBP z dnia 29.12.2023 r. 1 £ = 4,9997 zł

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) charakteryzuje się śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 5 lat wynoszącą $\geq 25\%$.
NCPE 2022 (Irlandia)		Rekomendacja pozytywna warunkowa Agencja rekomenduje finansowanie Arikayce liposomal (amikacyna) jako element terapii zalecanej przez wytyczne dla pacjentów dorosłych z zakażeniami płuc wywołanymi przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC), u których zawiodła terapia zalecana przez wytyczne stosowana przez 6 mies. Zaznaczono, że refundacja terapii Arikayce liposomal może być zasadna, jeżeli poprawiona będzie efektywność kosztowa, w porównaniu do istniejących terapii.

* wydana na podstawie dokumentacji oceniającej opracowanej przez AWMSG 2021
Skróty: MAC - prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex*;

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe substancje czynne, stosowane w mykobakteriozie płuc:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazidem, ryfampicyna, pyrazynamid, ofloksacyna – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”
 - chlorowodorek etambutolu – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy”;
 - klarytromycyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym leki:
 - Fromilid zgodnie z ChPL we wskazaniu: „uogólnione zakażenia mykobakteriami *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare* (kompleks *Mycobacterium avium*)”;
 - Klabax, Klacid Klarmin zgodnie z ChPL we wskazaniu: „rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*; zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*”;

Dodatkowo, opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne stanowią także: azytromycyna (dostępna w ramach refundacji aptecznej zgodnie z Obwieszczeniem MZ oraz w ramach leczenia szpitalnego⁷), amikacyna i.v. (dostępna w ramach leczenia szpitalnego⁸), moksyflokscyna (dostępna w leczeniu szpitalnym⁹) oraz streptomycyna (wydawana z przepisu lekarza, poza Obwieszczeniem MZ) znajdujące się w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2023 r.¹⁰

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzono następujące preparaty:

- Mycobutin (ryfabutylna) kapsułki 150 mg, 30 kapsułek
- Cyclocline (cykloseryna) kapsułki 250 mg, 60 kapsułek
- Lamprene (klofazymina) kapsułki 100 mg, 100 kapsułek
- Trecator (etionamid) tabletki 250 mg, 100 tabletek
- Ethide (etionamid) tabletki 250 mg, 120 tabletek.

Należy zauważyć, że powyższe produkty lecznicze podawane są w schematach, które zależą m.in. od rodzaju prątków, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Arikayce liposomal nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

⁷ Zgodnie z danymi NFZ za 2022 r. źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (dostęp: 29.12.2023 r.)

⁸ Zgodnie z danymi NFZ, w 2022 r. refundowany w ramach leczenia szpitalnego był lek Amikacin B.Braun (amikacinum), roztwór do infuzji, źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (dostęp: 29.12.2023 r.)

⁹ Zgodnie z danymi NFZ za 2022 r., źródło: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (dostęp: 29.12.2023 r.)

¹⁰ Na podstawie: Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej https://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz_2023_Zal_Nr_1.pdf

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 19 grudnia 2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

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

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

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci dorośli z mykobakteriozą płuc wywołaną przez prątki tworzące kompleks M. avium (MAC, <i>Mycobacterium avium Complex</i>).	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	ARIKAYCE liposomal (amikacyna) dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg.	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ARIKAYCE liposomal w analizowanej populacji pacjentów.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono najbardziej aktualny przegląd systematyczny badań RCT i obserwacyjnych Zangiabadian 2022.

Dodatkowo włączono przegląd Raaijmakers 2021, który nie spełnił zdefiniowanych kryteriów włączenia ze względu na fakt, iż jego autorzy przeprowadzili przegląd jedynie w jednej bazie (PubMed). Jednak przegląd ten dostarcza danych z badań dotyczących wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii amikacyną podawanej w formie dożylniej, w postaci do inhalacji oraz w postaci liposomalnej do nebulizacji w ocenianym wskazaniu.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Zangiabadian 2022

Przegląd systematyczny, którego celem była ocena wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAI (amikacyną liposomalną do inhalacji) w leczeniu mykobakteriozy płuc wywołanej MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Systematyczny przegląd baz danych (EMBASE, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) wykonano do 15 września 2022 r. Do przeglądu włączano badania RCT i otwarte badania prospektywne. Badania musiały spełniać zdefiniowane kryteria włączenia tj.: pacjenci z rozpoznaniem zakażenia MAC, wyniki skuteczności (konwersja posiewu plwociny) oraz bezpieczeństwa. Wykluczono badania dot.

nieliposomalnej postaci amikacyny, pacjentów z gruźlicą inną niż MAC, abstrakty konferencyjne, artykuły redakcyjne, recenzje, protokoły badań oraz badania molekularne lub eksperymentalne na modelach zwierzęcych.

W ramach przeglądu odnaleziono 4 badania spełniające kryteria włączenia, w tym:

- 3 badania RCT, w których wzięli udział dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem posiewu płwociny pod względem MAC podczas terapii schematem wielolekowym (GBT oparty na wytycznych ATS/IDSA 2007 r.) składającym się z co najmniej dwóch leków (Olivier 2017, badanie CONVERT - Griffith 2018, Winthrop 2021);
- 1 badanie kohortowe dot. 75 pacjentów z badania RCT CONVERT, u których wystąpiła konwersja posiewów płwociny do 6 miesiąca oraz kontynuacja leczenia przez 12 miesięcy, a następnie obserwacja po zakończeniu leczenia (Griffith 2021).

Autorzy przeglądu dokonali oceny jakości włączonych badań RCT z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration, natomiast ocenę jakości badania obserwacyjnego dokonano na podstawie skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa Scale). W 2/3 badaniach RCT (Griffith 2018, Olivier 2017), ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, natomiast w badaniu Winthrop 2021 ryzyko to oceniono jako wysokie ze względu na brak ukrycia kodu alokacji pacjentów do grupy, zaślepienia pacjentów, jak i personelu medycznego oraz brak zaślepienia wyników.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych badań

Oceniane punkty	Badanie			
	Olivier 2017	Griffith 2018 (CONVERT)	Winthrop 2021 (INS-312)	Griffith 2021
Rodzaj badania	RCT, II fazy, podwójnie zaślepienie	RCT, III fazy, otwarte	RCT, III fazy, otwarte, kontynuacja badania CONVERT	Obserwacyjne, włączano pacjentów z badania CONVERT
Liczba pacjentów włączonych, (mężczyźni/kobiety %)	19 (bd)	336 (30,6/69,4)	163 (35,6/64,4)	75 (18,6/81,4)
Średni wiek pacjentów (lata)	Bd	64,7	64,8	63,9
Choroby współistniejące płuc	Mukowiscydoza: 0	Tylko rozstrzenie oskrzeli: 210 (62,5). Tylko POChP: 48 (14,3). POChP i rozstrzenie oskrzeli: 40 (11,9). Mukowiscydoza: 0	Tylko rozstrzenie oskrzeli: 116 (71,1) Tylko POChP: 42 (25,7). Mukowiscydoza: 0	Mukowiscydoza: 0
Długość leczenia (mies.)	3	6-16	12	-
Schemat leczenia	590 mg LAI raz dziennie			
Inne leki uwzględnione w schemacie	GBT			

Skróty: LAI - amikacyna liposomalna do nebulizacji; GBT – schemat zalecany przez wytyczne American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America z 2007: zakłada on stosowanie klarytromycyny lub azytromycyny, rifampicyny i etambutolu w przypadku rozstrzenia oskrzeli ze zmianami guzkowymi, w przypadku zmian włókniasto-jamistych dopuszcza podanie ryfabutyliny zamiast rifampicyny, a także amikacynę i.v. oraz streptomycynę (źródło: Griffith 2007).

Ocena skuteczności

W badaniu Olivier 2016 u 91,6% pacjentów stosujących LAI oraz u 42,8% w grupie stosującej GBT odnotowano konwersję posiewu płwociny w 84. dniu (ok. 3 mies. terapii).

W badaniu CONVERT (publikacja Griffith 2018) stosowanie amikacyny liposomalnej (LAI) wiązało się z powodzeniem terapii zdefiniowanym jako konwersja posiewów płwociny w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii

u 29%, w porównaniu do 8,9% pacjentów stosujących GBT (OR=4,22 (95% CI: 2,08; 8,57), $p < 0,001$, wynik nie jest przedstawiony w tabeli).

Badania Winthrop 2021 oraz Griffith 2021 stanowiły kontynuację badania CONVERT.

Do badania Winthrop 2021 włączono pacjentów, u których na koniec badania CONVERT (6 mies. od rozpoczęcia terapii) uzyskano dodatni wynik posiewu, zarówno z grupy, która wcześniej stosowała LAI, jak i grupy GBT. W grupie pacjentów, która w badaniu CONVERT stosowała GBT, konwersję posiewu płwociny odnotowano u 33,3% w 12 miesiącu po zmianie terapii na LAI, w porównaniu do 13,7% pacjentów z grupy stosującej już wcześniej LAI.

Do badania Griffith 2021 włączono pacjentów, którzy w badaniu CONVERT w 6 mies. terapii mieli odnotowaną konwersję posiewu płwociny w obu grupach i oceniono wśród nich utrzymującą się konwersję po 12 mies. przedłużonej terapii. U 63,1% pacjentów z grupy stosującej LAI+GBT uzyskano trwałą odpowiedź po 12 mies. przedłużonej terapii, w porównaniu do 30% pacjentów w grupie stosującej GBT. Dodatkowo w przeglądzie przedstawiono informację, że w grupie LAI+GBT u 46,2% pacjentów po 12 mies. od zakończenia powodzeniem leczenia osiągnięto trwałą konwersję posiewu płwocin, w porównaniu do 0% z grupy GBT (u żadnego pacjenta nie odnotowano trwałej konwersji posiewu, wyniki nie są przedstawione w tabeli).

Tabela 7. Wyniki skuteczności w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Ramię	Wyniki skuteczności		
		Powodzenie terapii n/N (%)	Niepowodzenie n/N (%)	Zgon n/N (%)
Olivier 2016	LAI	11/12 (91,6)**	1/12 (8,4)	0
	GBT	3/7 (42,8)**	4/7 (57,2)	0
Griffith 2018	LAI+GBT	65/224 (29)*	0	7/224 (3,1)
	GBT	10/112 (8,9)*	0	4/112 (3,5)
Winthrop 2021	Stosujący uprzednio LAI [^]	10/73 (13,7) ^{^^}	39/73 (53,4)	2/73 (2,7)
	Niestosujący wcześniej LAI [^]	30/ 90 (33,3) ^{^^}	28/90 (31,1)	1/90 (1,1)
Griffith 2021	LAI+GBT	41/65 (63,1) ^{^^}	24/65 (36,9)	0
	GBT	3/10 (30) ^{^^}	7/10 (70)	0

* zdefiniowana jako odnotowana konwersja posiewów płwociny (trzy kolejne negatywne posiewy płwociny co miesiąc do 6 miesięcy)

** konwersja posiewów płwociny do 3 miesiąca

[^] w badaniu uczestniczyli pacjenci, u których na koniec badania CONVERT uzyskano dodatni wynik posiewu. Grupa pacjentów, która wcześniej stosowała LAI oraz grupa, która go nie stosowała. W obu grupach w badaniu Winthrop 2021 w fazie przedłużonej zastosowano LAI

^{^^} konwersja posiewów płwociny do 12 miesiąca przedłużonej terapii

Skróty: LAI - amikacyna liposomalna do nebulizacji; GBT – terapia zalecana przez wytyczne American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America oparta na rifampicynie i etambutolu z makrolidem stosowana przez co najmniej 12 miesięcy po konwersji posiewu płwociny

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu Griffith 2018 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) zgłoszono odpowiednio u 98,2% i 91,1% pacjentów w grupie LAI+GBT i GBT. U pacjentów najczęściej zgłaszano TEAEs związane z układem oddechowym odpowiednio 87,4% i 50% w grupie LAI+GBT i GBT. Wszystkie oceniane zdarzenia niepożądane w badaniu Griffith 2018 występowały częściej w grupie LAI+GBT niż w grupie GBT. Autorzy przeglądu podkreślili, że w przedłużonej fazie badania CONVERT (publikacja Winthrop 2021) nie odnotowano także żadnych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii LAI. W badaniu obserwacyjnym Griffith 2021 również nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa występujących po przedłużonej do 12 mies. terapii LAI, innych niż w badaniu CONVERT.

Szczegóły dot. bezpieczeństwa terapii w badaniu CONVERT (Griffith 2018) oraz fazie przedłużonej (Winthrop 2021) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki bezpieczeństwa

Badanie	Ramię	TEAEs n/N (%)						
		Ogółem	Związane z układem oddechowym	Związane z układem żołądkowo-jelitowym	Zaburzenia słuchu	Ból stawów	Zaburzenia psychiczne	Objawy dermatologiczne
Griffith 2018	LAI+GBT	219/223 (98,2)*	195/233 (87,4)	87/223 (39,0)	31/223 (14)	14/223 (6)	21 (10)	42/223 (19)
	GBT	102/112 (91,1)*	56/112 (50,0)	24/112 (21,4)	10/112 (9)	3/112 (3)	5 (4,5)	12/112 (12)
Winthrop 2021	Stosujący uprzednio LAI	68/73 (93,2)	34/73 (46,6)	0/73 (0)	7/73 (9,5)	-	-	-
	Niestosujący wcześniej LAI	90/90 (100)	75/90 (83,3)	9/90 (10)	7/90 (8)	-	-	-

* w tym 45 (20,2%) poważnych AEs wystąpiło w grupie LAI i 20 (17,9%) w grupie GBT

Skróty: LAI - amikacyna liposomalna do nebulizacji; GBT – terapia zalecana przez wytyczne American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America oparta na rifampicynie i etambutolu z makrolidem przez co najmniej 12 miesięcy po konwersji posiewu płwociny; TEAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy przeglądu przywołali również m.in. wnioski z wytycznych Griffith 2007¹¹, w których podkreślono, że podawanie dożylnie aminoglikozydu (streptomycyna lub amikacyna) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ototoksyczności i toksyczności nerkowej. Pokreślono także, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, że dodanie amikacyny liposomalnej w nebulizacji do GBT może zwiększyć współczynnik konwersji posiewu płwociny i pomóc w uzyskaniu wczesnego oraz trwałego negatywnego wyniku posiewu płwociny. Ponadto przedłużona terapia LAI wykazuje korzyści u pacjentów ze stwierdzoną opornością na terapię początkową.

Raaijmakers 2021

Do przeglądu włączono m.in. 35 badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa amikacyny (podawanej w różnej formie) u pacjentów z zakażeniami płuc wywołanymi przez prątki niegruźlicze opornych na makrolidy.

Skuteczność

- Amikacyna podawana dożylnie

Skuteczność kliniczną amikacyny podawanej dożylnie wykazano w jednym badaniu retrospektywnym Zweijpfenning 2019, w którym porównano schemat ryfampicyny, etambutolu i makrolidu z podobnymi schematami, do których dodano amikacynę i.v. i klofazyminę. Wyniki wskazywały na podobną skuteczność: wskaźnik wyleczenia w grupie stosującej 3 leki wyniósł 80%, a w grupie stosującej 5 leków 90%, pomimo bardziej zaawansowanej choroby w grupie stosującej 5 leków w tym amikacynę i.v. Skuteczność amikacyny i.v. u pacjentów opornych na makrolidy ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC wykazano w badaniu retrospektywnym (Griffith 2006). W badaniu wykazano, że konwersję posiewu płwociny odnotowano u 79% (11/14) pacjentów, którzy otrzymywali przez ponad 6 miesięcy leczenie amikacyną i.v. i wykonano u nich resekcję płuc, w porównaniu z 5% pacjentów w grupie, która nie otrzymała takiego leczenia.

Autorzy przeglądu wskazali, że amikacyna podawana dożylnie jest podstawą leczenia *M. abscessus* (powołano się na wytyczne kliniczne Daley 2020). Wskazano, że w odnalezionych badaniach (Kwak 2019, Diel 2017), konwersja posiewu płwociny u pacjentów z zakażeniem *M. abscessus* leczonych amikacyną i.v. wynosi 41–45% oraz 27% u pacjentów z zakażeniem *M. abscessus subsp. abscessus* oraz do 70% u pacjentów wrażliwych na terapię makrolidami z zakażeniem *M. abscessus subsp. Massiliense*.

- Amikacyna podawana wziewnie

Aby zmaksymalizować stężenie amikacyny, a jednocześnie ograniczyć ogólnoustrojową toksyczność, w 4 na 35 badań włączonych do przeglądu (Dava 2007, Olivier 2014, Yagi 2017, van Ingen 2018) oceniono skuteczność stosowania u pacjentów amikacyny poprzez wdychanie preparatu przeznaczonego do wlewu dożylnego przy pomocy nebulizatora, jako uzupełnienie standardowej wielolekowej terapii opartej na makrolidach. W badaniu Dava 2007 6 pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC opornym na makrolidy zastosowano amikacynę

¹¹ <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200604-571ST>

(dawka 15 mg/kg m.c. za pomocą nebulizatora stosowaną wziewnie raz dziennie) jako uzupełnienie schematu podstawowego zawierającego makrolidy, u 67% (4/6) osiągnięto konwersję posiewu płwociny, z czego u 2 pacjentów później doszło do ponownej infekcji. W przeglądzie Raaijmakers 2021 przywołano również wyniki badań retrospektywnych: Olivier 2014 (dawka 250 mg amikacyny wziewnie raz dziennie, N=5), Yagi 2017 (dawka 15 mg/kg m.c. amikacyny wziewnie za pomocą nebulizatora raz na dobę przez co najmniej 3 miesiące, N=21) oraz van Ingen 2018 (dawka 500 mg amikacyny wziewnie raz na dobę lub 3 razy w tyg., N=52) gdzie konwersję posiewu płwociny odnotowano odpowiednio u 20%, 38% i 33% pacjentów.

- Amikacyna liposomalna w nebulizacji

Przywołano wyniki badania rejestracyjnego Griffith 2018 (CONVERT, RCT, III fazy) przeprowadzonego u pacjentów opornych na makrolidy ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC. Badanie to wykazało, że konwersję posiewu płwociny odnotowano u 29% (65/224) pacjentów w ramieniu interwencji, w połączeniu z terapią opartą na wytycznych (GBT) w porównaniu z zaledwie 9% (10/112) pacjentów w grupie stosującej jedynie GBT.

Jedynie w badaniu II fazy (Olivier 2017) włączono 32 pacjentów z zakażeniem zdiagnozowanym jako *M. abscessus*, z których 15 zostało losowo przydzielonych do ramienia interwencji. U 1 (7%) pacjenta ze zdiagnozowanym zakażeniem *M. abscessus* w ramieniu interwencji i 1 (6%) w ramieniu placebo osiągnięto konwersję posiewu płwociny do 84. dnia, czyli punktu końcowego badania; u dwóch innych pacjentów konwersja hodowli nastąpiła w fazie otwartej badania. Dalsze badania dot. amikacyny liposomalnej w nebulizacji obejmowały wyłącznie pacjentów opornych na makrolidy ze zdiagnozowanym zakażeniem MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Bezpieczeństwo

W 7 włączonych do przeglądu badaniach (łącznie N=200), w których pacjenci stosowali amikacynę dożylnie, średnio 7% (zakres 0–16%) pacjentów musiało przerwać terapię z powodu działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem amikacyny i.v. były: utrata słuchu (średnia 7%, zakres 0–37%), szum w uszach (średnia: 6%, zakres 0–42%) i nefrotoksyczność (średnia: 2%, zakres 0–7%).

W sześciu włączonych do przeglądu seriach przypadków (łącznie N=260) średnio 22% (zakres 4–35%) pacjentów leczonych amikacyną wziewną przerwało terapię z powodu działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanymi ze stosowaniem amikacyny wziewnie była utrata słuchu (średnia 13%, zakres 0–33%).

W badaniach, w których pacjenci stosowali amikacynę liposomalną w nebulizacji średnio 16% (zakres 16–17%) pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były chrypa/dysfonia (średnio 44%, zakres 43–46%), szumy uszne (średnio 8%, zakres 4-11%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki bezpieczeństwa przegląd Raaijmakers 2021 – częstości AEs przedstawiono jako odsetek wszystkich pacjentów w kohorcie, u których odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego

Badanie	Liczba pacjentów	Forma podania amikacyny	Średnia dawka	Przerwanie terapii z powodu AEs (%)	Nefrotok. (%)	Utrata słuchu (%)	Szumy uszne (%)	Chrypa / dysfonia (%)
Jorup 1993	31	iv	15 mg/kg od	NQ	3	0	0	0
Parenti 1998	37	iv	10 mg/kg od	14	NQ	0	0	0
DeLalla 1992	12	iv	7.5 mg/kg bd	0	0	0	0	0
Roger 1999	15	iv	15 mg/kg od	7	7	0	0	0
Lyu 2011	41	iv	15 mg/kg od	NQ	2	10	NQ	0
Ellender 2016	45	iv	22 mg/kg 3w	0	0	7	0	2
Zweijpfenning 2019	19	iv	15 mg/kg od	16	0	37	42	0
Davis 2007	6	inh	15 mg/kg od	17	0	0	0	0
Olivier 2014	20	inh	250 mg od	35	5	10	0	5
Yagi 2017	23	inh	15 mg/kg od	4	0	0	4	0
Jhun 2018	77	inh	500 mg od	27	0	19	5	0

Badanie	Liczba pacjentów	Forma podania amikacyny	Średnia dawka	Przerwanie terapii z powodu AEs (%)	Nefrotok. (%)	Utrata słuchu (%)	Szumy uszne (%)	Chrypa / dysfonia (%)
Kim 2020	52	inh	500 mg od	33	2	33	2	2
Kang 2021	82	inh	500 mg 3w	16	4	18	0	0
Olivier 2017	44	LAI	590 mg od	16	2	4	11	NQ
Griffith 2018	224	LAI	590 mg od	17	3	5	8	1
Winthrop 2020	163	LAI	590 mg od	16	2	8	4	3

Skróty: iv = dożylnie; inh = wziewnie; LAI = amikacyna liposomalna w nebulizacji; od = raz dziennie; bd = dwa razy dziennie; 3w= trzy razy w tygodniu; AE = zdarzenie niepożądane; NQ = zgłoszone, ale nie określono ilościowo.

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Arikayce liposomal

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości – zgłaszano występowanie ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Przed rozpoczęciem leczenia wziewną amikacyną liposomalną należy przeprowadzić ocenę w kierunku wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na aminoglikozydy. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych – w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych należy przerwać leczenie wziewną amikacyną liposomalną, a pacjentów należy leczyć w sposób odpowiedni z medycznego punktu widzenia.

Skurcz oskrzeli – w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie skurczu oskrzeli. U pacjentów z reaktywną chorobą dróg oddechowych, astmą lub skurczem oskrzeli w wywiadzie wziewną amikacyną liposomalną należy podawać po zastosowaniu krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Jeśli istnieją dowody na występowanie skurczu oskrzeli spowodowanego inhalacją wziewnej amikacyny liposomalnej pacjentowi można wstępnie podać leki rozszerzające oskrzela.

Zaostrzenie podstawowej choroby płuc – w badaniach klinicznych występowanie zaostrzenia podstawowej choroby płuc (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia rozstrzeni oskrzeli) zgłaszano z większą częstością u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wziewnej amikacyny liposomalnej. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania (...) u pacjentów z takimi chorobami podstawowymi. W przypadku zaobserwowania objawów zaostrzenia należy rozważyć przerwanie leczenia (...).

Ototoksyczność – w badaniach klinicznych występowanie ototoksyczności (w tym głuchoty, zawrotów głowy, stanu przedomdleniowego, szumów usznych i zawrotów głowy typu obwodowego) zgłaszano z większą częstością u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wziewnej amikacyny liposomalnej. (...) Jeśli ototoksyczność wystąpi w czasie leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii. (...) Istnieje zwiększone ryzyko ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnego DNA (...) u tych pacjentów należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Nefrotoksyczność – w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie nefrotoksyczności u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną. U wszystkich pacjentów należy podczas leczenia okresowo monitorować czynność nerek oraz zaleca się częste monitorowanie u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Należy rozważyć przerwanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów, u których wystąpią objawy nefrotoksyczności. Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane.

Blokada nerwowo-mięśniowa – w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych (zgłaszanych jako osłabienie siły mięśniowej, neuropatia obwodowa i zaburzenia równowagi) podczas stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej. (...) Nie zaleca się stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów z miastenią. Należy dokładnie monitorować pacjentów z jakimikolwiek stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie wziewnej amikacyny liposomalnej z innymi aminoglikozydami.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu oddechowego były dysfonia (42,6%), kaszel (30,9%), duszność (14,4%), krwioplucie (10,9%), ból jamy ustnej i gardła (9,2%) i skurcz oskrzeli (2,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane nie dotyczące układu oddechowego to: zmęczenie (7,2%), biegunka (6,4%), infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (6,2%) i nudności (5,9%). Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) (1,5%), krwioplucie (1,2%) i infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (1,0%).

9.4. Ograniczenia badań i analizy

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa Arikayce liposomal (amikacini sulfas) przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego Zangiabadian 2022. Należy podkreślić, że badanie RCT CONVERT oraz jego przedłużona faza (publikacja Winthrop 2021) włączone do przeglądu systematycznego były to badania prowadzone metodą otwartej próby. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. przebiegu leczenia schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r. Ponadto brak jest szczegółowych danych dotyczących odsetka włączonych pacjentów, u których zdiagnozowano poszczególne gatunki prątków z rodzaju *Mycobacterium avium Complex*.

Autorzy przeglądu wskazali na ograniczenia przeglądu tj. małą liczbę włączonych badań ze względu na ich ograniczoną dostępność.

Ponadto w dodatkowo włączonym przeglądzie Raaijmakers 2021 autorzy wskazali, że w praktyce klinicznej dodatkowe korzyści wynikające z dodania dożyłnej amikacyny do schematów leczenia choroby MAC są słabo zbadane, ale wydają się niewielkie. W przypadku choroby odpornej na makrolidy dożylnie podawanie amikacyny zalecane jest w przypadku ciężkiej lub nawracającej choroby, ale zalecenie to nie opiera się na wiarygodnych danych z badań klinicznych. Ponadto podkreślono, że amikacyna i.v. wymaga podawania wysokich dawek, a jej długotrwałe stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza ototoksyczności/utrąty słuchu. Zaznaczono, że jedynie w przypadku amikacyny liposomalnej udowodniono jej wyraźną wartość dodaną wykazaną w badaniach wysokiej jakości. Ponadto autorzy przeglądu wskazują, że terapię amikacyną liposomalną w nebulizacji opracowano w celu zapewnienia skutecznego stężenia amikacyny w płucach oraz umożliwienie lepszej penetracji preparatu.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, dla produktu leczniczego Arikayce liposomal nie wydano dotychczas zgody na refundację. Cena produktu leczniczego Arikayce liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg wynosi 43 462,88 zł za opakowanie po 28 ampułek. Jest to szacunkowa cena brutto leku w aptece.

Otrzymane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Zestawienie – koszt produktu leczniczego Arikayce liposomal

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Mykobakterioza płuc	bd	0	0	0	Mycobutin (rifabutin); Cyclorine (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Trecator (ethionamid); Ethide (ethionamid)

W uzupełnieniu do zlecenia MZ załączono również informację, że w ramach importu docelowego sprowadzono także inne produkty w analizowanym wskazaniu, tj. Mycobutin (rifabutin); Cyclorine (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Trecator (ethionamid); Ethide (ethionamid). Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. produkty lecznicze.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Arikayce liposomal zrefundowane w procedurze importu docelowego.

W uzupełnieniu do zlecenia MZ wskazał, iż *nie posiada danych o liczebności populacji pacjentów, którzy mogą wystąpić z wnioskiem o refundację produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg we wskazaniu: mykobakterioza płuc sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego*. Nie otrzymano także opinii eksperckich, które pozwalałyby na oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ określono, że w latach 2018 - 2023 (I. półrocze) rozpoznano odpowiednio 694 (2018 r.), 765 (2019 r.), 682 (2020 r.), 655 (2021 r.), 743 (2022 r.) i 608 dorosłych pacjentów (2023 r., pierwsze półrocze) z rozpoznaniem wg ICD-10: A31.0 (Płucne zakażenia prątkowe. Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*: - *avium*; - *intracellulare* [*Battey bacillus*]; - *kansasii*). Należy jednak zauważyć, że rozpoznania te dotyczą różnych gatunków prątków, ponadto lek Arikayce liposomal zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial, NTM) *Mycobacterium avium* Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Podsumowując, leczenie lekiem Arikayce dotyczy pacjentów, którzy otrzymali wiele schematów leczenia oraz nie wykazują oporności na amikacyne, stąd na podstawie danych z bazy SWIAD nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem Arikayce liposomal.

Przeanalizowano także dane dotyczące liczby składanych wniosków i zgód na refundację dla innych produktów leczniczych sprowadzanych zgodnie z pismem MZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. Mycobutin (rifabutin); Cyclorine (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Trecator (ethionamid); Ethide (ethionamid), dla których opracowano raporty AOTMiT, jednak należy zaznaczyć, że dla większości leków są to dane z roku 2021, stąd mogą być to dane niepełne. Dane te wskazują, że refundacja produktów leczniczych w mykobakteriozie płuc w ramach importu docelowego dotyczy pojedynczych pacjentów, co pozwala przypuszczać, iż również w przypadku Arikayce liposomal będą to pojedynczy chorzy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczba składanych wniosków i zgód na refundację dla innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu

Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Rok oceny	Źródło
Trecator (etionamid)	1	1	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/175/RPT/2021%2012%2029%20OT%20Ethide_Trecator_211229_BIP.pdf
Mycobutin (rifabutin)	1	3	2023 (w trakcie oceny przez AOTMiT)	-
Cyclorine (cycloserine)	1	1	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/094/RPT/94_OT.4211.22.2021_Cycloserine_Capsules.pdf
Lamprene (clofazimine)	3	2	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/095/RPT/95_OT.4211.21.2021_Lamprene_BIP.pdf
Ethide (ethionamid)	0	0	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/175/RPT/2021%2012%2029%20OT%20Ethide_Trecator_211229_BIP.pdf

Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii lekiem Arikayce liposomal przypadające na jednego pacjenta, przy założeniu (zgodnie z ChPL Arikayce liposomal), że dzienna dawka leku wynosi 590 mg (1 fiołka leku na dobę).

Zgodnie z ChPL Arikayce liposomal, *leczenie wziewną amikacyną liposomalną, jako część skojarzonego leczenia przeciwbakteryjnego, należy kontynuować przez 12 miesięcy po konwersji posiewu płwociny. Leczenia wziewną amikacyną liposomalną nie należy kontynuować dłużej niż maksymalnie 6 miesięcy, jeśli do tego momentu nie potwierdzono konwersji posiewu płwociny (ang. sputum culture conversion, SCC). Maksymalny czas trwania leczenia wziewną amikacyną liposomalną nie powinien przekraczać 18 miesięcy.*

Przyjęto zatem, że leczenie lekiem Arikayce liposomal u jednego pacjenta potrwa od 6 do 18 miesięcy.

28 ampułek leku Arikayce liposomal to koszt 43 462,88 zł, stąd koszt dla płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Arikayce liposomal u jednego pacjenta, wyniesie od ok. 283 285 zł (6 miesięcy leczenia) do 849 855 zł (18 miesięcy leczenia). Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Arikayce liposomal na 1 pacjenta.

Produkt leczniczy	Dawkowanie [mg/dzień]	Liczba opakowań	Liczba dawek / opakowanie	Cena brutto leku w aptece [zł]	Koszt NFZ* [zł]	
					6 miesięcy	18 miesięcy
ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg	590 mg	1	28 ampułek po 590 mg	43 462,88 zł	283 284,84	849 854,53

* Przyjęto, że rok ma 365 dni

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Arikayce liposomal, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy, ponadto dotychczas nie wydano zgody na refundację leku Arikayce liposomal w ramach importu docelowego.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 17.11.2023 r., znak PLD.45340.2445.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 17.11.2023 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Arikayce liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg**

we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT z prośbą o przekazanie dodatkowych danych do zlecenia (znak: OT.4211.30.2023.8.AM z dnia 11.12.2023 r.), w dniu 15.12.2023 r. otrzymano pismo MZ (PLD.45340.2445.2023.3.AB), w którym przekazano historię choroby pacjenta i jednocześnie zaznaczono, iż rekomendacja dotyczyć będzie wszystkich pacjentów w tym samym wskazaniu, którzy będą wnioskować o refundację tego samego leku, ale mogą mieć inne parametry czy wyniki badań. Z uwagi na powyższe należy zaznaczyć, że przekazana historia choroby nie zawęża wskazania ze zlecenia MZ.

Z pisma MZ (znak: PLD.45340.2445.2023.3.AB) wynika, iż wniosek dotyczy pacjenta dorosłego, z rozpoznaniem mykobakteriozy płuc, III grupa w klasyfikacji Rynyona (rodzaj *Mycobacterium intracellulare* i *Mycobacterium chimaera*¹²), kilkakrotnie hospitalizowanego od kwietnia 2021 r. i leczonego wieloma schematami leczenia, z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy i makrolidy, z progresją choroby.

Wraz z pismem zlecającym przekazano także informacje, iż *dla ww. produktu leczniczego nie wydano dotychczas zgody na refundację.*

Problem zdrowotny

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (non-tuberculous mycobacteria – NTM, mycobacteria other than tuberculosis – MOTT). Prątki niegruźlicze (NTM) klasyfikuje się na 4 grupy wg podziały Runyona, w zależności od szybkości wzrostu i zabarwienia. Stosowany jest również uproszczony podział na prątki wolno rosnące, których kolonie w hodowli pojawiają się po upływie 2-8 tyg. oraz prątki szybko rosnące, ze wzrostem już po upływie 3-5 dni. Wyodrębniono dotychczas >190 gatunków NTM, 25 z nich jest chorobotwórczych, z czego 10 jest przyczyną większości mykobakterioz.

Rozpoznanie mykobakteriozy płuc dokonywane jest na podstawie kryteriów klinicznych i mikrobiologicznych. Kryteria kliniczne obejmują wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego: zmiany naciekowe z rozpadem, guzki, masy guzków widoczne w badaniu obrazowym klatki piersiowej RTG lub wielogniskowe zmiany w oskrzelach z wieloma małymi guzkami w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykluczenie innych chorób. Kryteria mikrobiologiczne (konieczne spełnienie co najmniej jednego) obejmują: dodatnie wyniki posiewów płwociny z co najmniej dwóch oddzielnie pobranych próbek lub dodatni wynik przynajmniej jednej hodowli popłuczyn oskrzelowych lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub dodatni wynik badania histologicznego (ziarniniaki i nacieki typowe dla zakażeń wywołanych przez prątki lub stwierdzenie prątków kwasoodpornych) i jednocześnie dodatni wynik hodowli z przezoskrzelowej lub innej biopsji płuca, lub dodatni wynik badania histologicznego preparatu z biopsji płuca i dodatni wynik hodowli co najmniej jednej próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelowych.

Najczęstszym objawem mykobakteriozy płuc jest przewlekły kaszel z odkaszuszaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty. U pacjentów z rozległymi zmianami płucnymi może postępować wyniszczenie. Przebieg kliniczny mykobakteriozy płuc jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny¹³, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,25/100 000), a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74% oraz 64,4% przypadków. Wskaźnik 5-letniej śmiertelności u chorych na NTM utrzymuje się na poziomie 27%, charakteryzuje się on dużą zmiennością w zależności od populacji, wynoszącą od 10% do 48%. Grupa ryzyka obejmuje pacjentów w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, szczególnie mężczyźn.

¹² Należące do *Mycobacterium avium complex* (przyp. analityka)

¹³ https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf

Podstawowym lekiem w przypadku mykobakteriozy płuc jest azytromycyna lub klarytromycyna podawana łącznie z EMB (etambutol) lub RMP (ryfampicyna). W postaci ciężkiej choroby należy rozważyć dodanie pozajelitowo aminoglikozydu na czas 3 mies. W przypadku niepowodzenia standardowego leczenia po 6 mies. od jego rozpoczęcia można podać amikacynę w nebulizacji (250-500 mg/d z użyciem preparatu do iniekcji lub 590 mg/d w postaci liposomalnej).

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne Polskiej grupy Ekspertów (PGE) z 2015 r. i Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS) z 2023 r., wytyczne międzynarodowe The American Thoracic Society/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) z 2020 r., zalecenia brytyjskie British Thoracic Society (BTS) z 2017 r. oraz międzynarodowy konsensus panelu członków ATS, ERS, ESCMID i komitetu ds. wytycznych IDSA z 2022 r.

Polskie wytyczne PGE z 2015 r. i PTN AIDS 2023 **nie uwzględniają amikacyny liposomalnej**, w przypadku zakażeń *Mycobacterium avium complex* (MAC) zalecenia PGE 2015 odnoszą się jedynie do początkowej fazy leczenia. Z kolei wytyczne PTN AIDS 2023 zalecają schemat uwzględniający amikacynę podskórną w zakażeniach MAC w kolejnej linii leczenia.

ATS/ERS/ESCMID/IDSA z 2020 r. w przypadku pacjentów z zakażeniem MAC zaawansowanym lub opornym na makrolidy zalecają stosowanie w terapii początkowej m.in. amikacyny w postaciach pozajelitowych, natomiast wziewne postaci amikacyny, w tym **forma liposomalna**, nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie. Dołączenie **amikacyny liposomalnej** (zamiast wyłącznie standardowego schematu leków doustnych) do schematu leczenia MAC zalecane jest w przypadku pacjentów, u których nie przyniosła efektów terapia stosowana przez co najmniej 6 miesięcy. Zalecenia ATS/ERS/ESCMID/IDSA z 2020 r. nie wymieniają **amikacyny liposomalnej** w przypadku leczenia zakażeń *M. kansasii*, *M. xenopi* i *M. abscessus*, w zaawansowanej postaci zakażeń *M. xenopi* sugerują natomiast dodanie do schematu leczenia amikacyny pozajelitowej/wziewnej.

BTS z 2017 r. również nie odnosi się do stosowania **amikacyny liposomalnej**, natomiast przy zakażeniach MAC opornych na makrolidy zaleca dodanie amikacyny w postaci do wstrzykiwań. Według BTS 2017 amikacyna w nebulizacji powinna być wzięta pod uwagę w przypadku, gdy dożylna i domięśniowa droga podania jest niepraktyczna albo przeciwwskazana, lub gdy konieczna jest dłuższa terapia aminoglikozydami.

Amikacyna liposomalna nie znalazła się w opublikowanych zaleceniach dot. mniej powszechnych gatunków prątków niegruźliczych (zalecenia konsensusu ekspertów z 2022 r.), wytyczne odniosły się jedynie do formy podskórnej amikacyny przy leczeniu zakażeń *M fortuitum*, *M genavense*, *M malmoense*, *M szulgai*, *M simiae*.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce i stosowane w mykobakteriozie płuc są w ramach refundacji aptecznej: ryfampicyna, ofloksacyna, chlorowodorek etambutolu i klarytromycyna. Dodatkowo, opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne stanowią także: azytromycyna, amikacyna i.v. i moksyflokscyna (dostępne w ramach leczenia szpitalnego) oraz streptomycyna (wydawana z przepisu lekarza, poza Obwieszczeniem MZ) znajdujące się w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2023 r.

Należy zauważyć, że powyższe produkty lecznicze podawane są w schematach, które zależą m.in. od rodzaju prątków, wrażliwości/oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Arikayce liposomal nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych (ZIN 2020, HAS 2021, SMC 2021, AWMSG 2021, NHS 2022) oraz jedną pozytywną warunkową (NCPE 2022) rekomendację refundacyjną dla leku Arikayce liposomal w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Ponadto odnaleziono rekomendację niemiecką G-BA 2021, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania leku Arikayce liposomal w powyższej populacji. Dodatkowo odnaleziono dokument NICE, będący przeglądem i podsumowaniem odnalezionych dowodów dot. stosowania terapii Arikayce liposomal.

W rekomendacjach pozytywnych ZIN 2020 i SMC 2021 podkreślono, że dodanie terapii Arikayce liposomal do standardowego leczenia preparatami doustnymi zalecanymi przez wytyczne znacząco poprawia odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem posiewu płwociny po 6 mies., jaki i po 3 mies. po zakończeniu terapii. Agencja HAS 2021 w swojej pozytywnej rekomendacji zaznaczyła, że objęcie refundacją leku nie będzie miało istotnego

wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji. Ponadto podkreślono, że lek zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ścieżce opieki nad pacjentami w ww. wskazaniu. W pozytywnej rekomendacji AWMSG 2021 podkreślono, że podanie amikacyny liposomalnej za pomocą urządzenia do nebulizacji pozwala na dostarczenie substancji czynnej w zwiększonym stężeniu i zmniejszenie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych, w odróżnieniu od amikacyny podawanej dożylnie, która charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W rekomendacji NCPE 2022 zaznaczono, że pozytywna warunkowa decyzja dot. pacjentów, u których zawiodła terapia zalecana przez wytyczne stosowana przez 6 mies. Ponadto wskazano, że refundacja terapii Arikayce liposomal może być zasadna, jeżeli poprawiona będzie efektywność kosztowa, w porównaniu do istniejących terapii.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono najbardziej aktualny przegląd systematyczny badań RCT i obserwacyjnych Zangiabadian 2022, którego celem była ocena wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAI (amikacyna liposomalna do inhalacji) w leczeniu mykobakteriozy płuc wywołanej MAC (*Mycobacterium avium Complex*). W ramach przeglądu odnaleziono 4 badania: 3 badania RCT, w których wzięli udział dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem posiewu płwociny pod względem MAC podczas terapii schematem wielolekowym (GBT oparty na wytycznych ATS/IDSA 2007 r.) składającym się z co najmniej dwóch leków (Olivier 2017, badanie CONVERT - Griffith 2018, Winthrop 2021) oraz jedno badanie kohortowe dot. 75 pacjentów z badania RCT CONVERT, u których wystąpiła konwersja posiewów płwociny do 6 miesięcy oraz kontynuacja leczenia przez 12 miesięcy, a następnie obserwacja po zakończeniu leczenia (Griffith 2021).

Zangiabadian 2022

W badaniu Olivier 2016 u 91,6% pacjentów stosujących LAI oraz u 42,8% w grupie stosującej GBT odnotowano konwersję posiewu płwociny w 84. dniu (ok. 3 mies. terapii). W badaniu CONVERT (publikacja Griffith 2018) stosowanie amikacyny liposomalnej (LAI) wiązało się z powodzeniem terapii zdefiniowanym jako konwersja posiewów płwociny w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii u 29%, w porównaniu do 8,9% pacjentów stosujących GBT (OR=4,22 (95% CI: 2,08; 8,57), $p < 0,001$).

Badania Winthrop 2021 oraz Griffith 2021 stanowiły kontynuację badania CONVERT. Do badania Winthrop 2021 włączono pacjentów, u których na koniec badania CONVERT (6 mies. od rozpoczęcia terapii) uzyskano dodatni wynik posiewu, zarówno z grupy, która wcześniej stosowała LAI, jak i grupy GBT. W grupie pacjentów, która w badaniu CONVERT stosowała GBT, konwersję posiewu płwociny odnotowano u 33,3% w 12 miesiącu po zmianie terapii na LAI, w porównaniu do 13,7% pacjentów z grupy stosującej już wcześniej LAI. Do badania Griffith 2021 włączono pacjentów, którzy w badaniu CONVERT w 6. mies. terapii mieli odnotowaną konwersję posiewu płwociny w obu grupach i oceniono wśród nich utrzymującą się konwersję po 12 mies. przedłużonej terapii. U 63,1% pacjentów z grupy stosującej LAI+GBT uzyskano trwałą odpowiedź po 12 mies. przedłużonej terapii, w porównaniu do 30% pacjentów w grupie stosującej GBT. Dodatkowo w przeglądzie przedstawiono informację, że w grupie LAI+GBT u 46,2% pacjentów 12 mies. od zakończenia powodzeniem leczenia osiągnięto trwałą konwersję posiewu płwocin, w porównaniu do 0% z grupy GBT (u żadnego pacjenta nie odnotowano trwałej konwersji posiewu).

W badaniu Griffith 2018 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) zgłoszono odpowiednio u 98,2% i 91,1% pacjentów odpowiednio w grupie LAI+GBT i GBT. U pacjentów najczęściej zgłaszano TEAEs związane z układem oddechowym odpowiednio 87,4% i 50% w grupie LAI+GBT i GBT. Wszystkie oceniane zdarzenia niepożądane w badaniu Griffith 2018 występowały częściej w grupie LAI+GBT niż w grupie GBT. Autorzy przeglądu podkreślili, że w przedłużonej fazie badania CONVERT (publikacja Winthrop 2021) nie wykryto także żadnych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii LAI. W badaniu obserwacyjnym Griffith 2021 również nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa występujących po przedłużonej do 12 mies. terapii LAI, innych niż w badaniu CONVERT.

Autorzy przeglądu Zangiabadian 2022 pokreślili, że jego wyniki wskazują, że dodanie amikacyny liposomalnej w nebulizacji do GBT może zwiększyć współczynnik konwersji posiewu płwociny i pomóc w uzyskaniu wczesnego oraz trwałego negatywnego wyniku posiewu płwociny. Ponadto przedłużona terapia LAI wykazuje korzyści u pacjentów ze stwierdzoną opornością na terapię początkową.

Raaijmakers 2021

Przegląd Raaijmakers 2021 nie spełnił zdefiniowanych kryteriów włączenia ze względu na fakt, iż jego autorzy przeprowadzili przegląd jedynie w jednej bazie (PubMed), jednak przegląd ten dostarcza danych z badań dotyczących wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii amikacyną podawanej w formie dożylniej, w postaci do inhalacji oraz w postaci liposomalnej do nebulizacji w ocenianym wskazaniu. Autorzy przeglądu Raaijmakers 2021 wskazali, że w praktyce klinicznej dodatkowe korzyści wynikające z dodania dożylniej amikacyny do schematów leczenia choroby MAC są słabo zbadane, ale wydają się niewielkie. W przypadku choroby odpornej

na makrolidy dożylne podawanie amikacyny zalecane jest w przypadku ciężkiej lub nawracającej choroby, ale zalecenie to nie opiera się na wiarygodnych danych z badań klinicznych. Zaznaczono, że jedynie w przypadku amikacyny liposomalnej udowodniono jej wyraźną wartość dodaną wykazaną w badaniach wysokiej jakości. Ponadto autorzy przeglądu wskazują, że terapię amikacyną liposomalną w nebulizacji opracowano w celu zapewnienia skutecznego stężenia amikacyny w płucach oraz umożliwienie lepszej penetracji preparatu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie otrzymano opinii eksperckich, które pozwalałyby na oszacowanie liczebności populacji docelowej. Dane z bazy SWIAD NFZ wskazują, że w latach 2018 - 2023 (I. półrocze) rozpoznano odpowiednio 694 (2018 r.), 765 (2019 r.), 682 (2020 r.), 655 (2021 r.), 743 (2022 r.) i 608 dorosłych pacjentów (2023 r., pierwsze półrocze) z rozpoznaniem wg ICD-10: A31.0 (Płucne zakażenia prątkowe. Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium:-avium*; - *intracellulare* [*Bathey bacillus*]; - *kansasii*). Należy jednak zauważyć, że rozpoznania te dotyczą różnych gatunków prątków, ponadto lek Arikayce liposomal zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial, NTM) *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Podsumowując, leczenie lekiem Arikayce dotyczy pacjentów, którzy otrzymali wiele schematów leczenia oraz nie wykazują oporności na amikacynę, stąd na podstawie danych z bazy SWIAD nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem Arikayce liposomal.

Przeanalizowano także dane dotyczące liczby składanych wniosków i zgód na refundację dla innych produktów leczniczych sprowadzanych zgodnie z pismem MZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. Mycobutin (rifabutin); Cyclocline (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Treacator (ethionamid); Ethide (ethionamid), dla których opracowano raporty AOTMiT. Należy zaznaczyć, że dla większości leków są to dane z roku 2021, stąd mogą być to dane niepełne. Dane te wskazują, że refundacja produktów leczniczych w mykobakteriozie płuc w ramach importu docelowego dotyczy pojedynczych pacjentów, co pozwala przypuszczać, iż również w przypadku Arikayce liposomal będą to pojedynczy chorzy.

Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii lekiem Arikayce liposomal przypadające na jednego pacjenta, przy założeniu (zgodnie z ChPL Arikayce liposomal), że dzienna dawka leku wynosi 590 mg (1 fiołka leku na dobę), a leczenie lekiem Arikayce liposomal u jednego pacjenta potrwa od 6 do 18 miesięcy.

28 ampułek leku Arikayce liposomal to koszt 43 462,88 zł, stąd oszacowany koszt dla płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Arikayce liposomal u jednego pacjenta, wyniesie od ok. 283 285 zł (6 miesięcy leczenia) do 849 855 zł (18 miesięcy leczenia).

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Arikayce liposomal, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy (jest to pierwszy wniosek o refundację leku Arikayce liposomal w ramach importu docelowego).

Opinie ekspertów

Brak.

12. Źródła

Badania wtórne	
Zangiabadian 2022	Zangiabadian M. et al., Amikacin liposome and Mycobacterium avium complex: A systematic review, Plos One, 2022, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279714
Raaijmakers 2021	Raaijmakers J. et al., The role of amikacin in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease, Informa UK Limited, 2021, https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1953472
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020	Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., et al., Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J 2020; 56: 2000535, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8375621/
AWMSG 2021	Recommendation of All Wales Medicines Strategy Group Amikacin liposomal (Arikayce) 590 mg nebuliser dispersion, 2021
BTS 2017	Haworth C.S., Banks J., Capstick T., et al., British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) Thorax 2017;72:ii1–ii64. https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_2/ii1.long
G-BA 2021	Bundesministerium für Gesundheit, Amikacin (Mycobakterium-avium-Komplex-Lungeninfektionen), 2021
HAS 2021	Haute Autorite De Sante, transparency committee summary, Arikayce liposomal 590 mg nebuliser dispersion, 2021
Konsensus 2022	C. Lange et al., Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases, Lancet Infect Dis 2022; 22: e178–90, https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00586-7/fulltext
NCPE 2022	Cost-effectiveness of inhaled liposomal amikacin (Arikayce) for the treatment of non-tuberculosis mycobacterial (NTM) lung infections due to Mycobacterium avium Complex (MAC) in adults with limited treatment options, who do not have cystic fibrosis (CF), National Centre for Pharmacoeconomics, 2022
NHS 2022	NHS England specialised services, clinical panel report, nebulised liposomal amikacin, 2022
NHS 2022	NHS England specialised services, clinical panel report, 2022, intervention: nebulised liposomal amikacin
NICE 2021	NICE, Antimicrobial prescribing: nebulised liposomal amikacin, Evidence summary, 2021
NICE 2021	Antimicrobial prescribing: nebulised liposomal amikacin, evidence summary, 2021
PGE 2015	Emeryk A., Mazurek H., Pirożyński M. et al., Macrolide antibiotics in respiratory diseases. Recommendations of the Polish Expert Group — AD 2015. Pneumonol Alergol Pol 2016; 84: 62–80. https://www.researchgate.net/publication/361351555_Antybiotyki_makrolidowe_w_chorobach_ukladu_oddechowego_Rekomendacje_Polskiej_Grupy_Ekspertow_-_2015
PTN AIDS 2023	Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023. Redakcja wydania 2023: Miłosz Parczewski, Magdalena Witak-Jędra, Bogusz Aksak-Wąs, ISBN 978-83-67471-12-1, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS Warszawa–Szczecin 2023, https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf
SMC 2021	Scottish Medicines, amikacin liposomal nebuliser dispersion 590mg (Arikayce), 2021
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland, Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Arikayce liposomaal), 2020
Pozostałe publikacje	
ChPL Arikayce liposomal	Charakterystyka produktu leczniczego, Arikayce liposomal, dostęp: 2.01.2024 r.
EPAR Arikayce liposomal 2020	EMA, Assessment report Arikayce liposomal International non-proprietary name: amikacin Procedure No. EMEA/H/C/005264/0000, dostęp: 29.12.2023 r.
Griffith 2007	Griffith D. et al., An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, Am J Respir Crit Care Med, 2007
PZH 2022	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 roku, 2023
Szczeklik 2023	Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika 2023, Mykobakteriozy
TLI Arikayce liposomal 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 002/2020, ARIKAYCE liposomal (amikacini sulfas) we wskazaniu: leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. Non-Tuberculous Mycobacterial, NTM) Mycobacterium avium Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
19	Search: (((((((Mycobacterial Lung Disease[MeSH Terms]) OR (Mycobacterial Lung Disease[Title/Abstract])) OR (pulmonary mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[MeSH Terms])) OR (Mycobacterium[Title/Abstract])) OR (Mycobacterium[MeSH Terms])) AND (((((((Liposomal Amikacin[MeSH Terms]) OR (Amikacin Liposomal[Title/Abstract])) OR (ARIKAYCE liposomal[Title/Abstract])) OR (Liposomal Amikacin[Title/Abstract])) OR (amikacin[MeSH Terms])) OR (amikacin[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	30
18	Search: (((((((Mycobacterial Lung Disease[MeSH Terms]) OR (Mycobacterial Lung Disease[Title/Abstract])) OR (pulmonary mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[MeSH Terms])) OR (Mycobacterium[Title/Abstract])) OR (Mycobacterium[MeSH Terms])) AND (((((((Liposomal Amikacin[MeSH Terms]) OR (Amikacin Liposomal[Title/Abstract])) OR (ARIKAYCE liposomal[Title/Abstract])) OR (Liposomal Amikacin[Title/Abstract])) OR (amikacin[MeSH Terms])) OR (amikacin[Title/Abstract]))	1,493
17	Search: (((((((Mycobacterial Lung Disease[MeSH Terms]) OR (Mycobacterial Lung Disease[Title/Abstract])) OR (pulmonary mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[MeSH Terms])) OR (Mycobacterium[Title/Abstract])) OR (Mycobacterium[MeSH Terms])	132,627
16	Search: Mycobacterium[MeSH Terms]	103,371
15	Search: Mycobacterium[Title/Abstract]	96,494
14	Search: (((((((Mycobacterial Lung Disease[MeSH Terms]) OR (Mycobacterial Lung Disease[Title/Abstract])) OR (pulmonary mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (mycobacteriosis[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[Title/Abstract])) OR (MAC lung disease[MeSH Terms]))	6,832
13	Search: MAC lung disease[MeSH Terms]	1,418
12	Search: MAC lung disease[Title/Abstract]	120
11	Search: mycobacteriosis[Title/Abstract]	1,610
10	Search: pulmonary mycobacteriosis[Title/Abstract]	97
9	Search: Mycobacterial Lung Disease[Title/Abstract]	266
8	Search: Mycobacterial Lung Disease[MeSH Terms]	3,992
7	Search: (((((((Liposomal Amikacin[MeSH Terms]) OR (Amikacin Liposomal[Title/Abstract])) OR (ARIKAYCE liposomal[Title/Abstract])) OR (Liposomal Amikacin[Title/Abstract])) OR (amikacin[MeSH Terms])) OR (amikacin[Title/Abstract]))	12,392
6	Search: amikacin[Title/Abstract]	11,596
5	Search: amikacin[MeSH Terms]	4,615
4	Search: Liposomal Amikacin[Title/Abstract]	56
3	Search: ARIKAYCE liposomal[Title/Abstract]	90
2	Search: Amikacin Liposomal[Title/Abstract]	7
1	Search: Liposomal Amikacin[MeSH Terms]	92

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2023)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Liposomal Amikacin.ab,kf,ti.	103
2	ARIKAYCE liposomal.ab,kf,ti.	1
3	amikacin.ab,kf,ti.	16508

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	Mycobacterial Lung Disease.ab,kf,ti.	407
5	Mycobacterial Lung Disease.mp.	413
6	mycobacteriosis.ab,kf,ti.	2059
7	MAC lung disease.ab,kf,ti.	199
8	MAC lung disease.mp. or Mycobacterium avium complex infection/	389
9	Mycobacterium/ or Mycobacterium avium complex infection/	17938
10	Mycobacterium.ab,kf,ti.	102738
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	111649
12	1 or 2 or 3	16508
13	11 and 12	1792
14	randomized controlled trial/	793826
15	meta analysis/ or "systematic review"/	571999
16	randomized controlled trial.ab,kf,ti.	151475
17	meta analysis.ab,kf,ti.	319928
18	systematic review.ab,kf,ti.	348872
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	1478269
20	13 and 19	55

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 19.12.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Liposomal Amikacin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#2	(ARIKAYCE liposomal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#3	(amikacin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	983
#4	(Mycobacterial Lung Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	90
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#6	(mycobacteriosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	116
#7	(MAC lung disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174
#8	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#9	MeSH descriptor: [Mycobacterium] explode all trees	818
#10	(Mycobacterium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2084
#11	#1 or #2 or #3	983
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	2285
#13	#11 and #12	62
#14	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	25729
#15	(randomized controlled trial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	828305
#16	MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees	0
#17	("meta-analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20816
#18	MeSH descriptor: [Systematic Review] explode all trees	426
#19	(systematic review):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13114
#20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	832923
#21	#13 and #20	30