



Rekomendacja nr 48/2025

z dnia 25 kwietnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego
Albendazol Micro Labs we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana
przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez
*Echinococcus granulosus***

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Albendazol Micro Labs 400 mg we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Albendazol Micro Labs 400 mg we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*. Lek nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze w bąblowicy, w większości zalecają stosowanie albendazolu w leczeniu farmakologicznym u pacjentów nieoperacyjnych z pierwotną bąblowicą wątroby. Alternatywnymi technologiami medycznymi stosowanymi w leczeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *Echinococcus multilocularis* oraz *Echinococcus granulosus* jest mebendazol w postaci tabletek w dawce 100 mg w opakowaniu 6 tabletek, podawany w dawce 40-50 mg/ kg m.c. na dobę. Przy czym, z uwagi na schemat dawkowania w ocenianym wskazaniu oraz dostępne na polskim rynku produkty lecznicze, zastosowanie mebendazolu jest mało prawdopodobne. Do innych opcjonalnych technologii z tożsamą substancją czynną co wnioskowana, można zaliczyć produkty lecznicze Zentel bądź Andazol, które nie są dostępne w obrocie na terenie kraju w opakowaniach większych niż 3 tabletki. Mając na uwadze powyższe dostrzega się niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wynikającą z dawkowania (2 razy dziennie) oraz długoterminowego stosowania albendazolu (2/3, 28-dniowe cykle), a w konsekwencji wysokiego kosztu miesięcznej terapii z uwagi na brak refundacji ww. preparatów.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne oraz 2 badania retrospektywne, które wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania albendazolu w ocenianych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Albendazol Micro Labs.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów Albendazol Micro Labs 400 mg sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby w wariantcie podstawowym 778 502 zł.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* oraz bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Bąblowica wątroby jest pasożytniczą chorobą odzwierzęcą (zoonozą) wywołaną przez larwalne postaci tasieńców bąblowcowych (*Echinococcus*). Rodzaj *Echinococcus* należy razem z tasieńcami rodzajów *Taenia* do rodziny tasieńców Taeniidae.

U ludzi bąblowicę najczęściej wywołują dwa gatunki tasieńców: *Echinococcus multilocularis* powodującego bąblowicę wielokomorową/wielojamową (alweokokoza, ang. alveolar echinococcosis, AE) oraz *Echinococcus granulosus* powodującego bąblowicę jednokomorową/jednojamową (echinokokoza, ang. cystic echinococcosis, CE).

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywną technologią medyczną dostępną na polskim rynku zawierającą substancje tożsamą z substancją wnioskowaną są produkty lecznicze: Andazol 400 mg (3 tabletki); Zentel 400mg/20ml zawiesina doustna (1 butelka po 20ml) oraz Zentel 400 mg tabletki do rozgryzania i żucia (opakowania po 1, 60 oraz 100 tabletek). Obecnie w obrocie nie ma opakowań produktu leczniczego Zentel zawierających 60 lub 100 tabletek.

Ponadto, mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych alternatywną technologią stanowi lek Vermox (mebendazol), 100 mg, tabletki, opakowanie 6 tabletek.

Opis wnioskowanego świadczenia

Albendazol jest pochodną benzimidazolu, która wykazuje działanie przeciwpierwotniakowe i przeciwwrobacze wobec pasożytów jelitowych i tkankowych. Albendazol ma działanie larwobójcze, jajobójcze i robakobójcze, które prawdopodobnie jest spowodowane hamowaniem polimeryzacji tubuliny w cytoplazmatycznym układzie mikrotubul pasożytów jelitowych. Prowadzi to do zaburzenia metabolizmu robaków, w tym do utraty energii, czego skutkiem jest unieruchomienie wrażliwych robaków. Albendazol działa poprzez zakłócanie metabolizmu pasożytów co prowadzi do ich śmierci.

Albendazol stosuje się u osób dorosłych i młodzieży o masie ciała > 60 kg w leczeniu infekcji pasożytniczych (w chorobach wskazanych powyżej). Czas stosowania albendazolu wynosi 2-3 cykle po 28 dni w obu typach bąblowicy. W przypadku bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. granulosus* rutynowo stosuje się albendazol przez 3 cykle, zaś terapia dłuższa niż 6 miesięcy rzadko jest konieczna. W przypadku bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. multilocularis* czas podawania albendazolu wskazywany jest jako 2 lata.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono we wskazaniu:

- bąblowica wywołana przez *Echinococcus granulosus* - dwa przeglądy systematyczne (Velasco-Tirado 2018, Nasseri-Moghaddam 2011). W ramach opracowania z 2018 r. przedstawiono m.in. porównanie efektywności terapii albendazolem i mebendazolem. W publikacji z 2011 r. oceniano skuteczność

i bezpieczeństwo terapii PAIR (puncture, aspiration, injection, and reaspiration) stosowanej z lub bez farmakoterapii benzimidazolem w leczeniu pacjentów z niepowikłanymi bąblowcowymi torbielami wątroby (ang. hepatic hydatid cysts). Terapię PAIR porównywano z brakiem leczenia, pozorowaną terapią PAIR, leczeniem chirurgicznym oraz farmakoterapią, w tym albendazolem;

- bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* - dwa badania Zavoikin 2021 oraz Nahorski 2013. Celem retrospektywnego badania Zavoikin 2021 była ocena efektywności klinicznej i tolerancji albendazolu u pacjentów zakażonych *E. multilocularis*, w zależności od przebytego bądź nie zabiegu chirurgicznego i czasu trwania farmakoterapii. Badanie Nahorski 2013 stanowi analizę prospektywną i retrospektywną danych klinicznych i epidemiologicznych autochtonicznych przypadków bąblowicy wielojamowej u ludzi.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*

Velasco-Tirado 2018

Stosowanie albendazolu z leczeniem chirurgicznym było skuteczniejsze niż samo leczenie chirurgiczne w zakresie wpływu na żywotność skoleksów – liczba skoleksów martwych lub nieżywotnych była istotnie statystycznie (IS) większa w grupie pacjentów, u których do leczenia chirurgicznego dodano albendazol, OR=47,97 (95% CI: 3,93; 586,25).

Wyniki porównania albendazolu z placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wskazują na IS przewagę albendazolu nad placebo, OR=25,59 (95% CI: 3,39; 193,22). Ponadto, albendazol okazał się IS lepszy niż mebendazol w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, OR=2,36 (95% CI: 1,28; 4,36).

W badaniu nie oceniano bezpieczeństwa.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu wskazują, iż: leczenie farmakologiczne poprawia wyniki u pacjentów z CE, którzy zostaną poddani leczeniu chirurgicznemu; terapia albendazolem jest podstawową formą farmakoterapii, którą należy wziąć pod uwagę w postępowaniu medycznym u pacjentów z CE; leczenie skojarzone albendazolem w połączeniu z prazykwantelem wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z leczeniem samym albendazolem w odniesieniu do liczby wyleczonych torbieli lub uzyskanej poprawy.

Nasseri-Moghaddam 2011

Albendazol w skojarzeniu z metodą PAIR był porównywalny z leczeniem chirurgicznym. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 17 miesięcy. W żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zgonów. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic między obiema grupami w zakresie ostatecznie osiągniętej średnicy torbieli ($p=0,20$). W obu badanych grupach miana przeciwciał echinokokowych po początkowym wzroście stopniowo spadały, jednak różnice między grupami PAIR + albendazol a leczeniem chirurgicznym nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: 76% vs 68%, $p=0,74$). Średni okres hospitalizacji był istotnie statystycznie krótszy w przypadku stosowania PAIR + albendazol w porównaniu z leczeniem chirurgicznym (odpowiednio: 4,2 (SD 1,5) dnia vs 12,7 (SD 6,5) dnia, $p<0,001$).

W zakresie bezpieczeństwa w grupie PAIR + albendazol IS rzadziej raportowano powikłania związane z zastosowanym leczeniem niż w grupie, w której przeprowadzono leczenie chirurgiczne (odpowiednio: 32% vs 84%, $p<0,001$).

Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*

Zavoikin 2021

Ocenę skuteczności przeprowadzono u pacjentów podzielonych na grupy względem przebytej hepatotekmonii (całkowitej bądź częściowej) lub brakiem możliwości resekcji wątroby. U pacjentów, u których przeprowadzono hepatotekomię przeciwciała anty-*Echinococcus* (Ab) nie były wykrywalne.

W grupie pacjentów z częściową resekcją odnotowano niewykrywalne miano Ab u 72%, a u 28% było utrzymane. U pacjentów, u których nie było możliwości resekcji miano Ab było utrzymane u wszystkich.

Skuteczność leczenia przeciw pasożytniczego rozumiana jako zahamowanie rozwoju guza wyniosła odpowiednio 88% u pacjentów z niekompletną resekcją i 60% u pacjentów nieoperacyjnych.

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 52 spośród 117 pacjentów (44,4%); najczęściej podwyższenie poziomu transaminaz (26,5%), ale tylko u 7,7% pacjentów spowodowało to przerwanie lub zaprzestanie terapii albendazolem. Pozostałe objawy dotyczyły łagodnych reakcji alergicznych, bólu głowy, zmęczenia i nudności. Nie stwierdzono bezpośredniego związku między częstością działań niepożądanych a czasem trwania terapii albendazolem.

Nahorski 2013

W badaniu nie odniesiono się do skuteczności albendazolu.

Zdarzenia niepożądane albendazolu odnotowano u co najmniej 8 (6,6%) pacjentów w postaci: zapalenia wątroby (n = 4), leukopenii (n = 4), łysienia (n = 2). Zdarzenia niepożądane rozpoznawano najczęściej w grupie wiekowej od 41 do 50 lat. U 4 pacjentów przerwano leczenie albendazolem z powodu działań niepożądanych.

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż dowody z wysokiego poziomu wiarygodności (przegląd systematyczny, metaanaliza, randomizowane badanie kliniczne) odnaleziono jedynie dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*, zaś dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* odnaleziono jedynie badania retrospektywne.

Ponadto, populacja w większości badań różniła się od populacji wnioskowanej, gdyż uwzględniała również bąblowicę innych organów niż wątroba.

Ocena skuteczności lub bezpieczeństwa albendazolu nie zawsze była głównym celem odnalezionych badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Cenę leku Albendazol Micro Labs przyjęto wg danych odnalezionych na niemieckiej stronie apteki internetowej¹. Dla uproszczenia cenę tę potraktowano jako cenę hurtową brutto zawierającą podatek VAT. Oszacowany koszt ponoszony przez płatnika na refundację 1 opakowania leku Albendazol Micro Labs, o mocy 400 mg, zawierające 60 tabletek wyniesie 1297,50 zł.

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

Nie dotyczy.

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

Koszt opakowania produktu leczniczego Albendazol Micro Labs przyjęto zgodnie z ceną odnalezioną na niemieckiej stronie internetowej apteki. Założono, że liczba opakowań wyniesie średnio:

- w leczeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. granulosus* 3 opakowania leku rocznie,

¹<https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/15628856/albendazol-micro-labs-400-mg.htm?msocid=0018b31de4af6fd12cffa623e5bd6ee4>
data odczytu: 25.03.2025 r.; przeliczono wg średniego kursu walut NBP z dnia 25.03.2025 r.

- w leczeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. multilocularis* 12 opakowań leku rocznie.

Wykonano prognozę liczebności populacji przyjmując:

- w wariancie podstawowym 40 pacjentów w każdym ze wskazań, łącznie 80 rocznie,
- w wariancie maksymalnym 120 pacjentów we wskazaniu bąblowica wątroby wywołana przez *E. granulosus* oraz 116 pacjentów we wskazaniu bąblowica wątroby wywołana przez *E. multilocularis*, łącznie 236 rocznie.

Przyjmując powyższe założenia, koszty refundacji w całej populacji pacjentów mogą wynieść:

- w wariancie podstawowym:
 - dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *E. granulosus* - 155 700 zł,
 - dla wskazania bąblowicy wątroby wywołana przez *E. multilocularis* – 622 802 zł
- w wariancie maksymalnym:
 - dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *E. granulosus* – 467 100 zł,
 - dla wskazania bąblowicy wątroby wywołana przez *E. multilocularis* – 1 806 125,80 zł

Łączne roczne koszty refundacji wyniosłyby w wariancie podstawowym 778 502 zł, w wariancie maksymalnym 2 273 225,80 zł. Należy jednak zauważyć, że wariant maksymalny jest mało prawdopodobny, gdyż zakłada, że wszyscy pacjenci, u których sprawozdano oceniane wskazanie jako rozpoznanie główne lub współistniejące stosują albendazol refundowany w ramach importu docelowego.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania obarczone są dużą niepewnością dotyczącą rzeczywistej ceny leku sprowadzanego w ramach importu docelowego, czasu stosowania albendazolu u poszczególnych pacjentów oraz liczby chorych, u których albendazol będzie stosowany.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze bąblowicy (WHO IWGE 1996, Brunetti 2010 oraz Belhassen Garcia 2019).

Wytyczne Nieformalnej Grupy Roboczej ds. Bąblowicy działającej przy WHO (ang. Informal Working Group on Echinococcosis, IWGE) zalecają, u pacjentów z bąblowicą jednokomorową, leczenie farmakologiczne u pacjentów nieoperacyjnych z pierwotną echinokokozą wątroby lub płuc oraz pacjentów z wieloma cystami w dwóch lub więcej organach i z cystami w otrzewnej, w prewencji wtórnej bąblowicy, przedoperacyjnie w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz torbieli oraz w połączeniu z PAIR w celu zwiększenia efektu. U pacjentów z bąblowicą wielokomorową leczenie farmakologiczne jest wskazane przez co najmniej dwa lata po radykalnej operacji, a także przez kilka lat u pacjentów nieoperacyjnych, po niekompletnej resekcji zmian pasożytniczych lub po przeszczepieniu wątroby.

W dokumencie Brunetti 2010, który jest aktualizacją wytycznych WHO IWGE 1996, sugeruje się utrzymanie zaleceń dotyczących leczenia przy użyciu bezimidazoli. Największą zmianą w wytycznych z 2010 r. względem 1996 r. jest określenie albendazolu (ABZ) jako podstawowego leku stosownego w alweokokozy oraz leku z wyboru w leczeniu echinokokozy i zalecenie ciągłego stosowania ABZ.

Według konsensusu hiszpańskich stowarzyszeń Belhassen-Garcia 2019, albendazol jest określony jako lek z wyboru w przypadkach nieoperacyjnej lub wielonarządowej echinokokozy oraz jako farmakoterapia okołooperacyjna.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45340.316.2025.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* oraz bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* oraz bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Albendazol Micro Labs we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*
2. Raport nr: OT.4211.3.2025 Albendazol Micro Labs we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Data ukończenia: 9 kwietnia 2025 r.