



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4211.3.2025

Data ukończenia: 8 kwietnia 2025 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) 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), 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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 przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

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: nie dotyczy.

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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

AE	Bąblowica wielokomorowa/wielojamowa; alweokokoza (ang. <i>alveolar echinococcosis</i>)
ABZ	Albendazol
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMZ	benzimidazole, grupa leków
CD	Cena detaliczna
CE	Bąblowica jednokomorowa/jednojamowa; echinokokoza (ang. <i>cystic echinococcosis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IWGE	Informal Working Group on Echinococcosis
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
MBZ	Mebendazol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OIE	Office International des Epizooties
OLTx	Ortotopowe przeszczepienie wątroby (ang. <i>orthotopic liver transplantation</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	17
8. Alternatywne technologie medyczne	18
9. Wskazanie dowodów naukowych	19
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	19
9.2.1. Opis badań włączonych do analizy	19
9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
9.3. Podsumowanie dowodów naukowych	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 26	26
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła	32
13. Załączniki	34
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
13.2. Diagram selekcji publikacji	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	25.02.2025 r.
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.316.2025.1.KSz
Data i znak pisma uzupełniającego	11.03.2025 r.
	PLD.45340.316.2025.3.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
produkt leczniczy: Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* oraz bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2004 r. poz. 686z 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 2024 r. poz. 930, z późn.zm.)

☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowana technologia medyczna:

- Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg

Do finansowania we wskazaniach:

bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*

bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.02.2025 r., znak PLD.45340.316.2025.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 25.02.2025 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*. Następnie, pismem z dnia 11.03.2024 r., znak PLD.45340.316.2025.3.KSz (data wpływu do AOTMiT: 12.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił poszerzenie wskazania produktu leczniczego będącego przedmiotem oceny o rozpoznanie: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, dotychczas złożono 6 wniosków o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego we wskazaniu bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* w ramach importu docelowego. Wnioski te nie zostały jeszcze rozstrzygnięte.

W rozmowie telefonicznej z przedstawicielką MZ uzyskano informacje, że dotychczas w ramach importu docelowego nie sprowadzono leku Albendazol Micro Labs dla żadnego pacjenta, dlatego MZ nie dysponuje informacją o cenie leku. Ponadto, zaktualizowano liczbę dotychczas złożonych wniosków w przedmiotowej sprawie: łączna liczba wynosi 12 (11 wniosków dla bąblowicy wątroby wywołanej *E. multilocularis* oraz 1 wniosek dla bąblowicy wątroby wywołanej *E. granulosus*).

Analizowany produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

- Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* (ICD-10: 67.5)
- Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus* (ICD-10: 67.0)

Definicja

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

U ludzi bąblowicę najczęściej wywołują dwa gatunki tasiemców:

- *Echinococcus multilocularis* powodującego bąblowicę wielokomorową/wielojamową (alweokokoza, ang. alveolar echinococcosis, AE) oraz
- *Echinococcus granulosus* powodującego bąblowicę jednokomorową/jednojamową (echinokokoza, ang. cystic echinococcosis, CE).

Człowiek zaraża się poprzez spożycie żywności zanieczyszczonej jajami inwazyjnymi (droga pokarmowa: zanieczyszczone ręce, skażona karmem zwierząt żywność i woda), stając się przypadkowym żywicielem pośrednim. W Polsce najczęstszym źródłem zakażenia jest pies, lis oraz zanieczyszczony pokarm. Nieprzestrzeganie zasad higieny, bliski kontakt z zakażonymi zwierzętami i spożywanie niedogotowanej, niemytej, skażonej jajami tasiemca żywności (np. warzyw, owoców leśnych) stanowi czynniki ryzyka zakażenia. Rocznie dochodzi w Polsce do ok. 40 zakażeń, obszary endemicznego występowania tasiemca to woj. pomorskie, warmińsko-mazurskie, małopolskie i podkarpackie.

W jelicie cienkim człowieka z jaja wylęga się larwa - onkosfera, która przenika przez ścianę jelita do krążenia wrotnego i lokalizuje się w narządach wewnętrznych. W przypadku zarażenia *Echinococcus granulosus* po przeniknięciu do wątroby larwa tworzy dobrze odgraniczoną torbiel, która powoli się powiększa (0,5–1 cm/rok). W przypadku zarażenia *Echinococcus multilocularis* po przeniknięciu do wątroby larwa tworzy konglomerat wielu drobnych torbieli, pozbawiony torebki łącznotkankowej; torbiele wrastają w miąższ wątroby wzdłuż naczyń krwionośnych i dróg żółciowych, mogą naciekać inne narządy lub rozprzestrzeniać się z krwią w całym organizmie.

Bąblowica charakteryzuje się długim okresem bezobjawowym, a rozpoznanie często jest przypadkowe. Echinokokoza może nie powodować objawów od kilkunastu miesięcy do kilku lat, w przypadku alweokokozy, wywołanej przez *E. multilocularis* okres bezobjawowy może wynosić 5-15 lat.

Tasiemce mogą ulokować się w każdym organie lub tkance, lecz w 80-95% przypadków znajdowane są w wątrobie i płucach. Postać *E. multilocularis* rozwija się głównie w wątrobie, wytwarzając wypustki przenikające do mięszu wzdłuż naczyń krwionośnych. W trakcie dalszego wzrostu larwy, powstają pęcherzyki o średnicy od 0,5 do 6 mm, które mogą odrywać się od torbieli i tworzyć przerzuty, przemieszczając się drogą naczyń krwionośnych i chłonnych najczęściej do płuc i mózgu. W swoim przebiegu bąblowce mogą osiągać do kilkunastu centymetrów średnicy, w przypadku lokalizacji wątrobowej mogą uciskać drogi żółciowe, powodując zastój żółci i rozwój żółtaczki cholestatycznej, a w przypadku ucisku na naczynia wnęki wątrobowej - nadciśnienie wrotne, dodatkowo powodując zakrzepicę żyły wrotnej. W lokalizacji płucnej duże torbiele objawiają się kaszlem, skróceniem oddechu i/lub bólem w klatce piersiowej. Szczególnie niebezpieczne są larwy rozwijające się w ośrodkowym układzie nerwowym i gałce ocznej, gdzie efektem ucisku może być poważne uszkodzenie narządu.

[Źródło: mp.pl a; mp.pl b, Szczeklik 2021, gov.pl, Magdzik 2004, opinia eksperta klinicznego, Prof. Raszei-Wyszomirskiej]

Epidemiologia

Bąblowica wielojamowa występuje wyłącznie na półkuli północnej, natomiast bąblowica jednojamowa – na całym świecie. W Polsce obie postaci są rzadko rejestrowane, rocznie odnotowuje się kilkadziesiąt przypadków bąblowicy.

Zapadalność na bąblowicę w Polsce wyniosła 0,05 na 100 tys. mieszkańców (18 przypadków) w 2020 r., 0,07 / 100 tys. (26 przypadków) w 2021 r., 0,12 / 100tys. (46 przypadków) w 2022 r. oraz 0,17 (65 przypadków) w 2023 r.

[Źródło: Szczeklik 2021, gov.pl]

Leczenie

Leczenie przyczynowe obejmuje:

- wycięcie zmiany (z marginesem zdrowych tkanek) w skojarzeniu z albendazolem (podstawowa metoda leczenia), w przypadkach nieoperacyjnych stosuje się przewlekłe leczenie albendazolem;
- kwalifikacja do zabiegu transplantacji wątroby - w przypadkach zajęcia większości narządu przez torbiele *E. multilocularis*;
- leczenie farmakologiczne: albendazol, w przypadku nietolerancji: mebendazol;
- PAIR (*puncture, aspiration, injection, and reaspiration*) w przypadku echinokokozy: nakłucie torbieli, aspiracja treści i wstrzyknięcie do niej hipertonicznego roztworu NaCl lub 95% etanolu, a następnie ponowna aspiracja zawartości po 10–15 min. Metodę tę stosuje się w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym, gdy nie ma możliwości leczenia operacyjnego oraz w przypadku nawrotów po leczeniu operacyjnym.

Leczenie objawowe alweokokozy stosowane jest w przypadku występowania zaburzeń wątroby, napadów padaczkowych, itp.

W przypadku torbieli degenerujących w echinokozie (małe torbiele o grubej zwapniałej ścianie, hiperechogeniczne, częściowo lub całkowicie zwapniałe) wystarczy obserwacja.

[Źródło: mp.pl a; mp.pl b]

Rokowanie

W przypadku nieleczzonej lub niewłaściwie leczonej bąblowicy wielojamowej śmiertelność wynosi >90% w ciągu 10–15 lat od diagnozy. Współczynnik śmiertelności z powodu bąblowicy jednojamowej (około 2–4%) jest niższy niż z powodu wielojamowej, ale może znacznie wzrosnąć, jeśli leczenie i opieka medyczna są niewystarczające.

[Źródło: Brunetti 2010]

3.2. Liczebność populacji

Według danych NFZ w okresie od 2016 r. do 2024 r. liczba pacjentów, u których sprawozdano kody B67.0 i B67.5 ulegała wahaniom: od 95 chorych (2020 r.) do 138 (2016 r.) w przypadku bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. granulosus* oraz od 87 (2020 r.) do 152 (2024 r.) w schorzeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *E. multilocularis*. Średnia liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 120³ i 116⁴. Dostępne dane NFZ wskazują, że u pacjentów nie raportowano stosowania substancji czynnej albendazol.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane NFZ dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano kody B67.5 i B67.0

Wskazanie	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*	Średnia 2016-2024
bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus granulosus</i>	138	124	127	155	95	99	102	118	118	6	120
bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus multilocularis</i>	101	111	122	130	87	104	111	127	152	21	116

*brak danych za pełen rok (jedynie do marca 2025 r.)

³ Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus* (ICD-10: 67.0)

⁴ Bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* (ICD-10: 67.5)

Według danych opublikowanych przez Pracownię Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Instytutu Badawczego, w latach 2022-2025 zgłoszono następującą liczbę przypadków bąblowicy (ogółem):

Tabela 2: Liczba przypadków bąblowicy (ogółem) zgłoszona do Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w latach 2022 – 2025*

Wskazanie	2022	2023	2024	2025*	Średnia 2022-2024
bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus</i>	45	66	73	9	61
Liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	0,12	0,18	0,19	-	

*dane za I kwartał 2025 r., w analogicznym okresie 2024 r. 20 zgłoszonych przypadków;

[Źródło: NIZP-PIB 2022, NIZP-PIB 2024, NIZP-PIB 2025]

Według szacunków eksperta, pani prof. dr hab. n. med. Joanny Raszeji-Wyszomirskiej, liczba nowych zachorowań na bąblowicę wywołaną przez *Echinococcus granulosus* w Polsce wynosi rocznie 40.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczebności populacji w Polsce wg eksperta klinicznego

Wskazanie	Populacja	Prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska kierownik Kliniki Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM
bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus multilocularis</i>	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	-
	Odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok: - II rok: -
bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus granulosus</i>	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	40
	Odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok: wszyscy zakażeni II rok: wszyscy zakażeni

Źródło: opinia eksperta klinicznego

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej technologii pochodzące z informacji skierowanej do personelu fachowego opublikowanej w niemieckim rejestrze leków BfArM (nie opublikowano Charakterystyki Produktu Leczniczego).

Tabela 4. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Informacji do personelu fachowego z marca 2023 r.

Nazwa produktu leczniczego	Albendazol Micro Labs 400 mg, tabletki do żucia
Kod ATC	P02 CA03, leki przeciwrabacze, pochodne benzimidazolu
Substancja czynna	Albendazol
Zawartość opakowania	Lek Albendazol Micro Labs jest dostępny w blistrach i kartonikach zawierających 2, 4, 6, 8, 12 lub 18 tabletek do żucia oraz w butelkach HDPE z zakrętkami PP zawierających 60 i 100 tabletek do żucia. Nie wszystkie wielkości opakowań są dostępne w obrocie.
Wskazania	Lek przeciwrabaczy/przeciw pasożytniczy stosowany w leczeniu infekcji robaczych/pasożytniczych: 1. Tasiemczycy: • Tasiemca psiego - Bąblowica torbielowata (wywołana przez <i>Echinococcus granulosus</i>, echinokokoza) a także w przygotowaniu do nadchodzących operacji lub w leczeniu w przypadkach, których nie można operować lub nie można całkowicie wyleczyć chirurgicznie; • Tasiemca lisiego - Bąblowica pęcherzykowa (wywołana przez <i>Echinococcus multilocularis</i> alweokokoza) i jako przedoperacyjne wsparcie leczenia chirurgicznego lub w leczeniu choroby, w przypadkach, których nie można operować lub nie można całkowicie wyleczyć chirurgicznie; 2. Trichinellozy – zakażenia włosieniem krętym (wywołanym przez <i>Trichinella spiralis</i>); 3. Owsicy karłowatej; 4. Strongyloidozy (zakażenia wywołanego różnymi gatunkami nicieni - <i>Strongyloides stercoralis</i>).
Dawkowanie	Stosuje się u osób dorosłych i młodzieży o masie ciała > 60 kg w leczeniu infekcji pasożytniczych (w chorobach wskazanych powyżej). Czas trwania leczenia zależy od rodzaju zakażenia pasożytami, w związku z którym stosuje się albendazol: <u>Echinokokoza torbielowata lub pęcherzykowa</u> Jeden cykl leczenia obejmuje 400 mg albendazolu (1 tabletka do żucia) dwa razy dziennie przez 28 dni, po czym następuje 14-dniowa przerwa. Należy stosować 2-3 cykle. – leczenie przedoperacyjne: Planowane leczenie operacyjne powinno być poprzedzone dwoma cyklami leczenia. Jeżeli operacja zostanie wykonana przed upływem dwóch pełnych cykli, należy kontynuować stosowanie Albendazol Micro Labs tak długo, jak to możliwe (nie dłużej niż 28 dni/cykl). – pooperacyjnie: Leczenie Albendazol Micro Labs powinno być wdrożone najpóźniej 14 dni od zabiegu chirurgicznego. Należy zastosować co najmniej 2 cykle leczenia trwające po 28 dni każdy, oddzielone 14-dniowymi przerwami. Dwa pełne cykle leczenia powinny być również wdrożone jeśli torbiele są nadal obecne mimo stosowania albendazolu przedoperacyjnie i wykonanego zabiegu chirurgicznego oraz jeśli torbiel uległa uszkodzeniu podczas zabiegu chirurgicznego.
Mechanizm działania	Albendazol jest pochodną benzimidazolu, która wykazuje działanie przeciwpierwotniakowe i przeciwrabacze 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.
Przeciwwskazania	Nie należy stosować leku Albendazol Micro Labs: • u dzieci i młodzieży o masie ciała <60 kg; • jeśli pacjent ma nadwrażliwość na albendazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku; • w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Niewydolność wątroby wpływa na farmakokinetykę sulfotlenku albendazolu, głównego metabolitu albendazolu. Należy regularnie zgłaszać się na wizyty lekarskie w celu monitorowania parametrów

	czynności wątroby. Badania należy przeprowadzać przed każdym cyklem leczenia, po 5 i 10 dniach oraz po 2 tygodniach leczenia. Jeżeli aktywność enzymów wątrobowych wzrośnie dwukrotnie powyżej górnej granicy normy lub jeżeli zmieni się istotnie morfologia krwi, należy przerwać leczenie albendazolem. Ponowne leczenie albendazolem można rozważyć po normalizacji wyników, ale pacjenci powinni być monitorowani co tydzień. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z niewydolnością nerek. Leczenie preparatem Albendazol Micro Labs może prowadzić do zahamowania czynności szpiku kostnego (mielosupresji), dlatego monitorowanie powinno odbywać się po 5, 10, 14 dniach oraz co 28 dni. Pacjenci z chorobami wątroby są bardziej podatni na mielosupresję, więc należy dokładnie monitorować ich morfologię krwi.
Działania niepożądane	<u>Choroby krwi i układu limfatycznego:</u> • leukopenia zmniejszenie liczby białych krwinek (może wystąpić u 1 na 10 osób), • zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu (może wystąpić u 1 na 1000 osób) • redukcja określonej podgrupy białych krwinek (agranulocytoza), zmniejszenie wszystkich krwinek (pancytopenia), zwłaszcza zmniejszenie czerwonych krwinek (niedokrwistość aplastyczna) <u>Pacjenci z chorobami wątroby:</u> • w tym z białownicą wątroby, wydają się być bardziej podatni na redukcję komórek szpiku kostnego <u>Pacjenci z chorobami układu odpornościowego:</u> • reakcje alergiczne (w tym wysypka, świąd i pokrzywka) • ból głowy, zawroty głowy
Podmiot odpowiedzialny	Micro Labs GmbH
Cena detaliczna	300,69 EUR (ok. 1257,70 zł ⁵) za opakowanie zawierające 60 tabletek do żucia

Źródło: https://upload.microlabsghmbh.de/files/FI/FI_Albendazol_Micro_Labs_400_mg_-_Version_04.pdf; data odczytu: 24.03.2025 r.

Lista produktów leczniczych zarejestrowanych procedurą narodową w poszczególnych krajach europejskich zawierających albendazol opublikowana przez EMA w 2021 r. wskazuje następujące produkty lecznicze:

- Zentel 400 mg, tabletki,
- Zentel 20 mg/ml, zawiesina doustna,
- Zentel 40 mg/ml, zawiesina doustna,
- Eskazole 400 mg, tabletki⁶.

Powyższa lista nie wskazuje wielkości opakowań ani cen produktów leczniczych.

Wg bazy EURIPID, ceny hurtowe brutto leków zawierających albendazol w tabletkach o mocy 400 mg kształtują się jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Cena hurtowa brutto tabletek zawierających albendazol o mocy 400 mg wg bazy EURIPID

Wielkość opakowania	Produkt leczniczy	Kraj	Cena hurtowa brutto
12 tabl.	██████████	██████████	██████████
	██████████	████	██████████
30 tabl.	██████████	██	██████████
60 tabl.	██████████	██████████	██████████
	██████████	██	██████████
	██████████	████	██████████

*przeliczono wg średniego kursu walut NBP z dnia 25.03.2025 r., 1 EUR=4,1827 zł

⁵ Cena pochodzi ze strony internetowej: <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/15628856/albendazol-micro-labs-400-mg.htm?msocid=0018b31de4af6fd12cfa623e5bd6ee4>, data odczytu: 25.03.2025 r.; przeliczono wg średniego kursu walut NBP z dnia 25.03.2025 r.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/albendazole-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00000073201507_en.pdf-0, data odczytu: 26.03.2025 r.

Natomiast na polskim rynku zarejestrowany jest produkt leczniczy Zentel⁷. Lek jest dostępny w następujących prezentacjach:

- Zentel, zawiesina doustna, 400 mg/20 ml, 1 butelka á 20 ml
- Zentel, tabletki do rozgryzania i żucia, 400 mg, opakowania po 1, 60 i 100 tabletek

Produkt leczniczy Zentel (tabletki do ssania, gryzienia lub żucia) jest dostępny w sprzedaży aptecznej w 47% aptek, w cenie od 13,95 do 54,99 zł za jedną tabletkę. Obecnie nie ma w obrocie opakowań zawierających 60 lub 100 tabletek. Dodatkowo, w 17% aptek można znaleźć odpowiednik – Andazol (tabletki powlekane 400 mg) w cenie od 28,99 do 99,99 zł za opakowanie zawierające 3 tabletki⁸.

Charakterystyka produktu leczniczego Zentel we wskazaniach do stosowania nie wymienia chorób wywołanych przez *Echinococcus*. Warto nadmienić, iż albendazol został umieszczony na stworzonej przez WHO Wzorcowej Liście Niezbędnych Leków (ang. WHO Model List of Essential Medicines, EML)⁹ oraz Wzorcowej Liście Niezbędnych Leków dla Dzieci (ang. Model List of Essential Medicines for Children, EMLc)¹⁰ m.in. we wskazaniu: bąblowica wywołana przez tasieńce z rodzaju *Echinococcus*.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Pismem z dnia 24.02.2025 r., znak PLD.45340.316.2025.1.KSz oraz pismem z dnia 11.03.2024 r., znak PLD.45340.316.2025.3.KSz (data wpływu do AOTMiT: 25.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg

we wskazaniach: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*, bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Analizowany produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, podobnie jak żadne inne leki w ww. wskazaniach.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu otrzymano dwie odpowiedzi: od prof. dr hab. n. med. Joanny Raszei-Wyszomirskiej, kierownika Kliniki Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz od prof. dr hab. n. med. Marty Wawrzynowicz-Syczewskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych.

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

Prof. Wawrzynowicz-Syczewska wskazała, że na terenie województwa zachodniopomorskiego liczba pacjentów wymagających leczenia albendazolem nie przekracza obecnie 5 osób i oszacowała, że w skali kraju jest to między 100 a 500 osób. Ekspertka podkreśliła, że bąblowica wielojamowa jest chorobą zagrażającą życiu, a postępowaniem z wyboru jest jej dwuletnie leczenie albendazolem. Niedostępność leku w Polsce stanowi istotne zagrożenie dla chorych.

Prof. Raszeja-Wyszomirska wskazała, iż rocznie notuje się 40 nowych zachorowań na bąblowicę spowodowaną zarażeniem *E. granulosus*. Ekspertka wskazała, iż w obu ocenianych wskazaniach postępowaniem z wyboru jest resekcja torbieli oraz albendazol, który powinien być stosowany u wszystkich chorych: po skutecznej resekcji przez 2 lata, zaś u pacjentów nieoperacyjnych dożywotnio. U części chorych stosowanym postępowaniem jest transplantacja wątroby, po której albendazol stosowany jest dożywotnio u wszystkich chorych. Postępowanie takie zmniejsza współczynnik śmiertelności z 90% do ok. 10-14%. Ekspertka zwróciła uwagę, iż obecnie wielu pacjentów przerywa terapię albendazolem z uwagi na brak refundacji leku, co negatywnie wpływa na wyniki leczenia. Szczegółowe odpowiedzi na pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

⁷ <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data odczytu: 26.03.2025 r.

⁸ <https://www.gdzipolek.pl/substancje/albendazol>, data odczytu 24.03.2025 r.

⁹ <https://list.essentialmeds.org/>, data odczytu: 26.03.2025 r.

¹⁰ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371091/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03-eng.pdf?sequence=1>, data odczytu: 26.03.2025 r.

Tabela 6. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska kierownik Kliniki Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Lek trudno dostępny, bez refundacji.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<i>Refundacja, np. jak dla leków immunosupresyjnych, przez cały okres po transplantacji wątroby (dożywotnio).</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Dostępność i cena leku (1 producent – GSK, konfekcjonowane po 1 tabl. – cena za 1 tabl. do 40 zł).</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Nie widzę.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Chorzy po OLTx z powodu białowicy wielokomorowej na przewlekłej terapii immunosupresyjnej.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie.</i>
Inne uwagi	(...) Białowicę wielokomorową leczy się operacyjnie w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym albendazolem (lub mebendazolem), które prowadzi się przez 2 lata po operacji radykalnej. Leczenie chirurgiczne i chemioterapia obniżają śmiertelność do ok. 10-14%. Brak możliwości resekcji chirurgicznej torbieli białowcowych może być wskazaniem do transplantacji wątroby, we wspomnianych powyżej przypadkach nawracających zapaleń dróg żółciowych czy ucisku torbieli na wnękę wątroby z zaburzeniami perfuzji narządu, zakrzepicą żyły wrotnej lub jej dorzecza i nadciśnieniem wrotnym. Aktualnie na transplantację wątroby w CSK USK WUM w Warszawie z powodu białowicy wielokomorowej oczekuje 7 osób, a ok. 20 jest po transplantacji. Echinokokoza wielokomorowa jest częściej rozpoznawana u pacjentów z obniżoną odpornością, zalecenia mówią o bezterminowej kontynuacji farmakologicznej albendazolem po transplantacji wątroby, bowiem w literaturze opisano przypadki rozsiewu białowicy u chorych stosujących przewlekłą terapię immunologiczną nawet w długim okresie po procedurze. Albendazol stosuje się zwykle w dawce 2 x 400 mg dz. Lek, produkowany jest przez firmę GSK i konfekcjonowany w Polsce w opakowaniach po 1 tabletkę, której koszt waha się od ok. 15 do 40 zł /1 t. Koszt zawiesiny dla osoby dorosłej jest jeszcze wyższy. Obie postacie są praktycznie niedostępne aktualnie w Polsce. Istnieje grupa chorych, dla których cena leku jest zbyt wysoka w perspektywie przewlekłej, co łączy się z obszarami i sposobami zakażenia tasiemczą. Przerywają oni terapię z powodu braku refundacji leku, co przekłada się na gorsze wyniki odległe dużo droższej procedury przeszczepowej. Wnoszę o objęcie refundacją albendazolu w postaci tabletkowej (dla osób dorosłych) dla biorców wątroby w okresie bezterminowym, czyli przez cały okres stosowania terapii immunosupresyjnej.

Skróty: OLTx - ortotopowe przeszczepienie wątroby (ang. orthotopic liver transplantation)

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne <http://www.pasl.pl/>
- Polskie Towarzystwo Parazytologiczne <https://ptparasit.org.pl/>
- American Association for the Study of Liver Diseases <https://www.aasld.org/>
- International Association for The Study Of The Liver <https://iasliver.org/main.php>
- The European Association for the Study of the <https://easl.eu/>

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/home>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- National Health and Medical Research Council: <https://www.nhmrc.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18-19.03.2025 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, *Echinococcus*, oraz specyficzne nazwy w języku polskim (bąblowica wielokomorowa / wielojamowa / pęcherzykowa, alweokokoza; bąblowica jednokomorowa / jednojamowa / torbielowata, echinokokoza) i angielskim (alveolar echinococcosis, cystic echinococcosis, zoonoses).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 3 dokumenty: 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) z 1996 r. dotyczące leczenia bąblowicy wywołanej przez zarażenie *Echinococcus granulosus* lub *Echinococcus multilocularis* u ludzi zalecają w terapii farmakologicznej stosowanie benzimidazoli: albendazolu i mebendazolu. U pacjentów z bąblowicą jednokomorową leczenie farmakologiczne zalecane jest u pacjentów nieoperacyjnych z pierwotną echinokokożą 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, zaś przeciwwskazania obejmują duże torbiele z ryzykiem pęknięcia, torbiele powierzchniowe, zakażone, nieaktywne lub zwapniałe, przewlekłe choroby wątroby oraz wczesna ciąża. 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.

Dokument Brunetti 2010 jest aktualizacją wytycznych WHO IWGE 1996, głównie w zakresie diagnostyki bąblowicy. Utrzymano zalecenia dotyczące leczenia przy użyciu benzimidazoli (BMZ). Największymi zmianami jest określenie albendazolu (ABZ) jako podstawowego leku stosownego w alweokokozie oraz leku z wyboru w leczeniu echinokokozy i zalecenie ciągłego stosowania ABZ, bez interwałów jakie zalecano w wytycznych z 1996 roku.

Belhassen-Garcia 2019 to konsensus hiszpańskich stowarzyszeń, m. in. chirurgów, specjalistów medycyny tropikalnej i chorób zakaźnych określający zasady postępowania z chorymi na echinokokożę. Albendazol jest określony jako lek z wyboru w CE, zalecany do stosowania w przypadkach nieoperacyjnej lub wielonarządowej CE oraz jako farmakoterapia okołoperacyjna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach (AE,CE) wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Belhassen-Garcia 2019 Hiszpania <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.	Konsensus hiszpańskich stowarzyszeń, m. in. chirurgów, specjalistów medycyny tropikalnej i chorób zakaźnych określający zasady postępowania z chorymi na echinokokożę (CE) Wytyczne określają BMZ jako przydatne leki w CE, a ABZ jako lek z wyboru (A,I) Informacje nt. leczenia farmakologicznego CE zawarte w wytycznych: • leczenie farmakologiczne jest zalecane w przypadku nieoperacyjnej lub wielonarządowej CE oraz jako uzupełnienie leczenia przezskórnego lub chirurgicznego. (B,II) • dane umożliwiające określenie optymalnego dawkowania (dawki, częstości stosowania, długości terapii) są niewystarczające. (B,II) • lepsze wyniki osiąga się łącząc operację lub PAIR z BMZ podawanym przed lub po procedurze chirurgicznej (A,I) • zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia przed interwencją wahają się od 1 dnia do 3 miesięcy, a po interwencji od 1 do 3 miesięcy. (B,II) • dodatkowe korzyści wynikające z ponad 6-miesięcznego leczenia bąblowicy są marginalne u większości pacjentów, chociaż jest ono często stosowane u pacjentów z mnogimi lub nieoperacyjnymi CE (B,II) • leczenie skojarzone ABZ z prazykwantelem można rozważyć w trzech sytuacjach medycznych, w których stosuje się leczenie farmakologiczne: ○ przed leczeniem interwencyjnym,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o po leczeniu interwencyjnym, - o jako alternatywa dla zabiegu chirurgicznego (C,II) • Leczenie skojarzone ABZ i prazykwantelem przed zabiegiem interwencyjnym zmniejsza żywotność torbieli/cyst. Działanie „sterylizujące” kombinacji może być lepsze niż w przypadku monoterapii (C,II) • Stosowanie skojarzonego leczenia może przynieść pewne korzyści u pacjentów z: - o rozsianą chorobą, - o wcześniejszym niepowodzeniem leczenia, - o słabą kontrolą choroby podczas monoterapii, - o gdy operacja jest przeciwwskazana. Dawka i czas trwania terapii skojarzonej nie są ugruntowane. (C, II) • Pewną skuteczność w leczenie CE mogą mieć leki: nitazoxanid i tiabendazol. (B,III) <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> A Mocne wsparcie zaleceń dotyczących stosowania B Umiarkowane wsparcie zaleceń dotyczących stosowania C Nieznaczące wsparcie zaleceń dotyczących stosowania D Wsparcie zaleceń dotyczących niestosowania <u>Jakość dowodów:</u> I Dowody z ≥ 1 odpowiednio randomizowanego, kontrolowanego badania II Dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub analitycznych z kontrolą przypadku; z niekontrolowanych eksperymentów wykazujących duży efekt kliniczny III Dowody z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów
Brunetti 2010 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Konsensus ekspertów pod egidą WHO-IWGE w sprawie diagnostyki, klasyfikacji i leczenia bąblowicy wielokomorowej (AE) i bąblowicy jednokomorowej (CE) Wytyczne wskazują albendazol (ABZ) jako lek z wyboru do leczenia CE, w monoterapii lub w połączeniu z leczeniem przezskórnym. W AE jest podstawowym lekiem. Wytyczne zalecają podać doustną ABZ w dawce 10-15 mg/kg m.c./dzień podzielone na dwie dawki podawane z wysokotłuszczowym posiłkiem w celu zwiększenia biodostępności. W praktyce u dorosłych 400 mg dwa razy dziennie. W przypadku braku dostępności lub nietolerancji ABZ, można zastosować mebendazol (MBZ) w dawce 40-50 mg/kg m.c./dzień podzielonych na trzy dawki. W CE można zastosować dodatkowo prazykwantel (40 mg/kg raz w tygodniu) w kombinacji z ABZ. Poniżej wskazano zalecenia dotyczące terapii: Bąblowica wielokomorowa (AE) • Zalecana terapia: - o radykalna operacja i co najmniej dwuletnia pooperacyjna terapia przy użyciu BMZ - o w przypadkach nieoperacyjnych konieczne ciągłe, wieloletnie stosowanie BMZ - o przeszczepienie wątroby i co najmniej dwuletnia pooperacyjna terapia przy użyciu BMZ - o przedoperacyjna terapia BMZ wskazana wyłącznie w przypadku przeszczepienia wątroby - o zalecane BMZ to ABZ i MBZ; nie zaleca się terapii prazykwantelem; w przypadku nietolerancji BMZ zastosowanie może mieć amfoterycyna B jako leczenie ratunkowe - o ABZ w AE jest podstawowym lekiem; jest dobrze tolerowany, znane są przypadki stosowania przez więcej niż 20 lat - o monitorowanie poziomu sulfotlenku ABZ we krwi 4 godz. po porannej dawce jest rekomendowane w 1., 4. i 12. tygodniu terapii oraz po każdym dostosowaniu dawki; szacunkowy zakres terapeutyczny to 0,65-3,0 mol/L. Dawkę ABZ należy zmniejszyć, jeśli dwa kolejne pomiary są powyżej 10 mol/L. Możliwe jest monitorowanie stężenia MBZ w osoczu; powinno ono wynosić ponad 250 nmol/L. Bąblowica jednokomorowa (CE) • Zalecane opcje terapeutyczne do wyboru: - o radykalny zabieg chirurgiczny - o leczenie przezskórne (zniszczenie powłoki techniką PAIR lub usunięcie całej torbieli) u pacjentów nieoperacyjnych - o leki przeciwwzakaźne BMZ: wskazane u pacjentów nieoperacyjnych z CE zlokalizowanym w wątrobie lub płucach; z wieloma cystami w dwóch lub więcej organach lub w otrzewnej. BMZ powinno być stosowane do zapobiegania nawrotom po zabiegu operacyjnym lub przezskórnym. Przeciwwskazania do stosowania BMZ to wczesna ciąża i torbiele zagrożone pęknięciem. BMZ powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z chroniczną chorobą wątroby i unikane u osób z aplazją szpiku kostnego. Nieaktywne lub zwapniałe bezobjawowe torbiele nie powinny być leczone, chyba że są powikłane. Monoterapia BMZ nie jest skuteczna w przypadku dużych torbieli (powyżej 10 cm), ponieważ działanie BMZ jest bardzo powolne w przypadku torbieli o dużej objętości płynu. - o ABZ jest lekiem z wyboru, leczenie przy użyciu ABZ nie jest limitowane wiekiem pacjenta i jest mniej limitowane stanem pacjenta niż zabieg chirurgiczny, jednak ABZ jest skuteczniejszy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	u młodych pacjentów i w przypadku małych torbieli. Standardowe dawkowanie ABZ przez 3-6 miesięcy daje średnio 30% wyleczeń. Liczba pacjentów z poprawą kliniczną wzrasta wraz z dłuższym czasem trwania leczenia, podczas gdy odsetek pacjentów z wyleczeniem nie zmienia się znacząco. o obserwacja i oczekiwanie <i>Wszystkie rekomendacje mają poziom B,III; chyba że wskazano inaczej.</i> <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>A Dobre dowody na poparcie zaleceń dotyczących stosowania</i> <i>B Umiarkowane dowody na poparcie zaleceń dotyczących stosowania</i> <i>C Słabe dowody na poparcie rekomendacji</i> <i>D Umiarkowane dowody na poparcie zaleceń niestosowania</i> <i>E Dobre dowody na poparcie zaleceń dotyczących niestosowania</i> <u>Jakość dowodów:</u> <i>I Dowody z ≥ 1 odpowiednio randomizowanego, kontrolowanego badania</i> <i>II Dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub analitycznych z kontrolą przypadku; z niekontrolowanych eksperymentów wykazujących duży efekt kliniczny</i> <i>III Dowody z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów.</i>
WHO IWGE 1996 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne WHO Informal Working Group on Echinococcosis dotyczące leczenia bąblowicy torbielowatej i pęcherzykowej u ludzi Wytyczne opisują albendazol jako jeden z dwóch leków (obok MBZ) do terapii echinokokozy. Długotrwała terapia ABZ może zabić cysty <i>E. granulosus</i> a w przypadku <i>E. multilocularis</i> ma działanie parazytostatyczne. ABZ jest dobrze tolerowany. Pacjenci objęci terapią powinni być monitorowani przez lekarza, a badanie poziomu leku w surowicy jest obligatoryjne w celu uniknięcia ciężkich działań niepożądanych. Dopuszcza się stosowanie ABZ w drugim lub trzecim trymestrze ciąży w pilnych przypadkach po analizie ryzyka. Poniżej wskazano zalecenia dotyczące terapii bąblowicy. Bąblowica jednokomorowa (CE) • leczenie chirurgiczne • PAIR (punkcja, aspiracja, iniekcja, re-aspiracja) • farmakoterapia: albendazol (10-15 mg/kg podawany w miesięcznych okresach oddzielonych dwutygodniową przerwą; rutynowo zaleca się 3 cykle, zazwyczaj więcej niż 6 cykli nie jest potrzebne) lub mebendazol (40-50 mg/ kg przez co najmniej 3-6 miesięcy) <u>wskazania:</u> - o u pacjentów nieoperacyjnych z pierwotną echinokokożą wątroby lub płuc oraz pacjentów z wieloma cystami w dwóch lub więcej organach i z cystami w otrzewnej - o w prewencji wtórnej bąblowicy - o przedoperacyjnie w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz torbieli - o w połączeniu z PAIR w celu zwiększenia efektu <u>przeciwwskazania:</u> - o torbiele duże z ryzykiem pęknięcia, powierzchniowe, zakażone, nieaktywne lub zwapniałe - o pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby - o wczesna ciąża • prazykwantel w dawce 40 mg/kg podawany raz w tygodniu z benzimidazolami może być skuteczny w przypadku uszkodzenia cysty w trakcie operacji, ale uzasadnienie takiego postępowania wymaga więcej danych Bąblowica wielokomorowa (AE) • radykalna operacja • farmakoterapia: albendazol lub mebendazol; <u>wskazania:</u> - o po radykalnej operacji (2 lata farmakoterapii, obserwacja do 10 lat) - o u nieoperacyjnych pacjentów, po niekompletnej resekcji zmian pasożytniczych, po przeszczepieniu wątroby (kilka lat farmakoterapii) <u>przeciwwskazania:</u> - o wczesna ciąża • procedury interwencyjne • przeszczepienie wątroby <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>Nie wskazano.</i>

Skróty: ABZ – albendazol; AE – bąblowica wielokomorowa (ang. alveolar echinococcosis), BMZ – benzimidazole; CE – bąblowica jednokomorowa (ang. cystic echinococcosis), MBZ – mebendazol; PAIR – technika usuwania cyst (ang. puncture, aspiration, injection, and reaspiration); WHO-IWGE – WHO -Informal Working Group on Echinococcosis; WHO-OIE – WHO-Office International des Epizooties;

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Albendazol Micro Labs w leczeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *Echinococcus multilocularis* lub przez *Echinococcus granulosus* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i instytucji 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24 marca 2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: albendazole, albendazolum, Albendazol Micro Labs, Zentel, Albendazol, Eskazole, echinococcus, echinococcosis.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych.

8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 8. Technologie alternatywne w leczeniu bąblowicy wątroby wywołanej przez *Echinococcus multilocularis* oraz bąblowicy wątroby wywołanej przez *Echinococcus granulosus*

Komparator	Uzasadnienie
mebendazol w dawce 40- 50 mg/kg m.c./dzień	Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają albendazol jako lek pierwszego wyboru zarówno w leczeniu pacjentów zarażonych <i>E. granulosus</i> jak i <i>E. multilocularis</i>. Alternatywnym leczeniem jest mebendazol. U części pacjentów (pacjenci zarażeni <i>E. granulosus</i>) można stosować albendazol w skojarzeniu z prazykwantelem. Na polskim rynku produkty lecznicze zawierające prazykwantel zostały zarejestrowane tylko do użytku weterynaryjnego¹¹. Hiszpański konsensus ekspertów z 2019 r. wskazuje ponadto, że inne leki, tj. nitazoksanid i tiabendazol mogą być skuteczne w leczeniu bąblowicy wywołanej przez <i>E. granulosus</i>. Wedle wyszukiwarek na stronach URPL i EMA leki zawierające nitazoksanid nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, ani w Europie. Nitazoksanid jest dostępny w Stanach Zjednoczonych (produkt leczniczy Alinia i odpowiednik generyczny)¹². Tiabendazol został dopuszczony do obrotu przez EMA jedynie jako lek stosowany w weterynarii¹³. W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych, które były sprowadzane w ocenianym wskazaniu. Niniejsze zlecenie jest pierwszą oceną w Agencji we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez <i>Echinococcus multilocularis</i> lub <i>Echinococcus granulosus</i>. Profesor Raszeja-Wyszomirska wskazała, że aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu bąblowicy wywołanej przez <i>E. multilocularis</i> to resekcja torbieli lub przeszczepienie wątroby, oba zabiegi powinny być skojarzone z farmakoterapią przy użyciu albendazolu lub mebendazolu. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ¹⁴, mebendazol jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które nie obejmują wskazania będącego przedmiotem niniejszego zlecenia. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że z uwagi na schemat dawkowania w ocenianym wskazaniu oraz dostępne na rynku produkty lecznicze, zastosowanie mebendazolu jest mało prawdopodobne (zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi 70 kg, dobową dawkę mebendazolu będzie wynosić 2800-3500 mg, czyli pacjent musiałby przyjąć 28-35 tabletek leku Vermox w ciągu doby).

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających mebendazol dostępnych na polskim rynku.

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające mebendazol dostępne na polskim rynku

Produkt leczniczy	Vermox (mebendazol), tabletki, 100 mg, 6 tabl.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Vermox jest wskazany do stosowania w leczeniu infestacji pojedynczych lub mieszanych przewodu pokarmowego pasożytami z gatunków: - <i>Enterobius vermicularis</i> (owsik ludzki); - <i>Ascaris lumbricoides</i> (glista ludzka); - <i>Trichuris trichiura</i> (włosogłówka); - <i>Ancylostoma duodenale</i> (tęgoryjec dwunastniczy); - <i>Necator americanus</i> (tęgoryjec amerykański).
Refundowane wskazania	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Poziom odpłatności	Ryczałt
Cena detaliczna	• GTIN: 05909991509101, cena detaliczna: 10,07 zł • GTIN: 05909997217963, cena detaliczna: 10,08 zł • GTIN: 05909990250615, cena detaliczna: 12,41 zł
Dostępność w aptekach	95% aptek ¹⁵

¹¹ <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data odczytu: 26.03.2025 r.

¹² <https://www.fda.gov/drugs/first-generic-drug-approvals/2020-first-generic-drug-approvals>, data odczytu: 26.03.2025 r.

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&search_api_fulltext=tiabendazol, data odczytu: 26.03.2025 r.

¹⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>, data odczytu: 25.03.2025 r.

¹⁵ <https://www.gdziepolek.pl/produkty/82199/vermox-tabletki/apteki?pvid=19673>, data odczytu: 25.03.2025 r.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-21.03.2025 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	- Pacjenci z <i>Echinococcus multilocularis</i> powodującego bąblowicę wielokomorową/wielojamową/pęcherzykową oraz - Pacjenci z <i>Echinococcus granulosus</i> powodującego bąblowicę jednokomorową/jednojamową/torbielowatą	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Produkt leczniczy Albendazol Micro Labs; albendazol	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparator	Nie ograniczano.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetiki, ocena cech klinicznych populacji.
Typ badań	Badania pierwotne: - randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: - przeglądy systematyczne/metaanalizy Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetiki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące pacjentów z bąblowicą wątroby wywołaną przez *Echinococcus granulosus*, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu:

- Velasco-Tirado 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą, dotyczący farmakologicznego leczenia bąblowicy jednojamowej (CE), którego celami były: ocena wpływu zastosowania farmakoterapii na wyniki leczenia chirurgicznego CE, porównanie efektywności terapii albendazolem i mebendazolem oraz określenie czy albendazol powinien być stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu z prazykwantelem;
- Nasseri-Moghaddam 2011 – przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PAIR (*puncture, aspiration, injection, and reaspiration*) (patrz też rozdz. 3.1. niniejszego raportu) 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;

Odnaleziono także trzy badania z randomizacją spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: Bildik 2007, Davies 1989 i Gil-Grande 1993, jednakże ze względu na fakt, iż zostały one włączone do ww. przeglądu systematycznego Velasco-Tirado 2018, analitycy Agencji odstąpili od opisanie ich w ramach niniejszego raportu.

Dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis* odnaleziono dwa badania retrospektywne:

- Zavoikin 2021 – badanie jednoramienne, retrospektywne, którego celem była ocena efektywności klinicznej i tolerancji albendazolu u pacjentów zakażonych *E. multilocularis*, w zależności od przebytego bądź nie zabiegu chirurgicznego i czasu trwania farmakoterapii;
- Nahorski 2013 – analiza prospektywna i retrospektywna danych klinicznych i epidemiologicznych autochtonicznych przypadków AE u ludzi, zarejestrowanych w Polsce w latach 1990–2011.

9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 11. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
Bąblowica jednojamowa (wywołana <i>Echinococcus granulosus</i>)		
Velasco-Tirado 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Granty przyznane przez Instituto de Salud Carlos III and the Network Biomedical Research on Tropical Diseases (Hiszpania), the European Regional Development Fund (FEDER) from the European Commission; Proyectos Integrados IBSAL and CIETUS- University of Salamanca <u>Konflikt interesów:</u> autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktów interesów	Przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed (via Medline), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), BioMed, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) oraz Cochrane Plus databases. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji. Włączano publikacje opublikowane do 1 lutego 2017 r. P: pacjenci z bąblowicą jednokomorową (CE); I: albendazol, mebendazol, prazykwantel; C: nie określono; O: punkty końcowe związane ze skutecznością; S: publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej. Wykluczano: listy do redakcji, sprawozdania komisji i opinie ekspertów. Metaanaliza została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia the Cochrane Review Manager (RevMan 5.3). Do metaanalizy włączono wyłącznie badania randomizowane. Badania niżej jakości zostały poddane wyłącznie analizie jakościowej.	Do przeglądu włączono 33 badania: 11 badań RCT (w tym w 9 badaniach oceniano albendazol w monoterapii lub skojarzeniu) oraz 22 badania niższej jakości (w tym w 14 badaniach oceniano albendazol). Spośród nich 11 badań było prowadzonych w krajach europejskich. Ostatecznie do metaanalizy włączono 7 badań (autorzy przeglądu Velasco-Tirado 2018 wskazali na brak możliwości ekstrakcji danych z pozostałych 4 badań RCT). W przeglądzie Velasco-Tirado 2018 uwzględniono także 6 przeglądów systematycznych (2 publikacje) i niesystematycznych (4 publikacje). W badaniach RCT większość włączonej populacji stanowiły osoby dorosłe (zakres ze wszystkich włączonych badań: 4-86 lat). W badaniach tych torbiele zlokalizowane były w wielu organach/ogólnie w obrębie brzucha (6 publikacji), wątrobie (4 publikacje) lub płucach (1 publikacja). W włączonych badaniach niższej jakości, w 10 publikacjach populację stanowiły osoby dorosłe, 3 badania dotyczyły populacji pediatrycznej, natomiast w 7 badaniach włączano zarówno dorosłych i dzieci, a w 2 przeglądach piśmiennictwa opisywano wyniki leczenia ludzi i zwierząt. W badaniach tych torbiele zlokalizowane były w wielu organach/ogólnie w obrębie brzucha (14 publikacji), wątrobie (5 publikacji) lub płucach (2 publikacje). Skuteczność Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują: • albendazol + leczenie chirurgiczne vs leczenie chirurgiczne: uwzględniono 3 badania, oceniany wspólny punkt końcowy: żywotność skoleksów (nieżywotne lub martwe) We wszystkich 3 badaniach liczba nieżywotnych skoleksów w grupie eksperymentalnej (albendazol plus zabieg chirurgiczny) była wyższa niż w grupie kontrolnej (sam zabieg chirurgiczny). Wynik metaanalizy: wykazano istotnie statystycznie więcej martwych/nieżywotnych skoleksów w grupie badanej (albendazol + leczenie chirurgiczne: 69 martwych/nieżywotnych skoleksów/ 76 skoleksów ogółem) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 12/75), OR=47,97 (95% CI: 3,93; 586,25). • albendazol vs mebendazol: uwzględniono 4 badania, oceniany wspólny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (wyleczenie/poprawa) We wszystkich badaniach odsetek wyleczonych/sukcesu lub poprawy torbieli w grupie badanej (albendazol) jest wyższy niż w grupie kontrolnej (mebendazol lub placebo). Wynik metaanalizy: w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wykazano istotną statystycznie przewagę terapii albendazolem (72/97)

Badanie	Metodyka	Wyniki
		w porównaniu do stosowania mebendazolu lub placebo (75/130), OR=2,36 (95% CI: 1,28; 4,36). • albendazol vs placebo: uwzględniono 2 badania, oceniany wspólny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (wyleczenie/poprawa) W obu badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie eksperymentalnej (albendazol) był wyższy niż w grupie kontrolnej (placebo). Wynik metaanalizy: w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wykazano istotną statystycznie przewagę terapii albendazolem (25/28) nad placebo (2/8), OR=25,59 (95% CI: 3,39; 193,22). • albendazol vs albendazol + prazykwantel: uwzględniono 2 badania, brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy (brak wspólnych punktów końcowych). W jednym badaniu liczba nieżywotnych skoleksów w grupie albendazolu stosowanego w skojarzeniu z prazykwantelem była wyższa niż w grupie albendazolu stosowanego w monoterapii. W drugim badaniu redukcja liczby torbieli i przypadków wyleczeń lub poprawy była wyższa w grupie albendazolu stosowanego w skojarzeniu z prazykwantelem niż w grupie albendazolu stosowanego w monoterapii. Wyniki jakościowej analizy 22 badań niższej jakości: Wyniki leczenia są lepsze, gdy zabieg chirurgiczny lub PAIR jest łączony z terapią farmakologiczną lekami benzimidazolowymi podawanymi przed i/lub po operacji. Na podstawie jakościowej syntezy stwierdzono dodatni i statystycznie istotny związek między rozmiarem torbieli a wynikami leczenia. Stosowanie albendazolu powodowało wyleczenie istotnie statystycznie większej ilości torbieli niż terapia prazykwantelem lub mebendazolem. Albendazol w połączeniu z mebendazolem lub prazykwantelem działał lepiej niż albendazol w monoterapii. Bezpieczeństwo: Nie podlegało ocenie. Wnioski autorów przeglądu 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 poprawy ich stanu.
Nasseri-Moghaddam 2011 <u>Źródło</u> finansowania: brak, nie określono <u>Konflikt interesów:</u> nieznany	Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (Gluud 2010), TheCochraneRenal GroupControlled Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE oraz The ACP Journal Club. W celu identyfikacji badań niepublikowanych przeszukano opublikowane streszczenia i materiały konferencyjne z okresu styczeń 1990 – październik 2010. Przeszukano wyłączone kliniczne w celu odnalezienia badań RCT, przeszukano listy referencyjne odnalezionych badań i artykułów poglądowych, a także zwrócono się z prośbą o dodatkowe opublikowane i niepublikowane dane do autorów głównych odnalezionych badań. P: pacjenci z niepowikłanymi bąblowcowymi torbielami wątroby	Do przeglądu włączono 2 badania. W jednym badaniu (Khuroo 1993) porównywano terapię PAIR stosowaną z lub bez doustnego albendazolu (N=20) z monoterapią doustnym albendazolem (N=10). W drugim z włączonych badań (Khuroo 1997) terapię PAIR + albendazol (N=25) porównywano z leczeniem chirurgicznym (N=25). Skuteczność • PAIR + albendazol vs leczenie chirurgiczne: Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 17 miesięcy. W żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zgonów. Nie stwierdzono 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). • PAIR/PAIR + albendazol vs albendazol W żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zgonów. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów leczonych PAIR/PAIR + albendazol (100%; n=20) w porównaniu z dwoma pacjentami (20%; n=10) leczonymi wyłącznie albendazolem (p< 0,001).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	I: metoda PAIR stosowana z lub bez benzimidazolu; C: brak leczenia, pozorowana metoda PAIR z lub bez benzimidazolu, leczenie chirurgiczne, lub leczenie farmakologiczne związkami benzimidazolu; O: punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem, w tym zgony i jakość życia; S: badania RCT, natomiast badania obserwacyjne, w tym serie i opisy przypadków były uwzględnione wyłącznie w ramach analizy bezpieczeństwa.	W grupie PAIR/PAIR + albendazol w porównaniu z grupą stosującą wyłącznie albendazol istotnie statystycznie więcej torbieli wykazało zmniejszenie rozmiaru i zmiany we wzorze echa zgodne z utratą żywotności (odpowiednio: 100% vs 18,2%; $p < 0,01$). Maksymalne zmniejszenie rozmiaru zaobserwowano w torbielach leczonych połączeniem drenażu przezskórnego i albendazolu ($p < 0,05$). Bezpieczeństwo - PAIR + albendazol vs leczenie chirurgiczne Powikłania związane z zastosowanym leczeniem raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie PAIR+ albendazol niż w grupie, w której przeprowadzono leczenie chirurgiczne (odpowiednio: 32% vs 84%, $p < 0,001$). Jednakże, najczęstszym powikłaniem związanym z zastosowaną procedurą w grupie leczenia chirurgicznego była gorączka (17 przypadków na 21 wszystkich raportowanych powikłań). - PAIR/PAIR + albendazol vs albendazol W grupie PAIR raportowano następujące zdarzenia niepożądane: zakażenie torbieli u dwóch pacjentów (10%), gorączka u trzech pacjentów (15%), pokrzywka u dwóch pacjentów (10%) i pęknięcie torbieli żółciowych u jednego pacjenta (5%). Natomiast u trzech pacjentów (15%), którym podano albendazol, wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Wnioski autorów przeglądu Odniesiono się wyłącznie do stosowania metody PAIR z lub bez benzimidazolu –terapia ta może być porównywalna lub lepsza od m.in. terapii benzimidazolami w przypadku leczenia niepowikłanych torbieli bąblowicy wątrobowej. Jednakże, według autorów przeglądu dostępne dane nie są wystarczające, aby wyciągnąć ostateczne wnioski. Komentarz analityka Agencji: w badaniach włączanych do przeglądu systematycznego Nasser-Moghaddam 2011 albendazol był komparatorem dla ocenianych interwencji lub był stosowany w kojarzeniu z ocenianą interwencją, co jest najważniejszym ograniczeniem tej publikacji. Ponadto, jedynie 2 badania spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Uwzględniono w nich odmienne komparatory, w związku z tym nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy.
Bąblowica wielojamowa (<i>Echinococcus multilocularis</i>)		
Zavoikin 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Badanie retrospektywne, jednoramienne, którego celem była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa terapii albendazolem u pacjentów zakażonych <i>E. multilocularis</i>, w zależności od przebytego bądź nie zabiegu chirurgicznego i czasu trwania farmakoterapii. P: N=117 pacjentów z bąblowicą wielojamową, podzielonych na 4 grupy: R₀ – radykalna resekcja R₁₊₂ – niekompletna resekcja N_r – nieoperacyjny R_r – nawrót I: ABZ w dawce 10-15 mg/kg, rzadko 20 mg; włączany do terapii 4-6 tygodni po zabiegu operacyjnym lub natychmiast po stwierdzeniu niemożliwości resekcji C: brak O: poziom przeciwciał (skuteczność przeciwpasożytnicza ABZ) poziom enzymów wątrobowych AST, ALT, ALP, GGT (ocena tolerancji ABZ); Okres obserwacji: 3-14 lat	Charakterystyka pacjentów: do badania włączono 117 pacjentów (47 mężczyzn i 70 kobiet). 76,9% pacjentów miało jedną zmianę w wątrobie; pozostali mieli od 2 do 7 zmian. 30% wszystkich pacjentów miało zmiany w sąsiadujących z wątrobą organach a 17 % - w odległych organach. Prawie wszyscy pacjenci otrzymywali ciągłą terapię ABZ (bez interwałów). Kobiętom w ciąży i planującym ciążę nie przepisywano ABZ. Czas terapii ABZ był uzależniony od możliwości/rezultatów operacji. Pacjenci nieoperacyjni i pacjenci z niepełną resekcją byli leczeni ABZ przez długi czas, często dożywotnio. Grupa R₀ (N=50) - pacjenci, którzy przeszli hepatektomię z całkowitą resekcją zmiany; Grupa R₁₊₂ (N=25) – pacjenci z R₁ (pozostałość mikroskopowa), pacjenci, którzy przeszli hepatektomię polegającą na operacji redukcji opartej na resekcji anatomicznej, z usunięciem jak największej części guza (pozostałość makroskopowa, R₂), oraz pacjenci z radykalną resekcją wątroby, ale z obecnością ognisk w płucach; Grupa N_r (N=24) – pacjenci, u których nowotwór uznano za nieresekcyjny ze względu na rozległość zmiany lub choroby współistniejące; Grupa R_r (N=18) – pacjenci, operowani pierwotnie w innych ośrodkach, z podejrzeniem nawrotu/ „przerzutu” choroby. Nawrót był obserwowany średnio 4,2 roku po operacji resekcji, głównie w obszarze interwencji chirurgicznej. „Przerzuty” wykrywano średnio 3-4 lata po resekcji (głównie w płucach-5 pacjentów i 1 przypadek w mózgu). Skuteczność: Ocenę skuteczności ABZ prowadzono na podstawie wyniku testu ELISA na przeciwciała anty-<i>Echinococcus</i> (ang. antibodies, Ab). Grupa R₀ - ABZ stosowany między 3 miesiące a 3 lata po zabiegu, u 36 z 50 pacjentów rok po rozpoczęciu terapii miano Ab było niewykrywalne (72%*);

Badanie	Metodyka	Wyniki
		Grupa R₁₊₂ – stosowanie ciągle ABZ przez 3 do 7 lat, po 5 latach terapii u 18 spośród 25 pacjentów miano Ab niewykrywalne (72%*); u 7 pacjentów miano Ab utrzymane (28%*); Grupa N_r i Grupa R_r – pacjenci leczenia ABZ dożywno; miano Ab utrzymane u wszystkich pacjentów, jedynie u dwóch obserwowano tendencję malejącą. <u>Bezpieczeństwo:</u> W grupie R₀ - 17 przypadków działań niepożądanych (34% pacjentów w grupie), z czego 10 (20%* pacjentów w grupie) – podwyższenie poziomu transaminaz; 5 (10%*) – dyspepsja. W grupie R₁₊₂ - 9 przypadków działań niepożądanych (36% pacjentów w grupie), z czego 4 (16%*) – podwyższenie poziomu transaminaz, 2 (8%*) reakcje alergiczne. W grupie N_r - 17 przypadków działań niepożądanych (71%* pacjentów w grupie); w tym 10 (42%*) podwyższenia poziomu transaminaz, 4 (ok 17%*) dyspepsji, 2 (ok. 8%*) przejściowej utraty włosów. W grupie R_r - 9 przypadków działań niepożądanych (50%* pacjentów w grupie); w tym 7 (ok. 39%*) podwyższenia poziomu transaminaz i 2 (ok. 11 %*) dyspepsji. Ogółem działania niepożądane 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 ABZ. Pozostałe objawy dotyczyły łagodnych reakcji alergicznych, bólu głowy, zmęczenia i nudności <u>Wnioski autorów badania</u> Skuteczność leczenia przeciwpasożytniczego została wykazana przez zahamowanie rozwoju guza u 88% pacjentów z niekompletną resekcją (R₁₊₂) i 60% pacjentów nieoperacyjnych (N_r). Nie stwierdzono bezpośredniego związku między częstością działań niepożądanych a czasem trwania terapii ABZ.
Nahorski 2013 <u>Źródło finansowania:</u> badania epidemiologiczne i kliniczne były częściowo sfinansowane ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (granty) oraz ze wsparcia finansowego i logistycznego KRUS w Polsce. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktów interesów	Celem pracy było zebranie i analiza danych klinicznych dotyczących przypadków AE, pozyskanych w drodze analizy retrospektywnej i prospektywnej oraz z aktywnych badań epidemiologicznych na terenach Polski (o wysokim występowaniu <i>Echinococcus multilocularis</i> (u lisów)). P: pacjenci z bąblowicą wywołaną przez <i>Echinococcus multilocularis</i> (N=121) I: albendazol (ABZ), zabieg chirurgiczny; C: nie określono; O: punkty końcowe związane z przypadkami zdarzeń niepożądanych u pacjentów zdiagnozowanych i leczonych w Polsce <u>Okres obserwacji:</u> 1990–2011	<u>Charakterystyka pacjentów:</u> • N=121 pacjentów z AE, z czego 83 (68,6%) to przypadki uznane za potwierdzone, 16 za prawdopodobne, a 22 za możliwe (zgodnie z kryteriami Brunettiego i wsp.); • średni wiek (n=118): 47,6 lat; • u wszystkich pacjentów wątroba była pierwotną lokalizacją AE, u 30 (24,8%) pacjentów zaobserwowano rozsiew do innych narządów; • farmakoterapię albendazolem wdrożono u co najmniej 94 pacjentów (77,7%) – w trakcie i po zabiegu chirurgicznym; • odnotowano pewne nieprawidłowości w przyjmowaniu albendazolu ze względu na jego cenę i dostępność, a także trudności pacjentów wiejskich w kontaktowaniu się ze specjalistycznymi ośrodkami medycznymi; • u 73 (60%) pacjentów przeprowadzono operację chirurgiczną, w tym 15 przeszczepów wątroby. <u>Skuteczność:</u> W badaniu nie odniesiono się do skuteczności albendazolu. <u>Bezpieczeństwo:</u> • toksyczne działanie 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; • w okresie obserwacji zmarły 23 osoby (19%) w wieku od 24 do 87 lat, średnia 50,8, przy czym najwyższa śmiertelność była w wieku od 51 do 60 lat • bezpośrednią przyczyną zgonu był: postęp zdarzenia niepożądanego lub jego powikłania, a w pięciu przypadkach inna choroba współistniejąca (np. niewydolność serca). • średni czas przeżycia po rozpoznaniu wynosił 4,54 roku, od 2 miesięcy do 15 lat. • podejrzenie zdarzenia niepożądanego opierało się głównie na badaniu USG wątroby. Następnie przeprowadzano testy serologiczne oraz

Badanie	Metodyka	Wyniki
		badania kliniczne i obrazowe, które wskazywały na leczenie albendazolem lub przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego. - w 4 przypadkach przerwano leczenie ABZ z powodu działań niepożądanych. Rozpoczęto leczenie nitazoksanidem (niezarejestrowanym w Polsce i stosunkowo drogim) - następnie zaprzestano stosowania dalszej terapii tym produktem. Autorzy badania odnotowali że nie zaobserwowano uszkodzenia wątroby podczas stosowania nitazoksanidu. - w latach 1990–2011 w Polsce obserwowano stały wzrost wykrywalności bąblowicy największy wzrost w latach 2005–2009 (55 przypadków, 45,5%). Natomiast w ciągu 23 miesięcy w okresie 2010–2011 zdiagnozowano aż 23 nowe przypadki AE. Wybrane wnioski autorów badania: - badania potwierdziły, że AE jest nową chorobą w Polsce, która jest czwartym krajem w Europie, w którym wykryto ponad 120 przypadków; - uzyskane wyniki wskazują na potrzebę szerszego krajowego programu wdrażania badań przesiewowych w rejonach najwyższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (północno-wschodnia Polska); - potrzeba zwiększenia świadomości społecznej na temat możliwości zarażenia się <i>E. multilocularis</i> - konieczność przeszkolenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie rozpoznawania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co pozwoli na wczesne wykrywanie choroby.

Skróty: ABZ – albendazol, AE- bąblowica wielokomorowa/wielojamowa; alweokokoza (ang. alveolar echinococcosis); ALP – fosfataza alkaliczna; GGT – gamma-glutamylotransferaza

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Albendazol Micro Labs (albendazol), przeprowadzono przeszukanie w dniu 28.03.2025 r. następujących stron internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania albendazolu w leczeniu bąblowicy wątroby.

9.3. Podsumowanie dowodów naukowych

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

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa albendazolu w leczeniu bąblowicy wątroby jednojamowej (wywołanej przez *E. granulosus*) oraz dwa retrospektywne badania kliniczne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa albendazolu w leczeniu bąblowicy wątroby wielojamowej (wywołanej przez *E. multilocularis*).

Velasco-Tirado 2018 było przeglądem systematycznym z metaanalizą mającym na celu odpowiedź na pytania kliniczne związane z leczeniem bąblowicy jednojamowej zlokalizowanej w różnych organach, m.in. w wątrobie. Do przeglądu włączono 33 badania, w tym 9 randomizowanych badań klinicznych, w których ocenianą interwencję stanowił albendazol w monoterapii lub skojarzeniu. Wyniki wskazują, iż włączenie albendazolu po leczeniu chirurgicznym było skuteczniejsze niż samo leczenie chirurgiczne w zakresie wpływu na żywotność skoleksów - liczba skoleksów martwych lub nieżywotnych była IS większa, 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 lub placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, OR=2,36 (95% CI: 1,28; 4,36).

Nasseri-Moghaddam 2011 było przeglądem systematycznym wykonanym przez The Cochrane Collaboration w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa metody PAIR stosowanej bez lub z benzimidazolem u pacjentów z niepowikłaną bąblowicą jednojamową wątroby. Do przeglądu włączono 2 badania. Wyniki wskazują, iż albendazol w skojarzeniu z metodą PAIR był porównywalny z leczeniem chirurgicznym w zakresie ostatecznie osiągniętej średnicy torbieli oraz w zakresie miana przeciwciał echinokokowych, jednakże średni okres hospitalizacji był IS krótszy w przypadku stosowania PAIR z albendazolem, $p < 0,05$. 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%, $p < 0,001$).

Zavoikin 2021 było retrospektywnym badaniem jednoramiennym, którego celem była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa terapii albendazolem u pacjentów zakażonych *E. multilocularis*, w zależności od przebytego bądź nie zabiegu chirurgicznego i czasu trwania farmakoterapii. W badaniu oceniono wyniki 117 pacjentów z bąblowicą wielojamową, okres obserwacji wynosił między 3 a 14 lat. Autorzy wskazują, iż skuteczność leczenia przeciwpasożytniczego rozumiana jako zahamowanie rozwoju guza wyniosła 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. Zdaniem autorów, nie stwierdzono bezpośredniego związku między częstością działań niepożądanych a czasem trwania terapii albendazolem.

Nahorski 2013 było badaniem, którego celem było zebranie i analiza danych klinicznych dotyczących przypadków bąblowicy wielojamowej, pozyskanych w drodze analizy retrospektywnej i prospektywnej oraz z aktywnych badań epidemiologicznych na terenach Polski (o wysokim występowaniu *E. multilocularis* u lisów). Oceniono wyniki pochodzące od 121 pacjentów z bąblowicą wielojamową, której pierwotne ognisko wystąpiło w wątrobie. Farmakoterapię albendazolem wdrożono u co najmniej 94 (78%) pacjentów podczas i po zabiegu chirurgicznym. Odnotowano pewne nieprawidłowości w przyjmowaniu albendazolu ze względu na jego cenę i dostępność, a także trudności pacjentów wiejskich w kontaktowaniu się ze specjalistycznymi ośrodkami medycznymi. 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 (AE) rozpoznawano najczęściej w grupie wiekowej od 41 do 50 lat. U 4 pacjentów przerwano leczenie albendazolem z powodu działań niepożądanych.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia¹⁶ do dnia 26 marca br. złożonych zostało:

- 11 wniosków o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Albendazol Micro Labs w ramach importu docelowego we wskazaniu bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*,
- 1 wniosek dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Wnioski te nie zostały jeszcze rozstrzygnięte. Tym samym, albendazol dotychczas nie był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

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

W zleceniu MZ nie przekazano informacji dotyczącej ceny leku Albendazol Micro Labs, dlatego w poniższych obliczeniach przyjęto cenę odnalezioną na niemieckiej stronie apteki internetowej¹⁷. Dla uproszczenia cenę tę potraktowano jako cenę hurtową brutto zawierającą podatek VAT. Oszacowanie obciążone jest niepewnością z uwagi na fakt, iż rzeczywista cena leku sprowadzanego w ramach importu docelowego może się różnić od odnalezionej.

Oszacowany koszt ponoszony przez płatnika na refundację 1 opakowania leku Albendazol Micro Labs, o mocy 400 mg, zawierające 60 tabletek wyniesie 1 297,50 zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12: Koszt ponoszony przez płatnika na 1 opakowanie leku Albendazol Micro Labs, 400 mg, 60 tabl.

Produkt leczniczy	CHB (zł)	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)
Albendazol Micro Labs, 400 mg, 60 tabl.	1 257,70	1 300,70	3,20	1 297,50

Koszt ponoszony przez płatnika na refundację albendazolu będzie uzależniony od długości trwania terapii. Dawkowanie albendazolu, określone w informacji skierowanej do personelu fachowego oraz w wytycznych klinicznych Brunetti 2010 i opinii przekazanej przez eksperta wskazuje na 2 tabletki o mocy 400 mg na dobę w obu typach bąblowicy.

Czas stosowania albendazolu wskazany w informacji skierowanej do personelu fachowego wynosi 2-3 cykle po 28 dni w obu typach bąblowicy. Wytyczne kliniczne wskazują, że 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, a znane są przypadki wieloletniej farmakoterapii [Brunetti 2010]. Prof. Raszeja-Wyszomirska wskazała, że u pacjentów z bąblowicą wielokomorową albendazol stosuje się przez 2 lata po operacji radykalnej, zaś u pacjentów nieoperacyjnych bezterminowo.

Dla uproszczenia niniejszych oszacowań przyjęto, że pacjenci leczeni z powodu bąblowicy wątroby wywołanej *E. granulosus* w ciągu 1 roku otrzymują 3 cykle leczenia (3 opakowania), zaś pacjenci leczeni z powodu bąblowicy wątroby wywołanej *E. multilocularis* w ciągu 1 roku otrzymują 12 cykli (12 opakowań) leku Albendazol Micro Labs.

Tym samym, roczny koszt leczenia 1 pacjenta w zależności od rozpoznania wyniesie odpowiednio 3 892,5 zł lub 15 570,05 zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁶ pismo znak PLD.45340.316.2025.1.KSz z dnia 24.02.2025 r., pismo znak PLD.45340.316.2025.3.KSz z dnia 11.03.2025 r. oraz rozmowa telefoniczna z przedstawicielką MZ w dniu 26.03.2025 r.

¹⁷ szczegóły w rozdziale 4.1.

Tabela 13: Koszt ponoszony przez płatnika na roczną terapię jednego pacjenta lekiem Albendazol Micro Labs, 400 mg, 60 tabl.

Rozpoznanie	Cena dla płatnika 1 opakowania leku Albendazol Micro Labs (zł)	Liczba opakowań/ rok	Koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię 1 pacjenta (zł)
Bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. granulosus</i>	1 297,50	3	3 892,5
Bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. multilocularis</i>		12	15 570,05

Z uwagi na fakt, iż dotychczas albendazol nie był finansowany ze środków publicznych u pacjentów w ocenianych wskazaniach, istnieje duża niepewność dotycząca liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii.

Dane przekazane przez MZ wskazują, że dotychczas złożonych zostało:

- 11 wniosków o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Albendazol Micro Labs w ramach importu docelowego we wskazaniu bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*,
- 1 wniosek dla wskazania bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus granulosus*.

Dane NFZ wskazują, że średnia roczna liczba pacjentów, u których sprawozdano jako rozpoznanie główne lub współistniejące bąblowicę wątroby wywołaną przez *E. granulosus* wynosi 120, zaś bąblowicę wątroby wywołaną przez *E. multilocularis* sprawozdano średnio u 116 chorych rocznie.

Prof. Raszeja-Wyszomirska wskazała, że liczba nowych zachorowań na bąblowicę wątroby jednokomorową w Polsce wynosi 40. Ekspertka wskazała również, że liczba pacjentów, u których wykonano przeszczepienie wątroby z powodu bąblowicy wielokomorowej w jednym ośrodku (CSK USK WUM w Warszawie) wynosi 20, zaś 7 pacjentów obecnie oczekuje na transplantację wątroby.

W oparciu o powyższe dane przyjęto założenie, że liczba pacjentów leczonych albendazolem wyniesie 40 w każdym z ocenianych wskazań. Wówczas koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów wyniesie 155,7 tys. zł w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 622,8 tys. zł w przypadku bąblowicy wielokomorowej.

Dodatkowo, przetestowano wariant maksymalny, zakładający, że liczba leczonych pacjentów wyniesie 120 w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 116 w przypadku bąblowicy wielokomorowej. Wariant ten 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. Wówczas koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów wyniosłby 467,1 tys. zł w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 1,8 mln zł w przypadku bąblowicy wielokomorowej.

Szczegóły oszacowań przedstawiono poniżej.

Tabela 14: Koszt ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów lekiem Albendazol Micro Labs, 400 mg, 60 tabl.

Scenariusz analizy	Wskazanie	Koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię 1 pacjenta (zł)	Liczba pacjentów rocznie	Koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów (zł)	Suma kosztu terapii ponoszonego rocznie przez płatnika w obu wskazaniach (zł)
Podstawowy	bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. granulosus</i>	3 892,5	40	155 700,00	778 502,00
	bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. multilocularis</i>	15 570,05	40	622 802,00	
Maksymalny	bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. granulosus</i>	3 892,5	120	467 100,00	2 273 225,80

Scenariusz analizy	Wskazanie	Koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię 1 pacjenta (zł)	Liczba pacjentów rocznie	Koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów (zł)	Suma kosztu terapii ponoszonego rocznie przez płatnika w obu wskazaniach (zł)
	bąblowica wątroby wywołana przez <i>E. multilocularis</i>	15 570,05	116	1 806 125,80	

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. Z uwagi na powyższe należy traktować je wyłącznie poglądowo.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.02.2025 r., znak PLD.45340.316.2025.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 25.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Albendazol Micro Labs, tabletki 400 mg we wskazaniu: bąblowica wątroby wywołana przez *Echinococcus multilocularis*. Pismem z dnia 11.03.2024 r., znak PLD.45340.316.2025.3.KSz (data wpływu do AOTMiT: 12.03.2025 r.), zlecono poszerzenie wskazania o bąblowicę wątroby wywołaną przez *Echinococcus granulosus*. Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że dotychczas złożono 12 wniosków o import docelowy analizowanego leku. Żaden z nich nie został rozstrzygnięty. Przedstawicielka MZ wskazała, iż z uwagi na możliwość braków rynkowych w kolejnych miesiącach oraz niedostępność większych opakowań (po 60 tabl.) MZ podtrzymuje zlecenia, jednocześnie przekazała, że liczba pacjentów, dla których dotychczas sprowadzono lek Albendazol Micro Labs wynosi zero i w związku z tym MZ nie ma informacji o cenie leku za opakowanie.

Wytyczne kliniczne i technologie alternatywne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18-19.03.2025 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, Echinococcus, oraz specyficzne nazwy w języku polskim (bąblowica wielokomorowa / wielojamowa / pęcherzykowa, alweokokoza; bąblowica jednokomorowa / jednojamowa / torbielowata, echinokokoza) i angielskim (alveolar echinococcosis, cystic echinococcosis, zoonoses). Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 3 dokumenty: 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) z 1996 r. dotyczące leczenia bąblowicy wywołanej przez zarażenie *Echinococcus granulosus* lub *Echinococcus multilocularis* u ludzi zalecają w terapii farmakologicznej stosowanie benzimidazoli: albendazolu i mebendazolu. U pacjentów z bąblowicą jednokomorową leczenie farmakologiczne zalecane jest u pacjentów nieoperacyjnych z pierwotną echinokokoza 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. Przeciwwskazania obejmują duże torbiele z ryzykiem pęknięcia, torbiele powierzchniowe, zakażone, nieaktywne lub zwapniałe, przewlekłe choroby wątroby oraz wczesną ciążę. 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.

Dokument Brunetti 2010 jest aktualizacją wytycznych WHO IWGE 1996, głównie w zakresie diagnostyki bąblowicy. Utrzymano zalecenia dotyczące leczenia przy użyciu benzimidazoli. Największymi zmianami jest określenie albendazolu jako podstawowego leku stosownego w alweokokozie oraz leku z wyboru w leczeniu echinokokozy i zalecenie ciągłego stosowania albendazolu, bez interwałów jakie zalecano w wytycznych z 1996 roku.

Belhassen-Garcia 2019 to konsensus hiszpańskich stowarzyszeń, m. in. chirurgów, specjalistów medycyny tropikalnej i chorób zakaźnych określający zasady postępowania z chorymi na bąblowicę jednokomorową. Albendazol jest określony jako lek z wyboru, zalecany do stosowania w przypadkach nieoperacyjnej lub wielonarządowej bąblowicy oraz jako farmakoterapia okołoperacyjna.

Alternatywną technologię medyczną dla albendazolu stanowi mebendazol podawany w dawce 40-50 mg/ kg m.c. na dobę. Należy zwrócić uwagę, że z uwagi na schemat dawkowania w ocenianym wskazaniu oraz dostępne na polskim rynku produkty lecznicze, zastosowanie mebendazolu jest mało prawdopodobne (zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi 70 kg, dobową dawkę mebendazolu będzie wynosić 2800-3500 mg, co oznacza, że pacjent musiałby przyjąć 28-35 tabletek leku Vermox w ciągu doby).

Wskazanie dowodów naukowych

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.

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa albendazolu w leczeniu bąblowicy wątroby jednojamowej (wywołanej przez *E. granulosus*) oraz dwa retrospektywne badania kliniczne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa albendazolu w leczeniu bąblowicy wątroby wielojamowej (wywołanej przez *E. multilocularis*).

Velasco-Tirado 2018 było przeglądem systematycznym z metaanalizą mającym na celu odpowiedź na pytania kliniczne związane z leczeniem bąblowicy jednojamowej zlokalizowanej w różnych organach, m.in. w wątrobie. Do przeglądu włączono 33 badania, w tym 9 randomizowanych badań klinicznych, w których ocenianą interwencję stanowił albendazol w monoterapii lub skojarzeniu. Wyniki wskazują, iż włączenie albendazolu po leczeniu chirurgicznym było skuteczniejsze niż samo leczenie chirurgiczne w zakresie wpływu na żywotność skoleksów - liczba skoleksów martwych lub nieżywotnych była IS większa, 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 lub placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, OR=2,36 (95% CI: 1,28; 4,36).

Nasseri-Moghaddam 2011 było przeglądem systematycznym wykonanym przez The Cochrane Collaboration w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa metody PAIR stosowanej bez lub z benzimidazolem u pacjentów z niepowikłaną bąblowicą jednojamową wątroby. Do przeglądu włączono 2 badania. Wyniki wskazują, iż albendazol w skojarzeniu z metodą PAIR był porównywalny z leczeniem chirurgicznym w zakresie ostatecznie osiągniętej średnicy torbieli oraz w zakresie miana przeciwciał echinokokowych, jednakże średni okres hospitalizacji był IS krótszy w przypadku stosowania PAIR z albendazolem, $p < 0,05$. 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%, $p < 0,001$).

Zavoikin 2021 było retrospektywnym badaniem jednoramiennym, którego celem była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa terapii albendazolem u pacjentów zakażonych *E. multilocularis*, w zależności od przebiegu bądź nie zabiegu chirurgicznego i czasu trwania farmakoterapii. W badaniu oceniono wyniki 117 pacjentów z bąblowicą wielojamową, okres obserwacji wynosił między 3 a 14 lat. Autorzy wskazują, iż skuteczność leczenia przeciwpasożytniczego rozumiana jako zahamowanie rozwoju guza u 88% pacjentów z niekompletną resekcją i 60% 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. Zdaniem autorów, nie stwierdzono bezpośredniego związku między częstością działań niepożądanych a czasem trwania terapii albendazolem.

Nahorski 2013 było badaniem, którego celem było zebranie i analiza danych klinicznych dotyczących przypadków bąblowicy wielojamowej, pozyskanych w drodze analizy retrospektywnej i prospektywnej oraz z aktywnych badań epidemiologicznych na terenach Polski (o wysokim występowaniu *E. multilocularis* (u lisów)). Oceniono wyniki pochodzące od 121 pacjentów z bąblowicą wielojamową, której pierwotne ognisko wystąpiło w wątrobie. Farmakoterapię albendazolem wdrożono u co najmniej 94 (78%) pacjentów podczas i po zabiegu chirurgicznym. Odnotowano pewne nieprawidłowości w przyjmowaniu albendazolu ze względu na jego cenę i dostępność, a także trudności pacjentów wiejskich w kontaktowaniu się ze specjalistycznymi ośrodkami medycznymi. 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 (AE) rozpoznawano najczęściej w grupie wiekowej od 41 do 50 lat. U 4 pacjentów przerwano leczenie albendazolem z powodu działań niepożądanych.

Opinie ekspertów

Analitycy Agencji zwrócili się do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie stanowiska. Do dnia przekazania raportu otrzymano dwie odpowiedzi: od pani prof. dr hab. n. med. Joanny Raszei-Wyszomirskiej, kierownika Kliniki Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz od pani prof. dr hab. n. med. Marty Wawrzynowicz-Syczewskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych. W obu opiniach wskazano, że bąblowica wielojamowa jest chorobą zagrażającą życiu, a dwuletnia terapia albendazolem stanowi standardowe postępowanie z wyboru. Podkreślono również utrudnienie w dostępie pacjentów do leku z uwagi na braki rynkowe albendazolu oraz brak refundacji przy wysokiej cenie dostępnych opakowań (cena opakowania zawierającego 1 tabletkę albendazolu o mocy 400 mg to ok. 40 zł, zaś terapia wymaga 60 tabletek miesięcznie).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W zleceniu MZ nie przekazano informacji dotyczącej ceny leku Albendazol Micro Labs, dlatego w poniższych obliczeniach przyjęto cenę odnalezioną na niemieckiej stronie apteki internetowej. Oszacowany koszt ponoszony

przez płatnika na refundację 1 opakowania leku Albendazol Micro Labs, o mocy 400 mg, zawierające 60 tabletek wyniesie 1297,50 zł.

W celu obliczenia rocznego kosztu terapii, w oparciu o wytyczne kliniczne przyjęto, że pacjenci leczeni z powodu bąblowicy wątroby wywołanej *E. granulosus* w ciągu 1 roku otrzymują 3 cykle leczenia (3 opakowania), zaś pacjenci leczeni z powodu bąblowicy wątroby wywołanej *E. multilocularis* w ciągu 1 roku otrzymują 12 cykli (12 opakowań) leku Albendazol Micro Labs. Tym samym, roczny koszt leczenia 1 pacjenta w zależności od rozpoznania wyniesie odpowiednio 3 892,5 zł lub 15 570,05 zł.

Z uwagi na fakt, iż dotychczas albendazol nie był finansowany ze środków publicznych u pacjentów w ocenianych wskazaniach, istnieje duża niepewność dotycząca liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii.

W oparciu o dane dotyczące liczby dotychczas złożonych wniosków o refundację w ramach importu docelowego przekazane przez MZ, dane NFZ oraz opinię eksperta przyjęto założenie, że liczba pacjentów leczonych albendazolem wyniesie 40 w każdym z ocenianych wskazań. Wówczas koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów wyniesie 155,7 tys. zł w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 622,8 tys. zł w przypadku bąblowicy wielokomorowej.

Dodatkowo, przetestowano wariant maksymalny, zakładający, że liczba leczonych pacjentów wyniesie 120 w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 116 w przypadku bąblowicy wielokomorowej. Wariant ten 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. Wówczas koszt terapii ponoszony przez płatnika na roczną terapię całej populacji pacjentów wyniósłby 467,1 tys. zł w przypadku bąblowicy jednokomorowej oraz 1,8 mln zł w przypadku bąblowicy wielokomorowej.

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 będzie stosowany albendazol. Z uwagi na powyższe należy traktować je wyłącznie poglądowo.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Nahorski 2013** Nahorski WL, Knap JP, Pawłowski ZS, Krawczyk M, Polan'ski J, et al. (2013) Human Alveolar Echinococcosis in Poland: 1990–2011. PLoS Negl Trop Dis 7(1): e1986. doi:10.1371/journal.pntd.0001986 Editor: Wenbao Zhang, Queensland Insti <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001986>
- Nasseri-Moghaddam 2011** Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, Malekzadeh R. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD003623. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003623.pub3>
- Velasco-Tirado 2018** Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernus A, Romero-Alegría Á, Burguillo FJ, Muro A, Carpio-Pérez A, Muñoz Bellido JL, Pardo-Lledias J, Cordero M, Belhassen-García M. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2018 Jul 5;18(1):306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3201-y>. PMID: 29976137; PMCID: PMC6034244.
- Zavoikin 2021** Zavoikin, V.D., Zelya, O.P. & Tumolskaya, N.I. Clinical tolerance and efficacy of anti-parasitic treatment with albendazole in patients with alveolar echinococcosis: long-term follow-up observation in 117 patients. *Parasitol Res* 120, 3603–3610 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07297-3>

Wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe

- Belhassen-Garcia 2019** Belhassen-Garcia M, Arregui OB, Calabuig-Muñoz E et al. Executive Summary of the Consensus Statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI), the Spanish Association of Surgeons (AEC), the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR), the Spanish Society of Thoracic Surgery (SECT), the Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology (SERVEI), and the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP), on the Management of Cystic Echinococcosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(6):283–288. <https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.10.015> data dostępu 24.03.2025 r.
- Brunetti 2010** Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*, Vol. 114, Issue 1, 2010, Pages 1-16, ISSN, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X09003581?via%3Dihub> (data dostępu 18.03.2025 r.
- WHO 2020** https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-eml-expert-committee/applications-for-new-indications-for-existing-listed-medicines/i.1_albendazole-mebendazole-praziquantel.pdf?sfvrsn=b3406c3a_5 (data dostępu 18.03.2025 r.)
- WHO IWGE 1996** Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull World Health Organ*. 1996;74(3):231-42. PMID: 8789923; PMCID: PMC2486920. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2486920/> (data dostępu 18.03.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- mp.pl a** Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna: Bąblowica wielojamowa (alweokokoza): <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.4.4.2>. (data dostępu: 12.03.2025 r.)
- mp.pl b** Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna: Bąblowica jednojamowa (echinokokoza): <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.4.4.1>. (data dostępu: 12.03.2025 r.)
- Ulotka Albendazol Micro Labs** https://upload.microlabsgmbh.de/files/FI/FI_Albandazol_Micro_Labs_400_mg_-_Version_04.pdf; data odczytu 24.03.2025 r.
- Zentel w PL** <https://www.gdziepolek.pl/substancje/albendazol> data odczytu 24.03.2025 r.
- Cena Albendazol Micro Labs** <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/15628856/albendazol-micro-Labs-400-mg.htm?msockid=0018b31de4af6fd12cfa623e5bd6ee4>, data odczytu: 25.03.2025 r.; przeliczono wg średniego kursu walut NBP z dnia 25.03.2025 r.
- albendazol w UE** https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/albendazole-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00000073201507_en.pdf-0, data odczytu: 26.03.2025 r.
- albendazol w PL** <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data odczytu: 26.03.2025 r.

Magdzik 2004	Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A, <i>Choroby zakaźne i pasożytnicze - epidemiologia i profilaktyka</i> , Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 2004
Mebendazol w PL	https://www.gdziepolek.pl/produkty/82199/vermox-tabletki/apteki?pvid=19673 , data odczytu: 25.03.2025 r.
NIZP-PIB 2025	https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2025/index_mp.html data odczytu: 02.04.2025 r.
NIZP-PIB 2024	https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2024/index_mp.html data odczytu: 25.03.2025 r.
NIZP-PIB 2022	https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_12B.pdf data odczytu: 25.03.2025 r.
Szczeklik 2021	Szczeklik A, Gajewski P, <i>Interna Szczeklika 2021</i> ; Medycyna Praktyczna, Kraków, 2021
Wzorcowe listy leków WHO	https://list.essentialmeds.org/ , data odczytu: 26.03.2025 r.
Wzorcowa lista leków dla dzieci WHO	https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371091/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03-eng.pdf?sequence=1 , data odczytu: 26.03.2025 r.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 20.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hepatic echinococcosis[Title/Abstract] OR alveolar echinococcosis[Title/Abstract] OR cystic echinococcosis[Title/Abstract] OR Echinococcus mulilocularis[Title/Abstract] OR Echinococcus granulosus[Title/Abstract]	8 062
#2	albendazolum OR albendazole OR Albendazol Micro Labs OR Zentel OR Eskazole	8 334
#3	(hepatic echinococcosis[Title/Abstract] OR alveolar echinococcosis[Title/Abstract] OR cystic echinococcosis[Title/Abstract] OR Echinococcus mulilocularis[Title/Abstract] OR Echinococcus granulosus[Title/Abstract]) AND (albendazolum OR albendazole OR Albendazol Micro Labs OR Zentel OR Eskazole)	1 051
#4	RCT OR trial OR metaanalysis OR study	16 746 968
#5	((hepatic echinococcosis[Title/Abstract] OR alveolar echinococcosis[Title/Abstract] OR cystic echinococcosis[Title/Abstract] OR Echinococcus mulilocularis[Title/Abstract] OR Echinococcus granulosus[Title/Abstract]) AND (albendazolum OR albendazole OR Albendazol Micro Labs OR Zentel OR Eskazole)) AND (RCT OR trial OR metaanalysis OR study)	476
#6	((hepatic echinococcosis[Title/Abstract] OR alveolar echinococcosis[Title/Abstract] OR cystic echinococcosis[Title/Abstract] OR Echinococcus mulilocularis[Title/Abstract] OR Echinococcus granulosus[Title/Abstract]) AND (albendazolum OR albendazole OR Albendazol Micro Labs OR Zentel OR Eskazole)) AND (RCT OR trial OR metaanalysis OR study) Filters: English, Polish	433

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 20.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(hepatic echinococcosis or alveolar echinococcosis or cystic echinococcosis or Echinococcus mulilocularis or Echinococcus granulosus).ab,ti.	8 202
#2	(albendazolum or albendazole or Albendazol Micro Labs or Zentel or Eskazole).ab,ti.	8 587
#3	#1 and #2	1 023
#4	(RCT or trial or metaanalysis or study).ab,ti	14 224 218
#5	#3 and #4	328
#6	limit 5 to (english or polish)	317

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 20.03.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(hepatic echinococcosis or alveolar echinococcosis or cystic echinococcosis or Echinococcus mulilocularis or Echinococcus granulosus):ti,ab,kw	102
#2	albendazolum OR albendazole OR Albendazol Micro Labs OR Zentel OR Eskazole	1 009
#3	#1 AND #2	35
#4	RCT OR trial OR metaanalysis OR study	1 889 533
#5	#3 AND #4	35

13.2. Diagram selekcji publikacji

