



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Rezzayo (octan rezafunginy)
we wskazaniu:
w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych
Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.2
Data ukończenia: 14.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	3
PODSUMOWANIE	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	15
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	17
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	17
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	17
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	19
4.1 Szacowanie wielkości populacji	19
4.1.1. Opis metodyki	19
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	19
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	20
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	20
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
5.3 Opis badań	21
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	23
5.5 Ocena jakości badań.....	26
5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	26

5.5.2.	Opis komparatora	26
5.5.3.	Opis punktów końcowych	26
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	27
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	27
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	27
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	27
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI	28
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	28
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	31
6.3	Podsumowanie siły interwencji	34
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	36
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	36
7.1.1.	Założenia	36
7.1.2.	Dane wejściowe	36
7.1.3.	Wyniki	37
7.2	Model farmakoekonomiczny	40
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA	40
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej	44
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	46
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	46
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	46
8.3	Niepewność dodatkowych danych	46
8.4	Niepewność założeń oceny ekonomicznej	46
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	46
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	46
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	47
9.1	Populacja docelowa	47
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	47
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	47
10	PIŚMIENNICTWO	48
11	ZAŁĄCZNIKI	50
11.1	Fragmenty EPAR	50
11.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	51
11.3	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	56
11.4	Strategie wyszukiwania publikacji	57
11.5	Diagram selekcji publikacji	58
11.6	Strategia wyszukiwania analiz HTA	58
11.7	Diagram selekcji analiz HTA	59

WYKAZ SKRÓTÓW

ACM	śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ang. <i>all cause mortality</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenie niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
ALP	fosfataza zasadowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimalisation analysis</i>)
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DW	wagi niesprawności (ang. <i>disability weights</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESCMID	(ang. <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
HAS	(fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cells transplantation</i>)
IC	inwazyjna kandydoza (ang. <i>invasive candidiasis</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IDSA	(ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IHME	(ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>modified Intent-to-Treat</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	(ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NHS	Brytyjska Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMB	korzyść monetarna netto (ang. <i>net monetary benefits</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
p.p.	punkt procentowy
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)

PP	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (<i>ang. per protocol</i>)
PSURs	Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania (<i>ang. Periodic Safety Update Reports</i>)
PTEiLChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>ang. quality adjusted life years</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>ang. serious adverse event</i>)
SMC	(<i>ang. Schottish Medicines Consortium</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>ang. treatment-emergent adverse event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (<i>ang. treatment-emergent adverse event</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organisation</i>)
YLL	utraczone lata życia (<i>ang. years of life lost</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych (ICD 10: B53):
 - w refundacji aptecznej: flukonazol, itrakonazol, worykonazol;
 - w ramach programu lekowego: brak.
 - w ramach chemioterapii: worykonazol.

2. Siła interwencji

- Skuteczność (**rezafungina**/ kaspofungina):
 - W badaniu założono margines dla hipotezy *non-inferiority* wynoszący <20%. Według EPAR Rezzayo, wybrany margines uznano za zbyt szeroki.
 - Ogólny odsetek śmiertelności z jakiegokolwiek powodu (ACM) wyniósł w ramieniu interwencji 23,7%, a w ramieniu komparatora (kaspofungina) 21,3%. Różnica między ramionami wyniosła 2,4 (95% CI: -9,7; 14,4) punktu procentowego.
 - W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii rezafunginą na jakość życia pacjentów..
 - Różnica między ramionami w zakresie globalnego wyleczenia wyniosła w populacji mITT -1,5 (95% CI: -15,4; 12,5) p.p., a w populacji PP -1,1 (95%CI: -15,4; 13,2) p.p. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w EPAR Rezzayo w badaniu ReSTORE wykazano równoważność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora.
 - Różnice wyleczenia pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w kolejnych punktach czasowych wynosiły od -2,6 do 3,8 p.p.
 - Odsetki pacjentów, u których osiągnięto eradykację były zbliżone w obu ramionach badania ReSTORE – różnica między grupą interwencji i grupą komparatora wyniosła od -0,5 do 7,1 p.p.
- Bezpieczeństwo (**rezafungina**/ kaspofungina):
 - Więcej przypadków TEAEs występowało w grupie pacjentów przyjmujących rezafunginę w porównaniu do kaspofunginy (odpowiednio 91,4% oraz 83,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Częstość występowania SAE skutkujących zgonem była podobna w badanych grupach leczenia w ramach poszczególnych badań i danych zbiorczych.
 - W odniesieniu do postawionej hipotezy *non-inferiority* profil bezpieczeństwa rezafunginy jest podobny do profilu bezpieczeństwa kaspofunginy.

3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego niskie zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: hipoteza *non-inferiority*, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 3 310 osób.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Rezzayo wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z inwazyjną kandydozą. Octan rezafunginy (kod ATC: J02AX08) selektywnie hamuje syntazę 1,3-β-D-glukanu. Powoduje to zahamowanie wytwarzania 1,3-β-D-glukanu, niezbędnego składnika ściany komórkowej grzybów, który nie występuje w komórkach ssaków. Zahamowanie syntezy 1,3-β-D-glukanu powoduje szybkie i zależne od stężenia działanie grzybobójcze wobec gatunków *Candida* (*Candida spp.*). Mechanizm działania nie jest odmienny od innych substancji czynnych z grupy echinokandyn, tj. kaspofungina, mykafungina czy anidulafungina, które również należą do inhibitorów syntazy 1,3-β-D-glukanu.

Produkt leczniczy Rezzayo posiada status leku sierocznego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 22.12.2023 r. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Inwazyjna kandydoza (IC) to ciężkie zakażenie grzybicze tkanek i narządów, wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* i jest chorobą, która zagraża życiu i może być śmiertelna ze względu na uszkodzenie narządów wewnętrznych. Inwazyjna kandydoza odnosi się do zakażeń krwi wywołanych przez *Candida spp.* (tj. kandydemią) i głęboko zakorzenionych infekcji. Roczna zapadalność na inwazyjną kandydozę (z kandydemią i bez kandydemii) oszacowana została na 10,9 na 100 000 mieszkańców Unii Europejskiej. Niektóre czynniki ryzyka są nieodłącznie związane z gospodarzem lub stanem chorobowym, podczas gdy inne są wynikiem interwencji jatrogennych. Najczęstsze indywidualne czynniki ryzyka obejmują obecność założonego na stałe cewnika do żył centralnych, ekspozycję na środki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania, długotrwały pobyt na oddziale intensywnej terapii ze wspomaganą wentylacją lub bez niej, niedawny poważny zabieg chirurgiczny, martwicze zapalenie trzustki, każdy rodzaj dializy, całkowite żywienie pozajelitowe i jatrogenną immunosupresję. Wybór leku przeciwgrzybiczego do leczenia początkowego powinien opierać się na wcześniejszej ekspozycji lub nietolerancji pacjenta na lek przeciwgrzybiczy, ciężkości choroby czy istotnych chorobach współistniejących. Według EPAR Rezzayo większość z opublikowanych wytycznych klinicznych rekomenduje echinokandyny (anidulafunginę, kaspofunginę lub mykafunginę) jako terapię pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów. Inne środki stosowane w leczeniu zakażeń *Candida* obejmują azole (flukonazol, itraconazol) i polieny (amfoterycyna B).

Najbardziej zalecane opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu, wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, to echinokandyny – kaspofungina, mykafungina i anidulafungina. W dalszej kolejności rekomendowane są azole – flukonazol i worykonazol oraz amfoterycyna B liposomalna.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były 2 substancje czynne: worykonazol oraz pozakonazol. Worykonazol oceniany był we wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*); ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w ocenianym wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma we wskazaniu: inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Dodatkowo Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie i/lub za opłatą ryczałtową. Pozakonazol oceniany był we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych” i otrzymał pozytywną opinię ze strony Rady Przejrzystości.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych (ICD-10: B53): w refundacji aptecznej – flukonazol, itraconazol, worykonazol i w ramach chemioterapii – worykonazol.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Rezzayo: „leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni”. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja wyniesie ok. 3 310 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na IC w Polsce, niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania nowych przypadków zachorowań w nadchodzących latach.

Oszacowana liczebność populacji obarczona jest znacznymi ograniczeniami, ze względu na nieodnalezienie informacji o zapadalności na IC w Polsce i założenie, iż zachorowania na inwazyjną kandydozę są równomierne w każdym kraju należącym do UE. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Rezzayo u pacjentów z inwazyjną kandydozą oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy (ReSTORE). Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: hipoteza *non-inferiority*, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności

W badaniu założono margines dla hipotezy *non-inferiority* wynoszący <20%. Według EPAR Rezzayo, wybrany margines uznano za zbyt szeroki.

Ogólny odsetek śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (ACM) wyniósł w ramieniu interwencji 23,7%, a w ramieniu komparatora 21,3%. W ramieniu rezafunginy potwierdzono zgon u 19 (20,4%) pacjentów, a w ramieniu kaspofunginy u 17 (18,1%) pacjentów. Różnica między ramionami wyniosła 2,4 p.p. (95%CI: -9,7; 14,4). W badaniu założono, iż jeśli górna granica 95% CI była niższa niż 20%, to rezafungina nie jest gorsza niż kaspofungina. Jednak zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo, wybrany margines dla hipotezy *non-inferiority* w badaniu na <20%, można uznać za zbyt szeroki. Dodatkowo różnica na poziomie <10% może skutkować ograniczeniem wskazania do pacjentów chorych na inwazyjną kandydozę, u których stwierdza się ograniczone możliwości leczenia.

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii rezafunginą na jakość życia pacjentów chorych na inwazyjną kandydozę.

W ramieniu interwencji w populacji mITT, globalne wyleczenie nie przekroczyło 60% i wyniosło odpowiednio 59,1%. W ramieniu komparatora globalne wyleczenie w 14. dniu potwierdzono u 57 (60,6%) osób w populacji mITT. Odsetki pacjentów z potwierdzonym wyleczeniem całkowitym były więc wyższe w grupie kaspofunginy niż rezafunginy. Różnica między ramionami wyniosła w populacji mITT -1,5 (95%CI: -15,4; 12,5) p.p. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w EPAR Rezzayo, w badaniu ReSTORE wykazano równoważność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora. W populacji mITT brak wyleczenia potwierdzono u 40,9% pacjentów w ramieniu rezafunginy oraz u 39,4% w ramieniu kaspofunginy.

Wyleczenie w dniach: 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji w ramieniu rezafunginy potwierdzono u odpowiednio: 55,9%, 59,1%, 49,5%, 60,2% i 45,2% pacjentów, natomiast w ramieniu komparatora odpowiednio u: 52,1%, 60,6%, 48,9%, 62,8% i 41,5%. Różnice pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w kolejnych punktach czasowych wynosiły od -2,6 (w momencie zakończenia leczenia) do 3,8 (w dniu 5.) punktu procentowego.

Odsetki pacjentów, u których osiągnięto eradykację były zbliżone w obu ramionach badania ReSTORE – różnica między grupą interwencji i grupą komparatora wyniosła od -0,5 (w okresie obserwacji) do 7,1 (w 5. dniu) punktu procentowego. W każdym punkcie czasowym osiągnięta eradykacja mykologiczna przekroczyła 50% wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz kaspofunginę. Odpowiedź mykologiczna nie została osiągnięta u odpowiednio 26,9%, 28,0%, 35,5%, 28,0% i 44,1% pacjentów w ramieniu interwencji, oraz 28,7%, 29,8%, 40,4%, 30,9% i 45,7% ramienia komparatora, w kolejnych punktach czasowych.

Odpowiedź kliniczna w 14., 30. dniu, po zakończeniu leczenia oraz w okresie obserwacji wyniosła odpowiednio: 66,7% (vs 67% w ramieniu komparatora), 54,8% (vs 55,3% w ramieniu komparatora), 69,9% (vs 68,1% w ramieniu komparatora) oraz 49,5% (vs 46,8% w ramieniu komparatora). Różnice między ramionami były niewielkie i równe od -0,5 do 2,7 punktu procentowego. Jedynie w 5. dniu różnica między rezafunginą,

a kaspofunginą wyniosła -11 p.p. na korzyść kaspofunginy: u 70/94 (74,5%) pacjentów przyjmujących kaspofunginę potwierdzona została odpowiedź kliniczna, podczas gdy wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę odpowiedź kliniczna została potwierdzona w 59/93 (63,4%) przypadkach.

W EPAR Rezzayo nie przedstawiono wyników związanych z oceną odpowiedzi radiologicznej.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Rezzayo najistotniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano z dwóch badań – badania rejestracyjnego ReSTORE (fazy 3) oraz badania STRIVE (fazy 2). Do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Rezzayo włączono 81 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/400 mg, 53 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 68 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg z badania STRIVE. Z badania ReSTORE, w ocenie bezpieczeństwa, uwzględniono 98 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 98 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w zbiorczych danych z badań fazy 2 (STRIVE) i fazy 3 (ReSTORE) (występującymi u $\geq 10\%$ w każdej z grup leczenia) były: hipokaliemia (14,6% i 10,2% uczestników, odpowiednio w zbiorczych grupach rezafunginy i kaspofunginy), gorączka (11,9% i 6,6% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy) i biegunka (11,3% i 10,2% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) była podobna w obu badaniach i obu grupach terapeutycznych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) w badaniu STRIVE (z częstością występowania powyżej 5%) były: hipokaliemia, gorączka, biegunka, niedokrwistość, wymioty, nudności, zapalenie płuc, hipomagnezemia, wstrząs septyczny, ból brzucha, posocznica, zaparcia oraz hipofosfatemia. Więcej zdarzeń niepożądanych występowało wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę. TEAEs również występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących rezafunginę w porównaniu do kaspofunginy (odpowiednio 91,4% oraz 83,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Najczęściej występującym SAE był wstrząs septyczny. SAEs związane z leczeniem wystąpiły u 2,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 3,0% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. SAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 23,2% pacjentów w grupie leczonej rezafunginą i 24,1% pacjentów w grupie leczonej kaspofunginą. Częstość występowania SAEs skutkujących zgonem była podobna w badanych grupach leczenia w ramach poszczególnych badań i danych zbiorczych.

Wystąpiły łącznie cztery potencjalnie powiązane z leczeniem SAEs w grupie rezafunginy: 1 w badaniu STRIVE fazy 2 (400/400 mg) i trzy w grupie dawek 400/200 mg w obu badaniach.

Podsumowując, zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo więcej przypadków AEs oraz TEAEs było obserwowanych u pacjentów przyjmujących badaną interwencję. Profil występowania SAEs prowadzących do zgonu był podobny w obu ramionach badania (odpowiednio w ramieniu rezafunginy i kaspofunginy: 23,2% i 24,1%). W odniesieniu do postawionej hipotezy *non-inferiority* profil bezpieczeństwa rezafunginy jest podobny do profilu bezpieczeństwa kaspofunginy.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z metodyki badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted], a koszt terapii 28-dniowej był równy ok. [redacted]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem komparatora, tj. kaspofunginy został oszacowany na ok. [redacted] (14 dni) oraz ok. [redacted] (28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są około [redacted] razy [redacted] niż koszty komparatora.

Koszt leczenia jednego pacjenta kaspofunginą ze stopniowym zmniejszaniem dawki przy wykorzystaniu doustnego flukonazolu został oszacowany na ok. [redacted] (w zależności od czasu trwania terapii, tj. 14 lub 28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są [redacted] niż koszty komparatora.

Według odnalezionej publikacji ISPOR 2023, rezafungina okazała się być tańszą opcją leczenia, przy zdyskontowanych kosztach inkrementalnych wynoszących odpowiednio: -3 863 GBP, -4 209 GBP i -4 586 GBP (ok.: -19,6 tys. PLN, -21,4 tys. PLN i -23,3 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą, mykafunginą i anidulafunginą. Koszty wynikały z różnic w czasie pobytu w szpitalu pomiędzy poszczególnymi terapiami. W dożywotniej analizie CUA, lata życia skorygowane o jakość (QALY) były podobne we wszystkich komparatorach, z inkrementalnym

QALY wynoszącym zaledwie -0,03 w porównaniu do wszystkich stosowanych codziennie echinokandyn. Korzyść monetarna netto (NMB) przy leczeniu rezafunginą oszacowana została na 950,79–3 574,01 GBP (ok. 4,8 tys.–18,2 tys. PLN) w zależności od zastosowanej technologii. Podsumowując, według odnalezionej publikacji podawana raz w tygodniu rezafungina jest oszczędną i opłacalną opcją leczenia inwazyjnej kandydozy z perspektywy brytyjskiej opieki zdrowotnej, w porównaniu do podawanych codziennie echinokandyn. Analizując wyniki odnalezionej publikacji należy mieć na uwadze fakt, iż w modelu założono taką samą skuteczność/bezpieczeństwo dla mykafunginy oraz anidulafunginy, co dla kaspofunginy. Dodatkowo ze względu na brak danych dotyczących szacunków kosztów, w odnalezionej publikacji wykorzystano jednostkowe koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii i oddziale ogólnym, które nie były specyficzne dla leczenia inwazyjnej kandydozy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie SMC 2024, wyniki CMA wskazują, iż rezafungina posiada niższy koszt całkowity w zestawieniu z wybranymi komparatorami, mimo, iż koszt jej nabycia jest 5-krotnie wyższy. Inkrementalne koszty wyniosły odpowiednio -4 959 GBP, -4 547 GBP oraz -5 657 GBP (ok.: -25,2 tys. PLN, -23,1 tys. PLN oraz -28,7 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą, flukonazolem i anidulafunginą.

W opinii NICE rezafungina nie spełnia kryteriów oceny technologii medycznych, w związku z tym zdecydowano o odstąpieniu od oceny. Rekomendacja negatywna została opublikowana przez agencję HTA z Irlandii (NCPE). NCPE wydało negatywną rekomendację ze względu na przedłożoną przez wnioskodawcę cenę produktu leczniczego. Mimo braku udowodnionej korzyści terapeutycznej, G-BA wydało pozytywną rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Rezzayo. Zgodnie z opinią G-BA dodatkowa korzyść zdrowotna nie została potwierdzona ze względu na brak dowodów naukowych. SMC również zaakceptował rezafunginą do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Rekomendacja pozytywna warunkowo została wydana przez agencję z Francji (HAS), podkreślając w swoim dokumencie, iż rezafungina powinna być przepisywana tylko w szczególnych okolicznościach, gdy opcje alternatywne są uważane za nieodpowiednie. Dodatkowo zgodnie z opinią HAS rezafungina nie powinna być stosowana wśród pacjentów z neutropenią.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Według EPAR Rezzayo wybrany margines *non-inferiority* uznano za zbyt szeroki (20%).
- Brak punktów końcowych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Skuteczność rezafunginy wśród pacjentów z neutropenią nie została oceniona ze względu na niską liczebność pacjentów (7,5% wszystkich włączonych do badania), co wyklucza możliwość wiarygodnego wnioskowania dotyczącego porównań między grupami leczenia.
- W grupie leczenia rezafunginą i kaspofunginą, odpowiednio 70,0% oraz 68,7% pacjentów miało rozpoznanie jedynie kandydemii.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie rejestracyjne nie było przeprowadzone w Polsce.

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana liczba pacjentów (3 310) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń oceny ekonomicznej:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podawanych leków.
- Koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oszacowano na ok. [REDACTED], a koszt terapii 28-dniowej na ok. [REDACTED]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem komparatora, tj. kaspofunginy został oszacowany na ok. [REDACTED] (14 dni) oraz ok. [REDACTED] (28 dni).
- Oszacowane przez AOTMIT koszty zastosowania ocenianej technologii są [REDACTED] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (hipoteza *non-inferiority*, zbyt szeroki margines *non-inferiority*, brak danych o jakości życia) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Rezzayo 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; GTIN: brak
Substancja czynna	octan rezafunginy
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Rezzayo jest wskazany w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych. Kod ICD-10: B37 – Kandydoza Kod ICD-11: 1F23.3 – Kandydoza układowa lub inwazyjna Kod ORPHA: 636945 – Inwazyjna kandydoza
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 400 mg w dniu 1., a następnie 200 mg w dniu 8., kontynuowane co tydzień. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi u danego pacjenta. Zasadniczo leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania rezafunginy przez okres przekraczający 4 tygodnie są ograniczone.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Rezafungina selektywnie hamuje syntazę 1,3-β-D-glukanu. Powoduje to zahamowanie wytwarzania 1,3-β-D-glukanu, niezbędnego składnika ściany komórkowej grzybów, który nie występuje w komórkach ssaków. Zahamowanie syntezy 1,3-β-D-glukanu powoduje szybkie i zależne od stężenia działanie grzybobójcze wobec gatunków <i>Candida</i> (<i>Candida spp.</i>).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego. Kod ATC: J02AX08.
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 6 stycznia 2021 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. EU/3/20/2385.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	22.12.2023 r. REZZAYO 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, EU/1/23/1775/001.
Podmiot odpowiedzialny	Mundipharma GmbH De-Saint-Exupery-Strasse 10 Frankfurt Am Main, 60549, Niemcy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Rezzayo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.04.2024].

Rezafungina selektywnie hamuje syntazę 1,3-β-D-glukanu. Jej mechanizm działania nie jest odmienny od innych substancji czynnych z grupy echinokandyn, tj. kaspofungina, mykafungina czy anidulafungina, które również należą do inhibitorów syntazy 1,3-β-D-glukanu.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Rezzayo są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. mannitol, histydynę, polisorbitat 80, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek oraz nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn;
- ciąża oraz kamienie piersią.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia rezafunginą powinna obejmować badanie mykologiczne potwierdzające inwazyjną kandydozę.

Komentarz Analityków:

Na podstawie danych zawartych w EPAR Rezzayo oraz kryteriów włączenia/wykluczenia w badaniu rejestracyjnym, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo wykonanie (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *badan mających na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie wartości enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AST, aminotransferazy alaninowej - ALT i fosfatazy zasadowej - ALP) oraz bilirubiny,*
- *badan mających na celu wykrycie zaburzeń czynności nerek tj. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy lub badanie klirensu kreatyniny,*
- *testu ciążowego.*

2.2.2.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL monitorowanie leczenia rezafunginą powinno obejmować:

- monitorowanie i ponowną ocenę stosunku ryzyka do korzyści wynikających z kontynuowania leczenia rezafunginą u pacjentów, u których wystąpi podwyższona aktywność enzymów wątrobowych;
- monitorowanie podczas infuzji w celu obserwacji reakcji związanych z infuzją, tj.: zaczerwienienia, uczucia ciepła, nudności i ucisku w klatce piersiowej.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Rezzayo wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z inwazyjną kandydozą. Octan rezafunginy (kod ATC: J02AX08) selektywnie hamuje syntazę 1,3- β -D-glukanu. Powoduje to zahamowanie wytwarzania 1,3- β -D-glukanu, niezbędnego składnika ściany komórkowej grzybów, który nie występuje w komórkach ssaków. Zahamowanie syntezy 1,3- β -D-glukanu powoduje szybkie i zależne od stężenia działanie grzybobójcze wobec gatunków *Candida* (*Candida spp.*). Mechanizm działania nie jest odmienny od innych substancji czynnych w grupy echinokandyn, tj. kaspofungina, mykafungina czy anidulafungina, które również należą do inhibitorów syntazy 1,3- β -D-glukanu.

Produkt leczniczy Rezzayo posiada status leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22.12.2023 r. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne ¹

ICD-10²: B37 Kandydoza.

ICD-11³: 1F23.3 *Systemic or invasive candidosis* (kandydoza ogólnoustrojowa lub inwazyjna).

Kod ORPHA⁴: 636945 – Inwazyjna kandydoza.

Inwazyjna kandydoza (ang. *invasive candidiasis*, IC) to ciężkie zakażenie grzybicze tkanek i narządów, wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida*. Istnieje co najmniej 15 różnych gatunków *Candida*, które powodują choroby u ludzi, ale >90% chorób inwazyjnych jest wywoływanych przez 5 najczęstszych patogenów, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*. Każdy z tych organizmów ma unikalny potencjał wirulencji, wrażliwość na leki przeciwgrzybicze i epidemiologię, ale jako całość, poważne infekcje wywołane przez te organizmy są ogólnie określane jako inwazyjna kandydoza. Inwazyjna kandydoza jest chorobą, która zagraża życiu i może być śmiertelna ze względu na uszkodzenie narządów wewnętrznych. Inwazyjna kandydoza odnosi się do zakażeń krwi wywołanych przez *Candida spp.* (tj. kandydemii) i głęboko zakorzenionych infekcji. Kolonizacja *Candida spp.* jest uważana za warunek wstępny późniejszej infekcji. *Candida spp.* to drożdżaki komensalne, które są częścią normalnej ludzkiej skóry i mikrobioty jelitowej i są wykrywalne nawet u 60% zdrowych osób, dlatego choroba inwazyjna jest zwykle konsekwencją zwiększonej lub nieprawidłowej kolonizacji wraz ze zmniejszoną odpornością gospodarza.

Roczna zapadalność na inwazyjną kandydozę (z kandydemią i bez kandydemii) oszacowana została na 10,9 na 100 000 mieszkańców Unii Europejskiej. W ciągu ostatnich kilku dekad częstość występowania IC albo stopniowo wzrastała, albo pozostawała stabilna w większości regionów świata. Jest to prawdopodobnie spowodowane rosnącą złożonością procedur chirurgicznych i wzrostem populacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zakażenia. Jednocześnie rosnąca częstość występowania organizmów wielolekoopornych zachęca do stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, co ostatecznie może prowadzić do wielu zakażeń grzybiczych.

Niektóre czynniki ryzyka są nieodłącznie związane z gospodarzem lub stanem chorobowym, podczas gdy inne są wynikiem interwencji jatrogennych. Najczęstsze indywidualne czynniki ryzyka obejmują: obecność założonego na stałe cewnika do żył centralnych, ekspozycję na środki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania, długotrwały pobyt na oddziale intensywnej terapii ze wspomaganą wentylacją lub bez niej, niedawny poważny zabieg chirurgiczny, martwicze zapalenie trzustki, każdy rodzaj dializy, całkowite żywienie pozajelitowe i jatrogenną immunosupresję.

Oprócz wczesnej diagnozy, kontrola źródła i wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą wczesnej skutecznej ogólnoustrojowej terapii przeciwgrzybiczej są niezbędne do skutecznego leczenia IC. Kontrola źródła odnosi się do eliminacji podejrzanego ogniska zakażenia. Wybór leku przeciwgrzybiczego do leczenia początkowego powinien opierać się na wcześniejszej ekspozycji lub nietolerancji pacjenta na lek przeciwgrzybiczy, ciężkości choroby czy istotnych chorobach współistniejących. Należy również wziąć pod uwagę wiedzę na temat głównych gatunków *Candida* i dane dotyczące wrażliwości w danej jednostce klinicznej. Według EPAR Rezzayo większość z opublikowanych wytycznych klinicznych rekomenduje echinokandyny (anidulafunginę, kaspofunginę lub mykafunginę) jako terapię pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów. Inne środki stosowane w leczeniu zakażeń

¹ EPAR Rezzayo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.04.2024]

² <https://remedium.md/icd10/nietore-choroby-zakazne-i-pasozytnicze/kandydoza> [dostęp: 08.04.2024]

³ <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2096491408> [dostęp: 08.04.2024]

⁴ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/636945?name=invasive%20candidiasis&mode=name> [dostęp: 08.04.2024]

Candida obejmują azole (flukonazol, itraconazol) i polieny (amfoterycyna B). Rezafungina jest echinokandyną nowej generacji pochodzącą od anidulafunginy, zaprojektowaną w celu osiągnięcia lepszej stabilności chemicznej i metabolicznej.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, PTEiLChZ (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID (<https://www.escmid.org/>),
- *Infectious Diseases Society of America*, IDSA (<https://www.idsociety.org/>);
- *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.04.2024 r. a zaktualizowano w dniu 04.02.2025 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Żadne z wytycznych nie odnoszą się do ocenianej technologii, z uwagi na to, że zostały one opublikowane przed datą rejestracji leku Rezzayo (z wyjątkiem wytycznych NCCN, które zostały opublikowane w 2023 roku).

Polskie rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej z 2015 r. wskazują, iż lekami z wyboru w terapii kandydemii i inwazyjnej kandydozy, zarówno przed identyfikacją, jak i po identyfikacji gatunku *Candida*, są preparaty z grupy echinokandyn: kaspofungina, mykafungina i anidulafungina oraz amfoterycyna B liposomalna (Siła rekomendacji: populacja ogólna: AI, pacjenci hematologiczni: AII). W populacji generalnej wysoce zalecaną interwencją w leczeniu inwazyjnej choroby grzybiczej jest również flukonazol i worykonazol (Siła rekomendacji: populacja ogólna: AI), z zastrzeżeniem, iż flukonazol nie powinien być stosowany u ciężko chorych pacjentów.

Rekomendacje *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) i *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) 2019 dotyczą leczenia inwazyjnej kandydozy wśród krytycznie chorych pacjentów, tj. pacjentów leczonych w ramach oddziałów intensywnej terapii. Opcje wskazywane przez ESCMID/ESICM w pierwszej linii terapii empirycznej u pacjentów bez neutropenii to: echinokandyny (Siła rekomendacji: słaba; Jakość dowodów: niska), flukonazol (Siła rekomendacji: silna; Jakość dowodów: niska). W przypadku, w którym terapia echinokandynami i azolami jest nieskuteczna, rekomenduje się amfoterycynę B liposomalną (Siła rekomendacji: silna; Jakość dowodów: umiarkowana).

ESCMID w wytycznych dotyczących leczenia chorób wywołanych przez *Candida* u dorosłych bez neutropenii, wskazuje, iż najbardziej zalecanymi terapiami celowanymi na inwazyjną kandydozę lub kandydemię są: kaspofungina, mykafungina i anidulafungina (Siła zalecenia: A; Jakość dowodów: I). W następnej kolejności zalecane są amfoterycyna B liposomalna, worykonazol (Siła zalecenia: B; Jakość dowodów: I) oraz flukonazol (Siła zalecenia: C; Jakość dowodów: I).

Amerykańskie wytyczne IDSA z 2016 r. wyróżniają opcje leczenia kandydemii bez oraz z neutropenią. Wśród pacjentów z kandydemią bez neutropenii jako terapia pierwszego rzutu rekomendowane są echinokandyny (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: wysoka), a flukonazol może być zaproponowany jako alternatywa wśród pacjentów, którzy nie są ciężko chorzy (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: wysoka). Amfoterycyna B liposomalna zalecana jest w przypadku nietolerancji, ograniczonej dostępności lub oporności na inne leki przeciwgrzybicze (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: wysoka). Rekomendowaną początkową opcją terapeutyczną dla pacjentów z kandydemią z neutropenią również są echinokandyny (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: umiarkowana). Amfoterycyna B liposomalna została wskazana jako efektywna, ale wiążąca się z potencjalną toksycznością (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: umiarkowana). Flukonazol zaś stanowi alternatywę dla pacjentów, którzy nie są w stanie krytycznym, nie mieli ekspozycji na azole lub jako stopniowe zmniejszanie dawki podczas utrzymującej się neutropenii u klinicznie stabilnych pacjentów (Siła zalecenia: silna; Jakość dowodów: umiarkowana). NCCN w dokumencie wytycznych dotyczących infekcji związanych z nowotworami złośliwymi z 2023 r. wskazuje echinokandyny jako terapię kandydemii i inwazyjnej kandydozy (Kategoria: 1).

Wnioski:

Najbardziej zalecane opcje terapeutyczne, wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej to echinokandyny – kaspofungina, mykafungina i anidulafungina. W dalszej kolejności rekomendowane są azole – flukonazol i worykonazol oraz amfoterycyna B liposomalna.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących inwazyjnej kandydozy zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2.).

Produkt leczniczy Rezzayo i substancja czynna octan rezafunginy nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak oceny innych substancji stosowanych w leczeniu inwazyjnej kandydozy lub kandydemii.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji obejmujące populację w ocenianym wskazaniu (ICD-10: B37)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
worykonazol				
063/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku	Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>).	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/063/SRP/U_20_224_1506_26_stanowisko_100_Voriconazol_Polpharma_chemia_w_ref.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (voriconazolum) we wskazaniach: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>) (...)”
063/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r.	Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> .	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/063/REK/RP_59_2015_Voriconazol.pdf	„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> na proponowanych warunkach. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma zawierającego substancję czynną voriconazolum w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej (...)”
pozakonazol				
125/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r.	Zakres wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposoby podawania niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/125/ORP/U_28_307_1509_21_opinia_197_Noxafil_posaconazol_off_label.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum) w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. „przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej”, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były 2 substancje czynne: worykonazol oraz pozakonazol. Obie z wyżej wymienionych substancji, które zostały poddane ocenie AOTMiT mają odmienny mechanizm działania od rezafunginy. Zarówno worykonazol jak i pozakonazol należą do grupy azoli i stosowane są w terapii przeciwgrzybiczej.

Worykonazol oceniany był we wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*); ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu

lecniczego Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w ocenianym wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma we wskazaniu inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Dodatkowo Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie i/lub za opłatą ryczałtową.

Pozakonazol oceniany był we wskazaniu: „przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych” i otrzymał pozytywną opinię ze strony Rady Przejrzystości.

Komentarz Analityków:

Dodatkowo odnaleziono informacje o czterech substancjach stosowanych w profilaktyce zakażeń grzybiczych: klofarabinie, itraconazolu, pozakonazolu oraz worykonazolu. Dwie z nich (pozakonazol oraz worykonazol) były przedmiotem oceny AOTMiT również we wskazaniu: w leczeniu inwazyjnej kandydozy. Wskazania do stosowania wyżej wymienionych substancji nie obejmują ocenianej populacji. Odnaleziono również informację o zastosowaniu amfoterycyny B w leczeniu grzybicy układowej (ICD-10: B37). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali zasadność finansowania ze środków publicznych amfoterycyny B we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednakże zgodnie z doprecyzowaniem wskazania, zakażenie dotyczy Candida albicans oraz Aspergillus sp., co nie obejmuje ocenianej w niniejszym raporcie populacji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - anidulafungina,
 - kaspofungina,
 - mykafungina,
 - flukonazol,
 - itraconazol,
 - amfoterycyna B;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - kaspofungina,
 - mykafungina,
 - anidulafungina,
 - flukonazol,
 - worykonazol,
 - amfoterycyna B liposomalna;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - rezafungina,
 - kaspofungina,
 - kaspofungina + flukonazol.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r.⁵ we wskazaniu: w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych (ICD-10: B37) refundacji podlega:

- w refundacji aptecznej: flukonazol, itraconazol, worykonazol;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: worykonazol.

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: pozakonazol (zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia (wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza); przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia, chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia, nowotwory łite u dzieci do 18 roku życia (wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza));
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: pozakonazol (C.0.14.a. zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym; C.0.14.b. ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej i nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia C.0.14.c. ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniaki i nowotwory łite u dzieci do 18 roku życia – duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza).

Komentarz analityków:

W głównym badaniu rejestracyjnym ReSTORE zastosowano komparator w postaci kaspofunginy. W Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie odnaleziono informacji o refundacji leków o substancji czynnej kaspofungina. Produkty lecznicze zawierające ww. substancję czynną objęte są jednak kategorią dostępności Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (są to m.in. leki stosowane w terapii chorób lub stanów klinicznych, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym – chociaż podawanie i dalsza opieka mogą być prowadzone gdzie indziej). Możliwe jest więc, iż produkty lecznicze o substancji czynnej kaspofungina podlegają finansowaniu w mechanizmach refundacyjnych wykraczających poza zakres zawarty w Obwieszczeniu MZ.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W głównym badaniu rejestracyjnym ocenianego produktu leczniczego Rezzayo nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów chorujących na inwazyjną kandydozę. Ponadto nie odnaleziono wag niesprawności (ang. *disability weights*, DW) dla inwazyjnej kandydozy i/lub kandydemii, z badania GBD 2019 (ang. *Global Burden of Disease*) prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA). W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Inwazyjna kandydoza (IC) to ciężkie zakażenie grzybicze tkanek i narządów, wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida*. Inwazyjna kandydoza jest chorobą, która zagraża życiu i może być śmiertelna ze względu na uszkodzenie narządów wewnętrznych. Inwazyjna kandydoza odnosi się do zakażeń krwi wywołanych przez *Candida spp.* (tj. kandydemii) i głęboko zakorzenionych infekcji. Roczna zapadalność na inwazyjną kandydozę (z kandydemią i bez kandydemii) oszacowana została na 10,9 na 100 000 mieszkańców Unii Europejskiej.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 04.02.2025].

Niektóre czynniki ryzyka są nieodłącznie związane z gospodarzem lub stanem chorobowym, podczas gdy inne są wynikiem interwencji jatrogennych. Najczęstsze indywidualne czynniki ryzyka obejmują: obecność założonego na stałe cewnika do żył centralnych, ekspozycję na środki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania, długotrwały pobyt na oddziale intensywnej terapii ze wspomaganą wentylacją lub bez niej, niedawny poważny zabieg chirurgiczny, martwicze zapalenie trzustki, każdy rodzaj dializy, całkowite żywienie pozajelitowe i jatrogenną immunosupresję. Wybór leku przeciwgrzybiczego do leczenia początkowego powinien opierać się na wcześniejszej ekspozycji lub nietolerancji pacjenta na lek przeciwgrzybiczy, ciężkości choroby czy istotnych chorobach współistniejących. Według EPAR Rezzayo większość z opublikowanych wytycznych klinicznych rekomenduje echinokandyny (anidulafunginę, kaspofunginę lub mykafunginę) jako terapię pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów. Inne środki stosowane w leczeniu zakażeń *Candida* obejmują azole (flukonazol, itraconazol) i polieny (amfoterycyna B).

Najbardziej zalecane opcje terapeutyczne, wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej to echinokandyny – kaspofungina, mykafungina i anidulafungina. W dalszej kolejności rekomendowane są azole – flukonazol i worykonazol oraz amfoterycyna B liposomalna.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były 2 substancje czynne: worykonazol oraz pozakonazol. Worykonazol oceniany był we wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*); ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w ocenianym wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma we wskazaniu: inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Dodatkowo Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma (voriconazolum) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie i/lub za opłatą ryczałtową. Pozakonazol oceniany był we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych” i otrzymał pozytywną opinię ze strony Rady Przejrzystości.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych (ICD-10: B53): w refundacji aptecznej – flukonazol, itraconazol, worykonazol i w ramach chemioterapii – worykonazol.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Według danych zawartych w EPAR Rezzayo roczna zapadalność na inwazyjną kandydozę (z kandydemią i bez kandydemii) oszacowana została na 10,9 na 100 000 mieszkańców Unii Europejskiej. Nie odnaleziono danych dotyczących osób chorujących na inwazyjną kandydozę w Polsce.

Przy założeniu, że populacja Polski stanowi 8,5% populacji Unii Europejskiej⁶ oszacowano, że inwazyjną kandydozę dotkniętych będzie ok. 4 140 pacjentów. Dodatkowo otrzymany wynik ograniczono wiekiem populacji (według danych GUS wzięto pod uwagę osoby powyżej 18 r.ż.)⁷.

Szacowana populacja pacjentów dotkniętych inwazyjną kandydozą, powyżej 18 roku życia wynosi ok. 3 310 osób.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- Brak informacji o zapadalności na IC w Polsce.
- Założenie, iż zachorowania na inwazyjną kandydozę są równomierne w każdym kraju należącym do Unii Europejskiej i wynoszą 10,9/ 100 tysięcy mieszkańców.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Rezzayo: „leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni”. W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja wyniesie ok. 3 310 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na IC w Polsce, niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania nowych przypadków zachorowań w nadchodzących latach.

Oszacowana liczebność populacji obarczona jest znacznymi ograniczeniami, ze względu na nieodnalezienie informacji o zapadalności na IC w Polsce i założenie, iż zachorowania na inwazyjną kandydozę są równomierne w każdym kraju należącym do UE. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

⁶ Oficjalna strona internetowa Unii Europejskiej; Fakty i liczby dotyczące życia w Unii Europejskiej https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/life-eu_pl [dostęp: 07.05.2024].

⁷ Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stan-w-dniu-31-12-6,36.html> [dostęp: 07.05.2024].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie *clinicaltrials.gov* badań klinicznych z zastosowaniem substancji rezafungina przedstawia Tabela 23., znajdująca się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych z zastosowaniem octanu rezafunginy, w leczeniu inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych, odnaleziono 2 badania kliniczne. Obydwa badania mają status zakończonych. Badanie NCT03667690 stanowi główne badanie rejestracyjne (ReSTORE) dla leku Rezzayo i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Drugie badanie (NCT02734862, STRIVE) dotyczyło bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności rezafunginy podawanej dożylnie w porównaniu z dożylnym podawaniem kaspofunginy, a następnie doustnym podawaniem flukonazolu, w leczeniu pacjentów z kandydemią i/lub inwazyjną kandydozą. W przypadku obydwu badań wyniki zostały już opublikowane oraz żadne z nich nie było przeprowadzane w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Rezzayo (octan rezafunginy) we wskazaniu leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10.04.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 04.02.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano 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 niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z inwazyjną kandydozą	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	octan rezafunginy	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	bez ograniczeń	
Punkty końcowe	bez ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne CD101.IV.3.05 ReSTORE, fazy III. W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 7 publikacji. Odstąpiono od ich opisu, ponieważ 3 z nich odnosily się do głównego badania rejestracyjnego ReSTORE^{8,9,10}, jedna do badania wspomagającego fazy II, STRIVE¹¹, a pozostałe 3^{12,13,14} były analizami zbiorczymi z badania ReSTORE oraz STRIVE. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Rezzayo.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
CD101.IV.3.05 ReSTORE (NCT03667690) <i>Locke 2024</i> <i>Soriano 2024</i> <i>Thompson 2023</i> Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Cidara Therapeutics Inc.	Badanie: • Badanie fazy III; • Dwuramienne; • Prospektywne; • Randomizowane; • Podwójnie zaślepione; • Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Belgia, Chiny, Argentyna, Australia, Bułgaria, Kolumbia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Korea, Singapur, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Turcja). Hipoteza: <i>Non-inferiority.</i> Okres obserwacji: • Data rozpoczęcia badania: 07.10.2018; • Data zakończenia badania: 07.10.2021;	Dorośli z mykologiczną diagnozą kandydemii lub inwazyjnej kandydozy. Populacja mITT: uczestnicy, którzy mieli udokumentowane zakażenie <i>Candida</i> ≤4 dni (96 godzin) przed randomizacją i otrzymali ≥1 dawkę badanego leku. Subpopulacja mITT2 oraz mITT3: uczestnicy, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku i mieli udokumentowane zakażenie <i>Candida</i> na podstawie centralnej oceny laboratoryjnej: • posiewu z krwi pobranej w ciągu 12 godzin przed randomizacją lub w ciągu 72 godzin po randomizacji LUB • posiewu z innego normalnie sterylnego miejsca uzyskanego w ciągu 48 godzin przed randomizacją lub w ciągu 72 godzin po randomizacji. Liczba pacjentów: • Pacjenci poddani randomizacji: 199; • mITT: 187.	Interwencja: Rezafungina w pojedynczej dawce wynoszącej 400 mg w dniu 1., a następnie 200 mg w dniu 8 oraz opcjonalnie 200 mg w dniu 15. oraz w dniu 22. Komparator: Kaspofungina w nasycającej dawce 70 mg w dniu 1, a następnie 50 mg/dobę do maksymalnie 28 dni. Po ≥3 dniach leczenia, uczestnicy mogli zostać przełączeni na doustną terapię polegającą na stopniowym zmniejszaniu dawek (flukonazol w grupie kaspofunginy lub flukonazol placebo w grupie rezafunginy). Minimalny czas trwania leczenia wynosił 14 dni (dożylnie wraz z opcjonalną terapią doustną).	Pierwszorzędowy: Ogólne wyleczenie w dniu 14 [±1 dzień]. Pozostałe (wybrane): • Śmiertelność z dowolnej przyczyny (ang. <i>all cause mortality</i>, ACM) do dnia 30. – pierwszorzędowy punkt końcowy dla FDA; • Ogólne wyleczenie [w dniu 5, 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52-59)]; • Eradykacja mykologiczna [w dniu 5, 14 (±1 dzień), 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52-59)]; • Wyleczenie ocenione przez badacza [w dniu 5, 14 (±1 dzień), 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52-59)]; • Wyleczenie radiologiczne u pacjentów z inwazyjną kandydozą [w dniu 5, 14

⁸ Locke et. al. Outcomes by Candida spp. in the ReSTORE Phase 3 trial of rezafungin versus caspofungin for candidemia and/or invasive candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2024 May 2;68(5):e0158423. doi: 10.1128/aac.01584-23. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38526046; PMCID: PMC11064504.

⁹ Soriano et. al. Treatment Outcomes Among Patients With a Positive Candida Culture Close to Randomization Receiving Rezafungin or Caspofungin in the ReSTORE Study. Clin Infect Dis. 2024 Sep 26;79(3):672-681. doi: 10.1093/cid/ciae363. PMID: 38985561; PMCID: PMC11426279.

¹⁰ Thompson et. al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):49-59. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442484.

¹¹ Thompson et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: the STRIVE Trial; Clinical infectious diseases, 2021, 73(11), e3647-e3655 | added to CENTRAL: 31 October 2020 | 2020 Issue 10 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1380>.

¹² Soriano et. al. Clinical and mycological outcomes of candidaemia and/or invasive candidiasis by Candida spp. and antifungal susceptibility: pooled analyses of two randomized trials of rezafungin versus caspofungin, 2025, Clinical Microbiology and Infection, Volume 31, Issue 2, 250 – 257.

¹³ Thompson et. al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials, 2024, Lancet Infect Dis. 2024 Mar;24(3):319-328. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0 . Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008099.

¹⁴ Honoré et. al. Rezafungin versus caspofungin for patients with candidaemia or invasive candidiasis in the intensive care unit: pooled analyses of the ReSTORE and STRIVE randomised trials. Crit Care. 2024 Oct 28;28(1):348. doi: 10.1186/s13054-024-05117-5. PMID: 39468640; PMCID: PMC11520665.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	Czas trwania głównej fazy badania: 63 dni.	- Interwencja: 93; - Komparator: 94; - PP: 178. - Interwencja: 89; - Komparator: 89. <u>Wiek:</u> - Interwencja: - Mediana wieku: 59,5 (19-89) lat; - Komparator: - Mediana wieku: 62,0 (20-91) lat. <u>Pacjenci z rozpoznaniem jedynie kandydemii:</u> - Interwencja: 70,0%; - Komparator: 68,7%.		(±1 dzień), 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52–59)]. Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa. <u>Eksploracyjne:</u> Porównanie ustąpienia objawów ogólnoustrojowych związanych z kandydemią i/lub IC u pacjentów otrzymujących rezafunginę do wstrzykiwań i kaspofunginę w populacji mITT.
CD101.IV.2.03 STRIVE (NCT02734862) <i>Thompson 2021</i> <u>Typ badania:</u> Interwencyjne <u>Źródło finansowania:</u> Cidara Therapeutics Inc.	<u>Badanie:</u> - Badanie fazy II; - Dwuramienne; - Randomizowane; - Prospektywne - Podwójnie zaślepienie; - Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Belgia, Bułgaria, Kanada, Grecja, Węgry, Włochy, Rumunia, Rosja, Hiszpania). <u>Hipoteza:</u> Badanie eksploracyjne <i>exploratory study</i>) <u>Okres obserwacji:</u> - Data rozpoczęcia badania: 26.07.2016; - Data zakończenia badania: 07.2019;	Dorośli z kandydemią lub inwazyjną kandydozą. <u>Populacja mITT:</u> uczestnicy, którzy mieli udokumentowane zakażenie <i>Candida</i> ≤4 dni (96 godzin) przed randomizacją i otrzymali ≥1 dawkę badanego leku. Pacjenci zostali losowo przypisani do 3 grup w stosunku 1:1:1. <u>Liczba pacjentów:</u> - Pacjenci poddani randomizacji: 207; - Grupa 1: 81; - Grupa 2: 57; - Grupa 3: 69. - mITT: 183 - Grupa 1: 76; - Grupa 2: 46; - Grupa 3: 61. <u>Wiek:</u> - Grupa 1: Średnia wieku: 59 lat; - Grupa 2: Średnia wieku: 60 lat; - Grupa 3: Średnia wieku: 59 lat.	<u>Interwencja:</u> Grupa 1: Rezafungina w dawce 400 mg w dniu 1. oraz 8. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie do 14. dnia, opcjonalnie dodatkowe leczenie dostępne do 15. dnia (wszyscy pacjenci) lub 22. dnia (pacjenci z IC). Grupa 2: Rezafungina w dawce 400 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 8. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie do 14. dnia, opcjonalnie dodatkowe leczenie dostępne do 15. dnia (wszyscy pacjenci) lub 22. dnia (pacjenci z IC). <u>Komparator:</u> Grupa 3: Kaspofungina w dawce 70 mg w dniu 1., 50 mg/dobę przez 14 dni, opcjonalnie 50 mg/dobę w dniach 22–28 u pacjentów z IC. Po ≥ 3 infuzjach, uczestnicy mogli zostać przełączeni na doustną terapię polegającą na stopniowym zmniejszaniu dawek (flukonazol, 800 mg pierwszego dnia, następnie 400 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie do 14. dnia, opcjonalne dodatkowe leczenie było dostępne w dniach 15–21 (wszyscy pacjenci) lub w dniach 22–28 (pacjenci z IC).	<u>Pierwszorzędowy:</u> Ogólne wyleczenie w dniu 14. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Ogólne wyleczenie [w dniu 5, 28 (dla pacjentów z inwazyjną kandydozą), po zakończeniu leczenia (w dniach 45–52 dla pacjentów z kandydemią oraz w dniach 52–59 dla pacjentów z IC) - Eradykacja mykologiczna (w dniu 5, 14, 28, po zakończeniu leczenia). - Wyleczenie ocenione przez badacza (w dniu 5, 14, 28 i po zakończeniu leczenia). - Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Rezzayo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.04.2024] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667690?term=rezafungin&rank=4> [dostęp: 11.04.2024] oraz <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02734862?term=rezafungin&rank=9> [dostęp: 10.02.2025]

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Rezzayo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Mężczyźni i kobiety, wiek ≥ 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Rezzayo jest wskazany w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych”.
Chęć i zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody. Jeśli pacjent nie jest w stanie samodzielnie wyrazić zgody, przedstawiciel prawny musi wyrazić świadomą zgodę w jego imieniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Ustalona diagnoza mykologiczna kandydemii i/lub inwazyjnej kandydozy z próbki pobranej ≤ 4 dni (96 godzin) przed randomizacją zdefiniowana jako • ≥ 1 dodatni wynik posiewu krwi w kierunku drożdżaków lub <i>Candida</i> LUB • Pozytywny wynik testu na obecność <i>Candida</i> z zatwierdzonego przez Sponsora szybkiego testu diagnostycznego in vitro LUB • Dodatni wynik barwienia metodą Grama (lub innej metody mikroskopii bezpośredniej) w kierunku drożdżaków lub dodatni wynik posiewu w kierunku <i>Candida</i> spp. z próbki uzyskanej z zazwyczaj jałowego miejsca.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy Rezzayo jest wskazany w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych”.
Obecność jednego lub więcej objawów ogólnoustrojowych (np. gorączka, hipotermia, niedociśnienie, tachykardia, przyspieszony oddech, miejscowe objawy stanu zapalnego) związanych z kandydemią lub inwazyjną kandydozą pojawiających się od ≤ 12 godzin przed kwalifikującym się dodatnim posiewem do czasu randomizacji.	Brak odniesienia w ChPL.
Gotowość do rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia w celu wyleczenia infekcji, w tym przyjmowania antybiotyków i poddania się zabiegom chirurgicznym, jeśli są wymagane. Pacjenci otrzymujący wyłącznie leki i środki zapewniające komfort, a nie leczenie, nie powinni być włączani do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w wieku rozrodczym (wszystkie kobiety w wieku od 18 lat do 2 lat po menopauzie, chyba że są chirurgicznie bezpłodne) muszą wyrazić zgodę i przestrzegać stosowania jednej metody barierowej oraz jednej innej wysoce skutecznej metody antykoncepcji lub abstynencji seksualnej podczas udziału w badaniu i co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku. Mężczyźni muszą być poddani wazektomii, powstrzymać się od stosunków seksualnych lub zgodzić się na stosowanie antykoncepcji barierowej, a także zgodzić się na nieoddawanie nasienia podczas udziału w badaniu i przez 90 dni po jego zakończeniu (i co najmniej 120 dni od ostatniej dawki badanego leku).	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: <u>Ciąża</u> : „Nie zaleca się stosowania rezafunginy (...) u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu”.
W przypadku pacjentów wyłącznie z kandydemią, pobranie zestawu posiewów krwi w ciągu 12 godzin przed randomizacją do badania. Wynik tych posiewów krwi nie jest wymagany, aby być włączonym do badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Dowolna z następujących postaci inwazyjnej kandydozy na początku badania: • septyczne zapalenie endoprotezy stawu (dopuszczalne jest septyczne zapalenie w natywnym stawie); • zapalenie kości i szpiku; • zapalenie wsierdza lub mięśnia sercowego; • zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie naczyń i siatkówki lub jakiekolwiek zakażenie ośrodkowego układu nerwowego; • przewlekła rozsiana kandydoza; • kandydoza dróg moczowych spowodowana wstępującym zakażeniem <i>Candida</i> wtórnym do niedrożności lub chirurgicznej instrumentacji dróg moczowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Otrzymane leczenie ogólnoustrojowe lekiem przeciwgrzybiczym w dawkach zatwierdzonych do leczenia kandydemii przez >48 godzin (np. >2 dawki leku przeciwgrzybiczego raz na dobę lub >4 dawki leku przeciwgrzybiczego dwa razy na dobę) ≤4 dni (96 godzin) przed randomizacją. Wyjątkiem jest przyjmowanie leków przeciwgrzybiczych, na które nie są wrażliwe <i>Candida spp.</i> wyizolowane w hodowli.	Brak odniesienia w ChPL.
Aminotransferaza alaninowa lub asparaginianowa >10-krotnie przekraczająca górną granicę normy.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: <u>Wpływ na wątrobę:</u> „(...) Pacjentów, u których wystąpi podwyższona aktywność enzymów wątrobowych w trakcie leczenia rezafunginą, należy monitorować i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści wynikające z kontynuowania leczenia rezafunginą”.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z przewlekłą marskością wątroby w wywiadzie (punktacja w skali Child-Pugh >9).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: <u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> „Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (...)”.
Obecność stałego cewnika naczyniowego lub urządzenia, którego nie można usunąć, lub ropnia, którego nie można poddać drenażowi i który może być źródłem kandydemii lub inwazyjnej kandydozy.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na rezafunginę do wstrzykiwań, kaspofunginę, jakąkolwiek echinokandynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym m.in. dziedziczne zaburzenia gospodarki cukrowej (np. nietolerancja fruktozy, niedobór sacharazy-izomaltazy), anafilaksja lub złuszczone zaburzenia skóry wywołane przez echinokandyne (np. zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka).	4.3 Przeciwwskazania: „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...). Nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyne”.
Spełnienie kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersji 5, dla ataksji, drżenia, neuropatii ruchowej lub neuropatii czuciowej stopnia 2 lub wyższego.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciężka ataksja, drżenie lub neuropatia w wywiadzie lub rozpoznanie stwardnienia rozsianego lub zaburzenia ruchowego (w tym choroby Parkinsona lub choroby Huntingtona).	Brak odniesienia w ChPL.
Planowana lub trwająca terapia podczas badań przesiewowych lekami o znanym silnym działaniu neurotoksycznym lub lekami o znanym umiarkowanym działaniu neurotoksycznym u pacjenta z ataksją, drżeniem, neuropatią ruchową lub neuropatią czuciową stopnia 1 lub wyższego według CTCAE wersja 5.0.	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: „(...) Uważa się, że bardzo mało prawdopodobna jest potrzeba modyfikacji dawki takrolimusu, cyklosporyny, ibrutynibu, mykofenolanu mofetylu lub wenetoklaksu w razie podawania jednocześnie z rezafunginą.(...) W związku z tym uważa się, że bardzo mało prawdopodobna jest potrzeba modyfikacji dawki rezafunginy w razie podawania jednocześnie z innymi produktami leczniczymi”.
Wcześniejszy udział w tym lub innym poprzednim badaniu dotyczącym rezafunginy.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Bieżący udział w innym badaniu leczenia interwencją z użyciem badanego środka.	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie badanego produktu leczniczego w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki badanego leku lub obecność badanego urządzenia w czasie kwalifikacji.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża lub karmienie piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> : „Brak danych dotyczących stosowania rezafunginy u kobiet w okresie ciąży. (...). Nie zaleca się stosowania rezafunginy u kobiet w okresie ciąży (...), chyba że korzyści z leczenia przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu”. <u>Karmienie piersią</u> : „Brak danych dotyczących stosowania rezafunginy u kobiet karmiących piersią. (...) Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać się od podawania rezafunginy, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki”.
Uznanie przez badacza, że uczestnik nie powinien brać udziału w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, ChPL Rezzayo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_pl.pdf oraz protokołu głównego badania rejestracyjnego https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/90/NCT03667690/Prot_000.pdf [dostęp: 08.04.2024].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z tymi wymienionymi w badaniu rejestracyjnym, z wyjątkiem kryteriów wykluczenia związanych z zaburzeniami wątroby oraz stosowaniem leków neurotoksycznych.

Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniu ReSTORE. Warunki przedstawione w kryteriach włączenia do badania, które nie zostały zawarte w ChPL Rezzayo to m.in.: obecność objawów ogólnoustrojowych związanych z kandydemią lub inwazyjną kandydozą, tj. gorączka, hipotermia, niedociśnienie, tachykardia, przyspieszony oddech, miejscowe objawy stanu zapalnego. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL to m.in.: określone postacie inwazyjnej kandydozy (septyczne zapalenie endoprotezy stawu, zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdza lub mięśnia sercowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie naczyń i siatkówki lub jakiegokolwiek zakażenie ośrodkowego układu nerwowego czy przewlekła rozsiana kandydoza) oraz ciężka ataksja, drżenie lub neuropatia lub rozpoznanie stwardnienia rozsianego/ zaburzenia ruchowego (w tym choroby Parkinsona lub choroby Huntingtona).

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego ReSTORE.

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	umiarkowane
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania ReSTORE z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniano jako niskie.

5.5.2. Opis komparatora

Wybrany w badaniu komparatorem była kaspofungina podawana dożylnie. Dodatkowo uczestnicy badania mogli zostać przeniesieni do grupy przyjmującej doustną terapię w strategii *step-down* (stopniowego zmniejszania dawki) flukonazolem/placebo wybraną przez badacza, jeśli spełniali kryteria doustnej terapii w strategii stopniowego zmniejszania dawki. Według EPAR Rezzayo wybrany komparator jest zatwierdzony w leczeniu inwazyjnej kandydozy. Stosowanie dożylnych i doustnych placebo jest dopuszczalne w kontekście badania *non-inferiority*.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów wytycznych praktyki klinicznej zalecają stosowanie echinokandyn (w tym kaspofunginy) w leczeniu pacjentów z inwazyjną kandydozą.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie ReSTORE

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ang. *all cause mortality*, ACM) – drugorzędowy punkt końcowy (pierwszorzędowy wg US FDA), uwzględniający status przeżycia uczestników w 30. dniu badania. Uczestników z brakującymi danymi uznawano za zmarłych.
- Jakości życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Globalne wyleczenie (potwierdzone przez Komitet Przeglądu Danych) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, u których wystąpiła globalna odpowiedź w postaci wyleczenia (wyleczenie kliniczne, wyleczenie radiologiczne) u pacjentów otrzymujących rezafunginę do wstrzykiwań i kaspofunginę w populacji mITT.
 - Wyleczenie ocenione przez badacza u pacjentów otrzymujących rezafunginę i kaspofunginę [w dniu 5, 14 (± 1 dzień), 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤ 2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52-59)];
 - Wyleczenie radiologiczne u pacjentów z inwazyjną kandydozą otrzymujących rezafunginę i kaspofunginę [w dniu 5, 14 (± 1 dzień), 30 (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤ 2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52-59)].

-
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Eradykacja mykologiczna – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź mykologiczna w postaci eradykacji. Odpowiedź w postaci eradykacji oznacza ustąpienie (całkowite lub częściowe) objawów klinicznych lub stabilizację choroby.
 - Bezpieczeństwa:
 - Liczba i odsetek pacjentów w każdej grupie leczenia, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) na podstawie badań laboratoryjnych z zakresu chemii klinicznej, hematologii i analizy moczu, parametrów życiowych, badań fizykalnych i nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- W grupie leczenia rezafunginą i kaspofunginą, odpowiednio: 70,0% oraz 68,7% pacjentów miało rozpoznanie jedynie kandydemii;

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Zgodnie z EPAR Rezzayo wybrany margines *non-inferiority* uznano za zbyt szeroki (20%);
- Brak punktów końcowych dotyczących jakości życia;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- Skuteczność rezafunginy wśród pacjentów z neutropenią nie została oceniona ze względu na niską liczebność pacjentów (7,5% wszystkich włączonych do badania), co wyklucza wiarygodne wnioski dotyczące porównań między grupami leczenia.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Założona w badaniu rejestracyjnym hipoteza *non-inferiority* uniemożliwia obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Rezzayo u pacjentów z inwazyjną kandydozą oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy. Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia. Ponadto, badanie z hipotezą *non-inferiority* nie dostarcza wyników, które mogłyby wskazywać na wyższość jednej z porównywanych interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne ReSTORE (NCT03667690)

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu ReSTORE (NCT03667690).

Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny

Śmiertelność wyrażono jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny (ACM) w 30. dniu badania. Za zmarłych uznano pacjentów, u których potwierdzono zgon oraz tych, których status przeżycia nie był znany. W ramieniu rezafunginy potwierdzono zgon u 19 (20,4%), a w ramieniu kaspofunginy u 17 (18,1%) pacjentów. Nieznany status przeżycia w obu ramionach badania stwierdzono w 3,2% przypadków. Ogólny odsetek śmiertelności wyniósł w ramieniu interwencji 23,7%, a w ramieniu komparatora 21,3%. Różnica między ramionami wyniosła 2,4 (95%CI: -9,7; 14,4) p.p. W badaniu założono, iż jeśli górna granica 95% CI była niższa niż 20%, to rezafungina nie jest gorsza niż kaspofungina. Jednak zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo, wybrany margines dla hipotezy *non-inferiority* w badaniu na <20% można uznać za zbyt szeroki. Dodatkowo różnica na poziomie <10% może skutkować ograniczeniem wskazania do pacjentów chorych na inwazyjną kandydozę, u których stwierdza się ograniczone możliwości leczenia. Tabela 7. przedstawia wyniki dotyczące zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (ACM) wśród uczestników badania ReSTORE.

Tabela 7. Wyniki związane ze śmiertelnością w badaniu ReSTORE, populacja mITT

	Rezafungina (N=93)	Kaspofungina (N=94)
Zgon n (%)	22 (23,7)	20 (21,3)
Różnica (95%CI)	2,4 (-9,7; 14,4)	
Potwierdzony zgon n (%)	19 (20,4)	17 (18,1)
Status nieznan n (%)	3 (3,2)	3 (3,2)
Żyjący n (%)	71 (76,3)	74 (78,7)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo s. 76 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.04.2024].

Analiza wyleczenia

Globalne wyleczenie w 14. (±1) dniu

Wyniki globalnego wyleczenia w badaniu ReSTORE zostały przedstawione dla populacji mITT (ang. *modified Intent-to-Treat*) oraz PP (ang. *Per Protocol*). Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo, populacja PP obejmowała wszystkich pacjentów populacji mITT, którzy spełnili kryteria włączenia i wykluczenia oraz otrzymali co najmniej 85% przypisanego leczenia.

Poniżej przedstawiono wyniki związane z globalnym wyleczeniem w 14. dniu badania ReSTORE, w populacji mITT i PP (Tabela 8.).

Tabela 8. Wyniki związane z globalnym wyleczeniem w badaniu ReSTORE, populacja mITT i populacja PP

	Populacja mITT		Populacja PP	
	Rezafungina (N=93)	Kaspofungina (N=94)	Rezafungina (N=89)	Kaspofungina (N=89)
Wyleczenie n (%)	55 (59,1)	57 (60,6)	53 (59,6)	54 (60,7)
Różnica (95%CI)	-1,5 (-15,4; 12,5)		-1,1 (-15,4; 13,2)	
Brak wyleczenia lub nieokreślone n (%), w tym:	38 (40,9):	37 (39,4):	36 (40,4):	35 (39,3):
• brak wyleczenia n (%)	• 28 (30,1)	• 29 (30,9)	• 27 (30,3)	• 27 (30,3)
• nieokreślone n (%)	• 10 (10,8)	• 8 (8,5)	• 9 (10,1)	• 8 (9,0)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo s. 74 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.04.2024].

W ramieniu interwencji zarówno w populacji mITT, jak i populacji PP, globalne wyleczenie nie przekroczyło 60% i wyniosło odpowiednio 59,1% oraz 59,6%. W ramieniu komparatora globalne wyleczenie w 14. dniu potwierdzono u 57 (60,6) osób w populacji mITT i u 54 (60,7%) osób w populacji PP. Odsetki pacjentów z potwierdzonym wyleczeniem całkowitym był więc wyższe w grupie kaspofunginy niż rezafunginy. Różnica między ramionami wyniosła w populacji mITT -1,5 (95%CI: -15,4; 12,5) p.p., a w populacji PP -1,1 (95%CI: -15,4; 13,2) p.p. Założono, iż jeśli dolna granica 95% CI była większa niż -20%, to rezafungina nie jest gorsza od kaspofunginy. W badaniu ReSTORE wykazano więc równoważność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora. W populacji mITT brak wyleczenia potwierdzono u 40,9% pacjentów w ramieniu rezafunginy oraz u 39,4% w ramieniu kaspofunginy. Odsetki odpowiedzi nieokreślonych nie przekroczyły 11% w obu ramionach zarówno w populacji mITT, jak i populacji PP. Najczęstszymi przyczynami niepowodzenia były nowa terapia i zgon. Głównymi powodami nieokreślenia odpowiedzi były utrata obserwacji (ang. *lost to follow-up*) i wycofanie zgody przez uczestnika.

Wyleczenie w dniach: 5., 14. (± 1 dzień), 30. (-2 dni), po zakończeniu leczenia (≤ 2 dni od ostatniej dawki) i okresie obserwacji (dni 52–59)

Tabela 9. Wyleczenie w dniach: 5., 14. (± 1 dzień), 30. (-2 dni), po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji, populacja mITT

Odpowiedź n (%)	Rezafungina (N=93)	Kaspo fungina (N=94)	Różnica % (95%CI)
Dzień 5:			
Wyleczenie	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Brak wyleczenia	32 (34,4)	37 (39,4)	
Nieokreślone	9 (9,7)	8 (8,5)	
Dzień 14 (±1):			
Wyleczenie	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,5 (-15,4; 12,5)
Brak wyleczenia	28 (30,1)	29 (30,9)	
Nieokreślone	10 (10,8)	8 (8,5)	
Dzień 30 (-2):			
Wyleczenie	46 (49,5)	46 (48,9)	0,5 (-13,7; 14,7)
Brak wyleczenia	31 (33,3)	36 (38,3)	
Nieokreślone	16 (17,2)	12 (12,8)	
Zakończenie leczenia:			
Wyleczenie	56 (60,2)	59 (62,8)	-2,6 (-16,4; 11,4)
Brak wyleczenia	29 (31,2)	32 (34,0)	
Nieokreślone	8 (8,6)	3 (3,2)	
Okres obserwacji:			
Wyleczenie	42 (45,2)	39 (41,5)	3,7 (-10,5; 17,7)
Brak wyleczenia	38 (40,9)	42 (44,7)	
Nieokreślone	13 (14,0)	13 (13,8)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo s. 77 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.04.2024].

Wyleczenie w dniach: 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji w ramieniu rezafunginy potwierdzono u odpowiednio: 55,9%, 59,1%, 49,5%, 60,2% i 45,2% pacjentów. W ramieniu komparatora, wyleczenie w dniach: 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji było równe odpowiednio: 52,1%, 60,6%, 48,9%, 62,8% i 41,5%.

Najwyższy odsetek braku wyleczenia zaobserwowano w okresie obserwacji (40,9% osób ramienia interwencji; 44,7% osób ramienia komparatora), a najniższy w 14. dniu badania (30,1% osób ramienia interwencji; 30,9% osób ramienia komparatora).

Różnice pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w kolejnych punktach czasowych wynosiły od -2,6 (w momencie zakończenia leczenia) do 3,8 (w dniu 5.) punktu procentowego.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Eradykacja mykologiczna w dniach: 5., 14. (± 1 dzień), 30. (-2 dni), po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji

W badaniu ReSTORE jako osiągniętą eradykację uznawano zarówno domniemaną, jak i udokumentowaną eradykację.

Odsetki pacjentów, u których osiągnięto eradykację były zbliżone w obu ramionach badania ReSTORE – różnica między grupą interwencji i grupą komparatora wyniosła od -0,5 (w okresie obserwacji) do 7,1 (w 5. dniu) punktu procentowego. W każdym punkcie czasowym osiągnięta eradykacja mykologiczna przekroczyła 50% wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz kaspofunginę. Odpowiedź mykologiczna nie została osiągnięta u odpowiednio 26,9%, 28,0%, 35,5%, 28,0% i 44,1% pacjentów w ramieniu interwencji, oraz 28,7%, 29,8%, 40,4%, 30,9% i 45,7% ramienia komparatora, w kolejnych punktach czasowych. Szczegółowe wyniki związane z odpowiedzią mykologiczną zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10. Odpowiedź mykologiczna w badaniu ReSTORE, populacja mITT

Odpowiedź n (%)	Rezafungina (N=93)	Kaspo f ungina (N=94)	Różnica % (95%CI)
Dzień 5:			
Eradykacja	64 (68,8)	58 (61,7)	7,1 (-6,6; 20,6)
Brak eradykacji	25 (26,9)	27 (28,7)	
Nieokreślone	4 (4,3)	9 (9,6)	
Dzień 14 (±1):			
Eradykacja	63 (67,7)	62 (66,0)	1,8 (-11,7; 15,2)
Brak eradykacji	26 (28,0)	28 (29,8)	
Nieokreślone	4 (4,3)	4 (4,3)	
Dzień 30 (-2):			
Eradykacja	56 (60,2)	53 (56,4)	3,8 (-10,3; 17,8)
Brak eradykacji	33 (35,5)	38 (40,4)	
Nieokreślone	4 (4,3)	3 (3,2)	
Zakończenie leczenia:			
Eradykacja	63 (67,7)	63 (67,0)	0,7 (-12,7; 14,1)
Brak eradykacji	26 (28,0)	29 (30,9)	
Nieokreślone	4 (4,3)	2 (2,1)	
Okres obserwacji:			
Eradykacja	48 (51,6)	49 (52,1)	-0,5 (-14,7; 13,7)
Brak eradykacji	41 (44,1)	43 (45,7)	
Nieokreślone	4 (4,3)	2 (2,1)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo s. 78 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.04.2024].

Ocena odpowiedzi klinicznej przez badaczy według wizyty

Odpowiedź kliniczna w 14., 30. dniu, po zakończeniu leczenia oraz w okresie obserwacji wyniosła odpowiednio: 66,7% (vs 67% w ramieniu komparatora), 54,8% (vs 55,3% w ramieniu komparatora), 69,9% (vs 68,1% w ramieniu komparatora) oraz 49,5% (vs 46,8% w ramieniu komparatora). Różnice między ramionami były niewielkie i wynosiły od -0,5 do 2,7 punktu procentowego. Jedynie w 5. dniu różnica między rezafunginą, a kaspofunginą wyniosła -11 p.p. na korzyść kaspofunginy: u 70/94 (74,5%) pacjentów przyjmujących kaspofunginę potwierdzona została odpowiedź kliniczna, podczas gdy wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę odpowiedź kliniczną potwierdzono w 59/93 (63,4%) przypadkach.

Ocena odpowiedzi radiologicznej przez badaczy według wizyty

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo, mała liczebność próby uczestników z odpowiedzią radiologiczną według badacza skutkowałą szerokimi przedziałami ufności (95% CI), przez co porównania między grupami leczenia i między podgrupami były mniej wiarygodne. W związku z tym EPAR Rezzayo nie przedstawiło wyników związanych z oceną odpowiedzi radiologicznej.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa octanu rezafunginy opisany został na podstawie EPAR Rezzayo, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Rezzayo najistotniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano z dwóch badań – badania STRIVE fazy 2 oraz badania ReSTORE fazy 3. Do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Rezzayo włączono 81 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/400 mg, 53 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 68 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg z badania STRIVE. Z badania ReSTORE w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 98 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 98 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg.

Uczestnicy badania mogli zostać przeniesieni do grupy przyjmującej doustną terapię w strategii *step-down* (stopniowego zmniejszania dawki) flukonazolem/placebo przez badacza, jeśli spełniali kryteria doustnej terapii w strategii stopniowego zmniejszania dawki. Odpowiednio 27,8% i 35,5% pacjentów leczonych rezafunginą i kaspofunginą zmieniło terapię z dożylną na doustną, najczęściej w dniach 4–6 (odpowiednio 54,8% i 47,5%), w dniach 7–9 (odpowiednio 21,4% i 16,9%) oraz w dniach 10-12 (odpowiednio 7,1% i 22,0%). Każdy z pacjentów przyjmował interwencję nie dłużej niż 28 dni (mediana: 14 dni), jednak dawkowanie wyraźnie wskazuje, że nie przewiduje się leczenia przez okres dłuższy niż 28 dni. Według EPAR Rezzayo dane można uznać za wiarygodne biorąc pod uwagę krótkotrwałe stosowanie leku, zgodnie z dawkowaniem.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w zbiorczych danych z badań fazy 2 (STRIVE) i fazy 3 (ReSTORE) (występującymi u $\geq 10\%$ w każdej z grup leczenia) były: hipokaliemia (14,6% i 10,2% uczestników, odpowiednio w zbiorczych grupach rezafunginy i kaspofunginy), gorączka (11,9% i 6,6% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy) i biegunka (11,3% i 10,2% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) była podobna w obu badaniach i obu grupach terapeutycznych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w każdej z grup leczenia zbiorczego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w każdej z grup leczenia zbiorczego według klasy układu narządów i preferowanego terminu - populacja bezpieczeństwa

Klasyfikacja układów i narządów, n (%)	STRIVE (faza 2)			ReSTORE (faza 3)		Dane zbiorcze	
	Rezafungina w dawce 400/400 mg (N=81)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=53)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=68)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=98)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=98)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=151)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=166)
Pacjenci z co najmniej 1 TEAE	69 (85,2)	49 (92,5)	55 (80,9)	89 (90,8)	83 (84,7)	138 (91,4)	138 (83,1)
Infekcje i infestacje							
Zapalenie płuc	6 (7,4)	2 (3,8)	4 (5,9)	10 (10,2)	3 (3,1)	12 (7,9)	7 (4,2)
Wstrząs septyczny	8 (9,9)	1 (1,9)	3 (4,4)	10 (10,2)	9 (9,2)	11 (7,3)	12 (7,2)
Sepsa	1 (1,2)	4 (7,5)	4 (5,9)	6 (6,1)	4 (4,1)	10 (6,6)	8 (4,8)
Zakażenia układu moczowego	3 (3,7)	1 (1,9)	3 (4,4)	4 (4,1)	6 (6,1)	5 (3,3)	9 (5,4)
Zaburzenia żołądka i jelit							
Biegunka	7 (8,6)	11 (20,8)	10 (14,7)	6 (6,1)	7 (7,1)	17 (11,3)	17 (10,2)
Wymioty	6 (7,4)	8 (15,1)	5 (7,4)	6 (6,1)	2 (2,0)	14 (9,3)	7 (4,2)
Mdłości	4 (4,9)	8 (15,1)	6 (8,8)	5 (5,1)	2 (2,0)	13 (8,6)	8 (4,8)
Ból brzucha	5 (6,2)	6 (11,3)	5 (7,4)	5 (5,1)	4 (4,1)	11 (7,3)	9 (5,4)
Zaparcia	3 (3,7)	3 (5,7)	5 (7,4)	5 (5,1)	3 (3,1)	8 (5,3)	8 (4,8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Hipokaliemia	13 (16,0)	9 (17,0)	8 (11,8)	13 (13,3)	9 (9,2)	22 (14,6)	17 (10,2)
Hipomagnezemia	1 (1,2)	5 (9,4)	2 (2,9)	7 (7,1)	3 (3,1)	12 (7,9)	5 (3,0)
Hipofosfatemia	3 (3,7)	3 (5,7)	1 (1,5)	5 (5,1)	4 (4,1)	8 (5,3)	5 (3,0)
Hiperkalcemia	0 (0,0)	1 (1,9)	3 (4,4)	2 (2,0)	6 (6,1)	3 (2,0)	9 (5,4)

Klasyfikacja układów i narządów, n (%)	STRIVE (faza 2)			ReSTORE (faza 3)		Dane zbiorcze	
	Rezafungina w dawce 400/400 mg (N=81)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=53)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=68)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=98)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=98)	Rezafungina w dawce 400/200 mg (N=151)	Kaspofungina w dawce 70/50 mg (N=166)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Pyreksja	9 (11,1)	4 (7,5)	6 (8,8)	14 (14,3)	5 (5,1)	18 (11,9)	11 (6,6)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Wysięk opłucnowy	5 (6,2)	0 (0,0)	6 (8,8)	3 (3,1)	4 (4,1)	3 (2,0)	10 (6,0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Anemia	6 (7,4)	6 (11,3)	4 (5,9)	9 (9,2)	9 (9,2)	15 (9,9)	13 (7,8)
Zaburzenia naczyniowe							
Niedociśnienie	6 (7,4)	2 (3,8)	4 (5,9)	5 (5,1)	6 (6,1)	7 (4,6)	10 (6,0)
Zaburzenia nerek i układu moczowego							
Ostry uraz nerek	4 (4,9)	3 (5,7)	3 (4,4)	3 (3,1)	8 (8,2)	6 (4,0)	11 (6,6)

N – liczba pacjentów, n – liczba pacjentów w grupie, TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rezzayo, s. 110 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.04.2024].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) w badaniu STRIVE (z częstością występowania powyżej 5%) były: hipokaliemia, gorączka, biegunka, niedokrwistość, wymioty, nudności, zapalenie płuc, hipomagnezemia, wstrząs septyczny, ból brzucha, posocznica, zaparcia oraz hipofosfatemia. Więcej zdarzeń niepożądanych występowało wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę. Dodatkowo więcej przypadków TEAE również występowało w grupie pacjentów przyjmujących rezafunginę w porównaniu do kaspofunginy (odpowiednio 91,4% oraz 83,1%).

Zgodnie z EPAR Rezzayo i danymi zbiorczymi, pochodzącymi z dwóch badań (STRIVE oraz ReSTORE) ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Najczęściej występującym SAE był wstrząs septyczny. SAEs związane z leczeniem wystąpiły u 2,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 3,0% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Wystąpiły łącznie cztery SAEs potencjalnie powiązane z leczeniem w grupie rezafunginy: 1 w badaniu STRIVE fazy 2 (400/400 mg) i trzy w grupie dawek 400/200 mg w obu badaniach.

Według EPAR Rezzayo, dane zbiorcze z obu badań wskazują, że SAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 23,2% pacjentów w grupie leczonej rezafunginą i 24,1% pacjentów w grupie leczonej kaspofunginą. Częstość występowania SAEs skutkujących zgonem była podobna w badanych grupach leczenia, w ramach poszczególnych badań i danych zbiorczych.

W badaniach STRIVE i ReSTORE według danych zbiorczych, zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESIs) wystąpiły u 10 (6,6%) pacjentów przyjmujących rezafunginę i u 5 (3,0%) pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Do AESIs należą: reakcje związane z infuzją, drżenie, neuropatia i fototoksyczność.

Podsumowując, zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo więcej przypadków AEs oraz TEAEs było obserwowanych u pacjentów przyjmujących badaną interwencję. Profil występowania SAEs prowadzących do zgonu był podobny w obu ramionach badania (odpowiednio w ramieniu rezafunginy i kaspofunginy: 23,2% i 24,1%). W odniesieniu do postawionej hipotezy *non-inferiority* profil bezpieczeństwa rezafunginy jest podobny do profilu bezpieczeństwa kaspofunginy.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Biorąc pod uwagę doświadczenie z badań klinicznych, działania niepożądane najczęściej zgłaszane w przypadku stosowania rezafunginy obejmowały hipokaliemię, gorączkę i biegunkę (działania niepożądane występujące bardzo często).

Przy stosowaniu rezafunginy występowały przemijające reakcje związane z infuzją objawiające się zaczerwienieniem, uczuciem ciepła, nudnościami i uciskiem w klatce piersiowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela obejmuje działania niepożądane zgłoszone u 151 pacjentów otrzymujących rezafunginę w dawce 400/200 mg, wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i opisane preferowanymi terminami MedDRA.

Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12. Tabela działań niepożądanych zgłoszone u pacjentów leczonych rezafunginą

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hipomagnezemia, hipofosfatemia	Hiperfosfatemia, hiponatremia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Świszczący oddech		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty, nudności, ból w jamie brzusznej, zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, wysypka	Fototoksyczność	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Drżenie mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka			
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Zwiększona liczba eozynofili	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją		

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie ChPL Rezzayo, s. 5 i 6 https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231222160936/anx_160936_pl.pdf [dostęp: 11.04.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁵, na dzień 04.02.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Rezzayo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁶ na dzień 04.02.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania rezafunginy. Odnotowano 54 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 6 przypadkach, wśród których 1 był śmiertelny. Najwięcej powikłań (>10) dotyczyło:

- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (46 przypadków);

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10> [dostęp: 04.02.2025]

¹⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 04.02.2025]

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (18 przypadków).

W bazie EudraVigilance¹⁷ do dnia 04.02.2025 r. odnotowano 15 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Rezzayo i dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10 przypadków);
- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (4 przypadki);
- zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (3 przypadki);
- infekcji i infestacji (3 przypadki);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (3 przypadki).

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 04.02.2025 r. odnotowano 60 przypadków działań niepożądanych substancji czynnej rezafungina:

- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (37 przypadków), w tym najczęściej występowało pozarejestryjne stosowanie leku (22) oraz nieprawidłowe przepisanie leku (12);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (26 przypadków), w tym najczęściej brak zdarzeń niepożądanych (11).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

W badaniu założono margines dla hipotezy *non-inferiority* wynoszący <20%. Według EPAR Rezzayo, wybrany margines można uznać za zbyt szeroki.

Ogólny odsetek śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (ACM) wyniósł w ramieniu interwencji 23,7%, a w ramieniu komparatora 21,3%. W ramieniu rezafunginy potwierdzono zgon u 19 (20,4%) pacjentów, a w ramieniu kaspofunginy u 17 (18,1%) pacjentów. Różnica między ramionami wyniosła 2,4 p.p. (95%CI: -9,7; 14,4). W badaniu założono, iż jeśli górna granica 95% CI była niższa niż 20%, to rezafungina nie jest gorsza niż kaspofungina. Jednak zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo, wybrany margines dla hipotezy *non-inferiority* w badaniu na <20% można uznać za zbyt szeroki. Dodatkowo różnica na poziomie <10% może skutkować ograniczeniem wskazania do pacjentów chorych na inwazyjną kandydozę, u których stwierdza się ograniczone możliwości leczenia.

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii rezafunginą na jakość życia pacjentów chorych na inwazyjną kandydozę.

W ramieniu interwencji zarówno w populacji mITT, jak i populacji *per-protocol* (PP), globalne wyleczenie nie przekroczyło 60% i wyniosło odpowiednio 59,1% oraz 59,6%. W ramieniu komparatora globalne wyleczenie w 14. dniu potwierdzono u 57 (60,6%) osób w populacji mITT i u 54 (60,7%) osób w populacji PP. Odsetki pacjentów z potwierdzonym wyleczeniem całkowitym były więc wyższe w grupie kaspofunginy niż rezafunginy. Różnica między ramionami wyniosła w populacji mITT -1,5 (95%CI: -15,4; 12,5) p.p., a w populacji PP -1,1 (95%CI: -15,4; 13,2) p.p. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w EPAR Rezzayo, w badaniu ReSTORE wykazano równoważność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora. W populacji mITT brak wyleczenia potwierdzono u 40,9% pacjentów w ramieniu rezafunginy oraz u 39,4% w ramieniu kaspofunginy.

Wyleczenie w dniach: 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji w ramieniu rezafunginy potwierdzono u odpowiednio: 55,9%, 59,1%, 49,5%, 60,2% i 45,2% pacjentów. W ramieniu komparatora, wyleczenie w dniach 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji było równe odpowiednio: 52,1%, 60,6%, 48,9%, 62,8% i 41,5%. Różnice pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w kolejnych punktach czasowych wynosiły od -2,6 (w momencie zakończenia leczenia) do 3,8 (w dniu 5.) punktu procentowego.

Odsetki pacjentów, u których osiągnięto eradykację były zbliżone w obu ramionach badania ReSTORE – różnica między grupą interwencji i grupą komparatora wyniosła od -0,5 (w okresie obserwacji) do 7,1 (w 5. dniu) punktu procentowego. W każdym punkcie czasowym osiągnięta eradykacja mykologiczna przekroczyła 50% wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz kaspofunginę. Odpowiedź mykologiczna nie została osiągnięta u odpowiednio 26,9%, 28,0%, 35,5%, 28,0% i 44,1% pacjentów w ramieniu interwencji, oraz 28,7%, 29,8%, 40,4%, 30,9% i 45,7% ramienia komparatora, w kolejnych punktach czasowych.

Odpowiedź kliniczna w 14., 30. dniu, po zakończeniu leczenia oraz w okresie obserwacji wyniosła odpowiednio: 66,7% (vs 67% w ramieniu komparatora), 54,8% (vs 55,3% w ramieniu komparatora), 69,9% (vs 68,1%

¹⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 04.02.2025]

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 04.02.2025]

w ramieniu komparatora) oraz 49,5% (vs 46,8% w ramieniu komparatora). Różnice między ramionami były niewielkie i wynosiły od -0,5 do 2,7 punktu procentowego. Jedynie w 5. dniu różnica między rezafunginą, a kaspofunginą wyniosła -11 p.p. na korzyść kaspofunginy: u 70/94 (74,5%) pacjentów przyjmujących kaspofunginę potwierdzona została odpowiedź kliniczna, podczas gdy wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę odpowiedź kliniczna została potwierdzona w 59/93 (63,4%) przypadkach.

W EPAR Rezzayo nie przedstawiono wyników związanych z oceną odpowiedzi radiologicznej.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Rezzayo najistotniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano z dwóch badań – badania STRIVE fazy 2 oraz badania ReSTORE fazy 3. Do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Rezzayo włączono 81 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/400 mg, 53 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 68 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg z badania STRIVE. Z badania ReSTORE, w ocenie bezpieczeństwa, uwzględniono 98 pacjentów przyjmujących rezafunginę w dawce 400/200 mg oraz 98 pacjentów przyjmujących kaspofunginę w dawce 70/50 mg.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w zbiorczych danych z badań fazy 2 (STRIVE) i fazy 3 (ReSTORE) (występującymi u $\geq 10\%$ w każdej z grup leczenia) były: hipokaliemia (14,6% i 10,2% uczestników, odpowiednio w zbiorczych grupach rezafunginy i kaspofunginy), gorączka (11,9% i 6,6% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy) i biegunka (11,3% i 10,2% odpowiednio w grupie rezafunginy i kaspofunginy). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) była podobna w obu badaniach i obu grupach terapeutycznych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) w badaniu STRIVE (z częstością występowania powyżej 5%) były: hipokaliemia, gorączka, biegunka, niedokrwistość, wymioty, nudności, zapalenie płuc, hipomagnezemia, wstrząs septyczny, ból brzucha, posocznica, zaparcia oraz hipofosfatemia. Więcej zdarzeń niepożądanych występowało wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę. Dodatkowo więcej przypadków TEAEs odnotowano również w grupie pacjentów przyjmujących rezafunginę w porównaniu do kaspofunginy (odpowiednio 91,4% oraz 83,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Najczęściej występującym SAEs był wstrząs septyczny. SAEs związane z leczeniem wystąpiły u 2,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 3,0% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. SAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 23,2% pacjentów w grupie leczonej rezafunginą i 24,1% pacjentów w grupie leczonej kaspofunginą. Częstość występowania SAEs skutkujących zgonem była podobna w badanych grupach leczenia w ramach poszczególnych badań i danych zbiorczych.

Zgodnie z EPAR Rezzayo i danymi zbiorczymi, pochodzącymi z dwóch badań (STRIVE oraz ReSTORE) ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 55,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 48,8% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Najczęściej występującym SAEs był wstrząs septyczny. SAEs związane z leczeniem wystąpiły u 2,0% pacjentów przyjmujących rezafunginę oraz u 3,0% pacjentów przyjmujących kaspofunginę. Wystąpiły łącznie cztery potencjalnie powiązane z leczeniem SAEs w grupie rezafunginy: 1 w badaniu STRIVE fazy 2 (400/400 mg) i trzy w grupie dawek 400/200 mg w obu badaniach.

Podsumowując, zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo więcej przypadków AEs oraz TEAEs było obserwowanych u pacjentów przyjmujących badaną interwencję. Profil występowania SAEs prowadzących do zgonu był podobny w obu ramionach badania (odpowiednio w ramieniu rezafunginy i kaspofunginy: 23,2% i 24,1%). W odniesieniu do postawionej hipotezy *non-inferiority* profil bezpieczeństwa rezafunginy jest podobny do profilu bezpieczeństwa kaspofunginy.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z metodyki badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 400 mg w dniu 1., a następnie 200 mg w dniu 8., kontynuowane co tydzień. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi u danego pacjenta. Zasadniczo leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni”.
- Koszt terapii produktem leczniczym Rezzayo został wyliczony dla 14 dni oraz 28 dni przyjmowania.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Rezzayo, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych [redacted] dane o cenie leku Rezzayo były dostępne [redacted].
- Dostępna cena była [redacted], którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 04.02.2025 r.

Założenia dla komparatora:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem i czasem trwania terapii przedstawionym w ChPL Caspofungin Adamed¹⁹: „Pierwszego dnia powinna być podana pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 70 mg, a następnie stosuje się 50 mg na dobę.(...) Pacjenci stwierdzonym zakażeniem grzybiczym powinni być leczeni przez minimum 14 dni (...)”.
- Koszt terapii kaspofunginą został wyliczony dla 14 dni oraz 28 dni przyjmowania leku.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt kaspofunginy, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Dane o cenie kaspofunginy również pozyskano z [redacted]. Na czas pobierania danych [redacted], ceny kaspofunginy były dostępne [redacted]. Do wyliczeń przyjęto cenę [redacted], która jest najniższa.
- Dostępna cena była [redacted], którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 04.02.2025 r.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 13. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-023-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-04/
Dawka zalecana na podanie [mg]	400/200	ChPL Rezzayo
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Rezzayo

¹⁹ ChPL Caspofungin Adamed <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36770/characteristic> [dostęp: 18.04.2024].

Założenie	Wartość	Źródło
Czas trwania cyklu [dni]	7	ChPL Rezzayo
Cena za mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [PLN]		https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-023-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-04/
Dawka zalecana na podanie [mg]	70/50	ChPLCaspofungin Adamed
Liczba podań w cyklu	1	ChPLCaspofungin Adamed
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPLCaspofungin Adamed
Cena za mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Tabela 15. Oszacowanie kosztów terapii z wykorzystaniem rezafunginy

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
14 dni							
Rezafungina (1. podanie)	400	1	1	400	1	1	1
Rezafungina (kolejne podania)	200		1	200		1	1
RAZEM:							1
28 dni							
Rezafungina (1. podanie)	400	1	1	400	1	1	1
Rezafungina (kolejne podania)	200		3	600		1	1
RAZEM:							1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Oszacowanie kosztów terapii z wykorzystaniem kaspofunginy

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
14 dni							
Kaspofungina (1. podanie)	70	1	1	70			
Kaspofungina (kolejne podania)	50	1	13	650			
RAZEM:							

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
28 dni							
Kaspofungina (1. podanie)	70	1	1	70			
Kaspofungina (kolejne podania)	50	1	27	1350			
RAZEM:							

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Oszacowanie wariantów kosztów terapii lekiem Rezzayo w porównaniu do kaspofunginy

Wariant	14 dni			28 dni		
	Interwencja [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]	Interwencja [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)						
Średni (cena podstawowa leku)						
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)						

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Rezzayo pacjenci mają możliwość zmiany leczenia z dożylnie przyjmowanej kaspofunginy na doustny flukonazol. Rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem flukonazolu było możliwe po co najmniej trzech dniach dożylniej podaży kaspofunginy. W związku z tym Analitycy Agencji oszacowali koszt leczenia komparatorem jakim jest kaspofungina, a następnie flukonazol.

Założono, iż flukonazol będzie podawany zgodnie z informacjami zawartymi w protokole badania rejestracyjnego ReSTORE²⁰: „Pacjenci będą otrzymywać doustnie flukonazol w dawce 6 mg/kg podawanej raz na dobę w zaokrągleniu do najbliższych 200 mg z maksymalną dawką dobową wynoszącą 800 mg”. Przyjęto średnią masę ciała pacjenta wynoszącą 70 kg.

Koszt jednostkowy flukonazolu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych²¹, który jest równy ok. 0,03 PLN za 1 mg substancji czynnej.

Tabela 18. Oszacowanie kosztów terapii z wykorzystaniem kaspofunginy i flukonazolu

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
14 dni (3 dni kaspofungina + 11 dni flukonazol)							
Kaspofungina (1. podanie)	70	1	1	70			
Kaspofungina (kolejne podania)	50	1	2	100			
Flukonazol	400	1	11	4 400	0,03	12,00	132,00
RAZEM:							

²⁰ Protokół głównego badania rejestracyjnego ReSTORE https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/90/NCT03667690/Prot_000.pdf [dostęp: 30.04.2024].

²¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 04.02.2025].

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
28 dni (3 dni kaspofungina + 25 dni flukonazol)							
Kaspofungina (1. podanie)	70	1	1	70			
Kaspofungina (kolejne podania)	50	1	2	100			
Flukonazol	400	1	25	10 000	0,03	12,00	300,00
RAZEM:							

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted], a koszt terapii 28-dniowej był równy ok. [redacted]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem komparatora, tj. kaspofunginy został oszacowany na ok. [redacted] (14 dni) oraz ok. [redacted] (28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są około [redacted] razy [redacted] niż koszty komparatora.

Koszt leczenia jednego pacjenta kaspofunginą ze stopniowym zmniejszaniem dawki przy wykorzystaniu doustnego flukonazolu został oszacowany na ok. [redacted] (w zależności od czasu trwania terapii, tj. 14 lub 28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są [redacted] niż koszty komparatora.

Komentarz Analityków:

W związku z faktem, iż najbardziej zalecana opcja terapeutyczna w postaci kaspofunginy nie jest umieszczona w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu kosztów opcji zalecanej w następnej kolejności przez wytyczne praktyki klinicznej i dostępnej w warunkach polskich zgodnie z Obwieszczeniem MZ, tj. worykonazolu.

Dawkowanie określono na podstawie ChPL Voriconazol Polpharma²²: „Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny), pacjenci o masie ciała 40 kg i większej: 400 mg co 12 godzin doustnie; dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach), pacjenci o masie ciała 40 kg i większej: 200 mg dwa razy na dobę doustnie”.

Założono, iż czas trwania terapii będzie jednakowy jak w przypadku ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji, tj. 14 oraz 28 dni.

Koszt jednostkowy worykonazolu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który jest równy ok. 0,03 PLN za 1 mg substancji czynnej.

Tabela 19. Oszacowanie kosztów terapii z wykorzystaniem worykonazolu

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
14 dni							
worykonazol (dawka nasycająca)	400	2	1	800	0,03	24,00	24,00
worykonazol (dawka podtrzymująca)	200	2	13	5 200	0,03	12,00	156,00
RAZEM:							180,00

²² ChPL Voriconazol Polpharma https://leki.urpl.gov.pl/files/23_Voriconazol_Polpharma_200mg.pdf [dostęp: 02.08.2024].

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x4	6	7=2x3x6	8=4x7
28 dni							
worykonazol (dawka nasycająca)	400	2	1	800	0,03	24,00	24,00
worykonazol (dawka podtrzymująca)	200	2	27	10800	0,03	12,00	324,00
RAZEM:							348,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Oszacowany przez AOTMiT koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted], a koszt terapii 28-dniowej był równy ok. [redacted]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem worykonazolu został oszacowany na 180 PLN dla kuracji trwającej 14 dni oraz ok. 350 PLN dla kuracji 28-dniowej.

7.2 Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Rezzayo (octan rezafunginy) we wskazaniu: w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.04.2024 roku, wyszukiwanie zaktualizowano w dniu 05.02.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Rezzayo*, *rezafungnin* i *rezafungin acetate* w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.igwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA oraz przeszukiwania wolnotekstowego odnaleziono 1 publikację odnoszącą się do efektywności kosztowej stosowania rezafunginy i 1 ocenę ekonomiczną agencji HTA (SMC, Szkocja). Wyniki opisano w tabeli poniżej (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**). Do przeliczenia cen leków z waluty lokalnej, czyli funtów brytyjskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 05.02.2025 r.²³

²³ NBP <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-023-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-04/> [dostęp: 05.02.2025]

Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																																																					
ISPOR EU, 2023 https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isporeu-2023-poster08nov2023final132702-pdf.pdf?sfvrsn=69bbb50f_0	<u>Populacja</u>: dorośli pacjenci z inwazyjną kandydozą. <u>Komparator</u>: stosowane codziennie echinokandyny: kaspofungina, anidulafungina, mykafungina. <u>Stopa dyskontowa</u>: 3,5%/rok (koszty i wyniki). <u>Horyzont czasowy</u>: W przypadku wszystkich ostrych zakażeń grzybiczych koszty są ponoszone tylko w perspektywie krótkoterminowej, dlatego horyzontem czasowym dla przypadku podstawowego CMA był czas trwania leczenia, podczas gdy dla CUA wymagany był horyzont czasowy uwzględniający konsekwencje dla śmiertelności. <u>Perspektywa analizy</u>: perspektywa brytyjskiej służby zdrowia (NHS – <i>National Health Service</i>). <u>Typ analizy</u>: analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>, CMA) jako przypadek podstawowy oraz analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>, CUA) jako analiza scenariuszy. Opracowany model był hybrydowy, obejmujący krótkoterminowe drzewo decyzyjne (CMA) oraz długoterminowy model Markova (CUA). <u>Źródła danych</u>: NHS	Rezafungina przyjmowana raz na tydzień vs stosowane codziennie echinokandyny (kaspofungina, anidulafungina, mykafungina)	Wyniki CMA Tabela 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów <table><tr><th>Opis kosztów GBP (PLN)</th><th>R¹</th><th>C²</th><th>M³</th><th>A⁴</th></tr><tr><td colspan="5">wyniki deterministycznej analizy wrażliwości</td></tr><tr><td>Koszt leku</td><td>6 166,24 (≈31 310,3)</td><td>426,39 (≈2 165,1)</td><td>808,29 (≈4 104,3)</td><td>704,40 (≈3 576,7)</td></tr><tr><td>Koszt zarządzania chorobą</td><td>40 112,64 (≈203 679,9)</td><td>49 714,80 (≈252 436,8)</td><td>49 714,80 (≈252 436,8)</td><td>50 195,47 (≈254 877,5)</td></tr><tr><td>Koszt TEAE</td><td>432,77 (≈2 197,5)</td><td>397,75 (≈2 019,7)</td><td>397,75 (≈2 019,7)</td><td>397,75 (≈2 019,7)</td></tr><tr><td>Koszt całkowity</td><td>46 711,65 (≈237 187,7)</td><td>50 574,94 (≈256 804,4)</td><td>50 920,84 (≈258 560,7)</td><td>51 297,62 (≈260 473,9)</td></tr><tr><td>Koszt inkrementalny ¹R (IV) vs.</td><td>-</td><td>-3 863,29 (≈-19 616,6)</td><td>-4 209,18 (≈-21 372,9)</td><td>-4 585,91 (≈-23 285,9)</td></tr><tr><td colspan="5">wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości</td></tr><tr><td>Koszt inkrementalny ¹R (IV) vs. [95%CI]</td><td>-</td><td>- 3 883,41 [-12 442,44; 4 176,88] (≈-19 718,7)</td><td>-4 140,59 [-12 863,61; 4 540,90] (≈-21 024,7)</td><td>-4 426,43 [-12 814,53; 3 547,29] (≈-22 476,1)</td></tr></table> ¹R – rezafungina; ²C – kaspofungina ; ³M – mykafungina; ⁴A – anidulafungina CI – przedział ufności; IV - dożylnie Wyniki CUA Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztowej (zdyskontowane) <table><tr><th>Rezafungina vs.</th><th>Kaspofungina*</th><th>Mykafungina*</th><th>Anidulafungina*</th></tr><tr><td>Koszt inkrementalny GBP (PLN)</td><td>-3 863,29 (≈-19 616,6)</td><td>-4 209,18 (≈-21 372,9)</td><td>-4 585,91 (≈-23 285,9)</td></tr><tr><td>Inkrementalne LYs</td><td>- 0,04</td><td>-0,04</td><td>-0,04</td></tr><tr><td>Inkrementalne QALYs</td><td>-0,03</td><td>-0,03</td><td>-0,03</td></tr><tr><td>ICER GBP/QALY (PLN/QALY)</td><td>121 644,25 GBP/QALY** (≈617 673 PLN/QALY**)</td><td>132 535,64 GBP/QALY** (≈672 976,2 PLN/QALY**)</td><td>144 399,56 GBP/QALY** (≈733 217,6 PLN/QALY**)</td></tr><tr><td>NMB GBP (PLN)</td><td>3 228,11 (≈16 391,4)</td><td>3 574,01 (≈18 147,8)</td><td>950,79 (≈4 827,8)</td></tr></table> IV – dożylnie; LY – lata życia (ang. <i>life years</i>); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>); NMB – korzyść monetarna netto (ang. <i>net monetary benefits</i>) * Przy założeniu, że skuteczność leczenia jest taka sama jak w przypadku kaspofunginy ** ICER wskazuje opłacalność codziennie stosowanych echinokandyn w porównaniu z rezafunginą, a nie opłacalność rezafunginy.	Opis kosztów GBP (PLN)	R ¹	C ²	M ³	A ⁴	wyniki deterministycznej analizy wrażliwości					Koszt leku	6 166,24 (≈31 310,3)	426,39 (≈2 165,1)	808,29 (≈4 104,3)	704,40 (≈3 576,7)	Koszt zarządzania chorobą	40 112,64 (≈203 679,9)	49 714,80 (≈252 436,8)	49 714,80 (≈252 436,8)	50 195,47 (≈254 877,5)	Koszt TEAE	432,77 (≈2 197,5)	397,75 (≈2 019,7)	397,75 (≈2 019,7)	397,75 (≈2 019,7)	Koszt całkowity	46 711,65 (≈237 187,7)	50 574,94 (≈256 804,4)	50 920,84 (≈258 560,7)	51 297,62 (≈260 473,9)	Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-3 863,29 (≈-19 616,6)	-4 209,18 (≈-21 372,9)	-4 585,91 (≈-23 285,9)	wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości					Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs. [95%CI]	-	- 3 883,41 [-12 442,44; 4 176,88] (≈-19 718,7)	-4 140,59 [-12 863,61; 4 540,90] (≈-21 024,7)	-4 426,43 [-12 814,53; 3 547,29] (≈-22 476,1)	Rezafungina vs.	Kaspofungina*	Mykafungina*	Anidulafungina*	Koszt inkrementalny GBP (PLN)	-3 863,29 (≈-19 616,6)	-4 209,18 (≈-21 372,9)	-4 585,91 (≈-23 285,9)	Inkrementalne LYs	- 0,04	-0,04	-0,04	Inkrementalne QALYs	-0,03	-0,03	-0,03	ICER GBP/QALY (PLN/QALY)	121 644,25 GBP/QALY** (≈617 673 PLN/QALY**)	132 535,64 GBP/QALY** (≈672 976,2 PLN/QALY**)	144 399,56 GBP/QALY** (≈733 217,6 PLN/QALY**)	NMB GBP (PLN)	3 228,11 (≈16 391,4)	3 574,01 (≈18 147,8)	950,79 (≈4 827,8)
	Opis kosztów GBP (PLN)	R ¹	C ²	M ³	A ⁴																																																																			
	wyniki deterministycznej analizy wrażliwości																																																																							
	Koszt leku	6 166,24 (≈31 310,3)	426,39 (≈2 165,1)	808,29 (≈4 104,3)	704,40 (≈3 576,7)																																																																			
	Koszt zarządzania chorobą	40 112,64 (≈203 679,9)	49 714,80 (≈252 436,8)	49 714,80 (≈252 436,8)	50 195,47 (≈254 877,5)																																																																			
	Koszt TEAE	432,77 (≈2 197,5)	397,75 (≈2 019,7)	397,75 (≈2 019,7)	397,75 (≈2 019,7)																																																																			
	Koszt całkowity	46 711,65 (≈237 187,7)	50 574,94 (≈256 804,4)	50 920,84 (≈258 560,7)	51 297,62 (≈260 473,9)																																																																			
	Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-3 863,29 (≈-19 616,6)	-4 209,18 (≈-21 372,9)	-4 585,91 (≈-23 285,9)																																																																			
	wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości																																																																							
	Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs. [95%CI]	-	- 3 883,41 [-12 442,44; 4 176,88] (≈-19 718,7)	-4 140,59 [-12 863,61; 4 540,90] (≈-21 024,7)	-4 426,43 [-12 814,53; 3 547,29] (≈-22 476,1)																																																																			
Rezafungina vs.	Kaspofungina*	Mykafungina*	Anidulafungina*																																																																					
Koszt inkrementalny GBP (PLN)	-3 863,29 (≈-19 616,6)	-4 209,18 (≈-21 372,9)	-4 585,91 (≈-23 285,9)																																																																					
Inkrementalne LYs	- 0,04	-0,04	-0,04																																																																					
Inkrementalne QALYs	-0,03	-0,03	-0,03																																																																					
ICER GBP/QALY (PLN/QALY)	121 644,25 GBP/QALY** (≈617 673 PLN/QALY**)	132 535,64 GBP/QALY** (≈672 976,2 PLN/QALY**)	144 399,56 GBP/QALY** (≈733 217,6 PLN/QALY**)																																																																					
NMB GBP (PLN)	3 228,11 (≈16 391,4)	3 574,01 (≈18 147,8)	950,79 (≈4 827,8)																																																																					

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																													
Schottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2024 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rezafungin-n-acetate-rezzayo-full-smc2659/	<u>Populacja</u>: dorośli pacjenci z inwazyjną kandydozą. <u>Komparator</u>: stosowane raz dziennie kaspofungina, flukonazol oraz anidulafungina. <u>Stopa dyskontowa</u>: brak danych. <u>Horyzont czasowy</u>: Horyzont czasowy w CMA obejmował czas trwania infekcji (do 30 dni). <u>Perspektywa analizy</u>: brak danych. <u>Typ analizy</u>: analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>, CMA). <u>Źródła danych</u>: badania ReSTORE oraz STRIVE	Rezafungina przyjmowana raz na tydzień vs stosowane codziennie kaspofungina, flukonazol oraz anidulafungina	<u>Wyniki CMA</u> Tabela 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów <table><tr><th>Opis kosztów GBP (PLN)</th><th>R¹</th><th>C²</th><th>F³</th><th>A⁴</th></tr><tr><td colspan="5">wyniki deterministycznej analizy wrażliwości</td></tr><tr><td>Zakup</td><td>6 976 (≈35 422)</td><td>1 548 (≈7 860)</td><td>1 321 (≈6 708)</td><td>1 777 (≈9 023)</td></tr><tr><td>Koszt zarządzania chorobą</td><td>39 870 (≈202 448)</td><td>50 223 (≈255 017)</td><td>50 038 (≈254 078)</td><td>50 692 (≈257 399)</td></tr><tr><td>Koszt TEAE</td><td>524 (≈2 661)</td><td>558 (≈2 833)</td><td>558 (≈2 833)</td><td>558 (≈2 833)</td></tr><tr><td>Koszt całkowity</td><td>47 370 (≈240 531)</td><td>52 328 (≈265 706)</td><td>51 917 (≈263 619)</td><td>53 027 (≈269 255)</td></tr><tr><td>Koszt inkrementalny ¹R (IV) vs.</td><td>-</td><td>-4 958 (≈-25 175)</td><td>-4 547 (≈-23 088)</td><td>-5 657 (≈-28 725)</td></tr><tr><td colspan="5">wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza podstawowego</td></tr><tr><td>Koszt inkrementalny ¹R (IV) vs.</td><td>-</td><td>-4 958 (≈-25 175)</td><td>-4 547 (≈-23 088)</td><td>-5 657 (≈-28 725)</td></tr></table> ¹R – rezafungina; ²C – kaspofungina ; ³F – flukonazol; ⁴A – anidulafungina CI – przedział ufności; IV - dożylnie	Opis kosztów GBP (PLN)	R ¹	C ²	F ³	A ⁴	wyniki deterministycznej analizy wrażliwości					Zakup	6 976 (≈35 422)	1 548 (≈7 860)	1 321 (≈6 708)	1 777 (≈9 023)	Koszt zarządzania chorobą	39 870 (≈202 448)	50 223 (≈255 017)	50 038 (≈254 078)	50 692 (≈257 399)	Koszt TEAE	524 (≈2 661)	558 (≈2 833)	558 (≈2 833)	558 (≈2 833)	Koszt całkowity	47 370 (≈240 531)	52 328 (≈265 706)	51 917 (≈263 619)	53 027 (≈269 255)	Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-4 958 (≈-25 175)	-4 547 (≈-23 088)	-5 657 (≈-28 725)	wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza podstawowego					Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-4 958 (≈-25 175)	-4 547 (≈-23 088)	-5 657 (≈-28 725)
Opis kosztów GBP (PLN)	R ¹	C ²	F ³	A ⁴																																												
wyniki deterministycznej analizy wrażliwości																																																
Zakup	6 976 (≈35 422)	1 548 (≈7 860)	1 321 (≈6 708)	1 777 (≈9 023)																																												
Koszt zarządzania chorobą	39 870 (≈202 448)	50 223 (≈255 017)	50 038 (≈254 078)	50 692 (≈257 399)																																												
Koszt TEAE	524 (≈2 661)	558 (≈2 833)	558 (≈2 833)	558 (≈2 833)																																												
Koszt całkowity	47 370 (≈240 531)	52 328 (≈265 706)	51 917 (≈263 619)	53 027 (≈269 255)																																												
Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-4 958 (≈-25 175)	-4 547 (≈-23 088)	-5 657 (≈-28 725)																																												
wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza podstawowego																																																
Koszt inkrementalny ¹ R (IV) vs.	-	-4 958 (≈-25 175)	-4 547 (≈-23 088)	-5 657 (≈-28 725)																																												

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Rezzayo, pochodzącą ze Szkocji (SMC). W wyniku przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google również odnaleziono 1 publikację odnoszącą się do efektywności kosztowej stosowania rezafunginy.

Według odnalezionej publikacji ISPOR 2023, rezafungina okazała się być tańszą opcją leczenia, przy zdyskontowanych kosztach przyrostowych wynoszących odpowiednio: -3 863 GBP, -4 209 GBP i -4 586 GBP (ok.: -19,6 tys. PLN, -21,4 tys. PLN i -23,3 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą, mykafunginą i anidulafunginą. Koszty wynikały z różnic w czasie pobytu w szpitalu pomiędzy poszczególnymi terapiami. W dożywotniej analizie CUA, lata życia skorygowane o jakość (QALY) były podobne we wszystkich komparatorach, z inkrementalnym QALY wynoszącym zaledwie -0,03 w porównaniu do wszystkich stosowanych codziennie echinokandyn. Korzyść monetarna netto (NMB) przy leczeniu rezafunginą oszacowana została na 950,79–3 574,01 GBP (ok. 4,8 tys.–18,2 tys. PLN) w zależności od zastosowanej technologii. Podsumowując, według odnalezionej publikacji podawana raz w tygodniu rezafungina jest oszczędną i opłacalną opcją leczenia inwazyjnej kandydozy z perspektywy brytyjskiej opieki zdrowotnej, w porównaniu do podawanych codziennie echinokandyn. Analizując wyniki odnalezionej publikacji należy mieć na uwadze fakt, iż w modelu założono taką samą skuteczność/bezpieczeństwo dla mykafunginy oraz anidulafunginy, co dla kaspofunginy. Dodatkowo ze względu na brak danych dotyczących szacunków kosztów, w odnalezionej publikacji wykorzystano jednostkowe koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii i oddziale ogólnym, które nie były specyficzne dla leczenia inwazyjnej kandydozy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie SMC 2024, wyniki CMA wskazują, iż rezafungina posiada niższy koszt całkowity w zestawieniu z wybranymi komparatorami, mimo, iż koszt jej nabycia jest 5-krotnie wyższy. Inkrementalne koszty wyniosły odpowiednio -4 959 GBP, -4 547 GBP oraz -5 657 GBP (ok.: -25,2 tys. PLN, -23,1 tys. PLN oraz -28,7 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą flukonazolem i anidulafunginą

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rezzayo (octanu rezafunginy) we wskazaniu: w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11–12.04.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 05.02.2025 roku, przy zastosowaniu słów kluczowych: *Rezzayo*, *rezafungin* i *rezafungin acetate*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 1 pozytywną warunkowo, 1 odstępnie od oceny oraz 1 rekomendację negatywną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rezzayo

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglia 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11172	Nieleczona kandydoza inwazyjna	Odstąpiono od oceny	Technologia nie kwalifikuje się do wytycznych dotyczących oceny technologii medycznych
Schottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2024 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rezafungin-acetate-rezzayo-full-smc2659/	W leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych	Pozytywna	Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE (Zgromadzenie Parlamentarne Rady Europy), Komitet zaakceptował rezafunginę do ograniczonego stosowania w NHS Scotland.
National Centre for Pharmacoconomics (NCPE) Irlandia 2024 https://www.ncpe.ie/rezafungin-rezzayo-hta-id-24007/	W leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych	Negatywna	Pełna analiza HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby rezafungina nie była rozważana do refundacji po przedłożonej cenie.
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20733_REZZAYO_PIC_INS_AvisDef_CT20733.pdf	Leczenie dorosłych pacjentów (w wieku ≥18 lat) z inwazyjną kandydozą lub kandydemią z trudnym dostępem żylnym	Pozytywna warunkowo	Komisja uważa, że REZZAYO (rezafungina) stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii. Długi okres półtrwania oznacza, że wlewy dożyłne są rzadsze, z cotygodniowym podawaniem i możliwością krótszego pobytu w szpitalu. Należy jednak nadal monitorować lek pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Komisja podkreśla, iż rezafungina powinna być przepisywana tylko w szczególnych okolicznościach, gdy opcje alternatywne są uważane za nieodpowiednie.

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2024 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nu/tzenbewertung/1057/	Inwazyjna kandydoza	Pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 01.08.2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM), uzupełniając załącznik XII o informacje dotyczące uprawnień do świadczenia opieki z wykorzystaniem substancji czynnej rezafungina we wskazaniu zgodnym z tym przedstawionym w dopuszczeniu do obrotu. G-BA przeprowadziło ocenę korzyści i zleciło IQWiG ocenę informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną, dotyczących kosztów leczenia i liczby pacjentów. <u>Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących rezafunginy:</u> Dodatkowa korzyść zdrowotna nie została potwierdzona wśród pacjentów dorosłych z inwazyjną kandydozą, ze względu na brak dowodów naukowych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W opinii NICE rezafungina nie spełnia kryteriów oceny technologii medycznych, w związku z tym zdecydowano o odstąpieniu od oceny. Rekomendacja negatywna została opublikowana przez agencję HTA z Irlandii (NCPE). NCPE wydało negatywną rekomendację ze względu na przedłożoną przez wnioskodawcę cenę produktu leczniczego. Mimo braku udowodnionej korzyści terapeutycznej, G-BA wydało pozytywną rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Rezzayo. Zgodnie z opinią G-BA dodatkowa korzyść zdrowotna nie została potwierdzona ze względu na brak dowodów naukowych. SMC również zaakceptował rezafunginę do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Rekomendacja pozytywna warunkowo została wydana przez agencję z Francji (HAS), podkreślając w swoim dokumencie, iż rezafungina powinna być przepisywana tylko w szczególnych okolicznościach, gdy opcje alternatywne są uważane za nieodpowiednie. Dodatkowo zgodnie z opinią HAS rezafungina nie powinna być stosowana wśród pacjentów z neutropenią.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z metodyki badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. [redacted], a koszt terapii 28-dniowej był równy ok. [redacted]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem komparatora, tj. kaspofunginy został oszacowany na ok. [redacted] (14 dni) oraz ok. [redacted] (28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są około [redacted] razy [redacted] niż koszty komparatora.

Koszt leczenia jednego pacjenta kaspofunginą ze stopniowym zmniejszaniem dawki przy wykorzystaniu doustnego flukonazolu został oszacowany na ok. [redacted] (w zależności od czasu trwania terapii, tj. 14 lub 28 dni). Oznacza to, że koszty ocenianej technologii są [redacted] niż koszty komparatora.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Według odnalezionej publikacji ISPOR 2023, rezafungina okazała się być tańszą opcją leczenia, przy zdyskontowanych kosztach przyrostowych wynoszących odpowiednio: -3 863 GBP, -4 209 GBP i -4 586 GBP (ok.: -19,6 tys. PLN, -21,4 tys. PLN i -23,3 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą, mykafunginą i anidulafunginą. Koszty wynikały z różnic w czasie pobytu w szpitalu pomiędzy poszczególnymi terapiami. W dożywotniej analizie CUA, lata życia skorygowane o jakość (QALY) były podobne we wszystkich komparatorach, z inkrementalnym QALY wynoszącym zaledwie -0,03 w porównaniu do wszystkich stosowanych codziennie echinokandyn. Korzyść monetarna netto (NMB) przy leczeniu rezafunginą oszacowana została na 950,79–3 574,01 GBP (ok. 4,8 tys.–18,2 tys. PLN) w zależności od zastosowanej technologii. Podsumowując, według odnalezionej publikacji podawana raz w tygodniu rezafungina jest oszczędną i opłacalną opcją leczenia inwazyjnej kandydozy z perspektywy brytyjskiej opieki zdrowotnej, w porównaniu do podawanych codziennie echinokandyn. Analizując wyniki odnalezionej publikacji należy mieć na uwadze fakt, iż w modelu założono taką samą skuteczność/bezpieczeństwo dla mykafunginy oraz anidulafunginy, co dla kaspofunginy. Dodatkowo ze względu na brak danych dotyczących szacunków kosztów, w odnalezionej publikacji wykorzystano jednostkowe koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii i oddziale ogólnym, które nie były specyficzne dla leczenia inwazyjnej kandydozy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie SMC 2024, wyniki CMA wskazują, iż rezafungina posiada niższy koszt całkowity w zestawieniu z wybranymi komparatorami, mimo, iż koszt jej nabycia jest 5-krotnie wyższy. Inkrementalne koszty wyniosły odpowiednio -4 959 GBP, -4 547 GBP oraz -5 657 GBP (ok.: -25,2 tys. PLN, -23,1 tys. PLN oraz -28,7 tys. PLN) w porównaniu z kaspofunginą, flukonazolem i anidulafunginą.

W opinii NICE rezafungina nie spełnia kryteriów oceny technologii medycznych, w związku z tym zdecydowano o odstąpieniu od oceny. Rekomendacja negatywna została opublikowana przez agencję HTA z Irlandii (NCPE). NCPE wydało negatywną rekomendację ze względu na przedłożoną przez wnioskodawcę cenę produktu leczniczego. Mimo braku udowodnionej korzyści terapeutycznej, G-BA wydało pozytywną rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Rezzayo. Zgodnie z opinią G-BA dodatkowa korzyść zdrowotna nie została potwierdzona ze względu na brak dowodów naukowych. SMC również zaakceptował rezafunginę do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Rekomendacja pozytywna warunkowo została wydana przez agencję z Francji (HAS), podkreślając w swoim dokumencie, iż rezafungina powinna być przepisywana tylko w szczególnych okolicznościach, gdy opcje alternatywne są uważane za nieodpowiednie. Dodatkowo zgodnie z opinią HAS rezafungina nie powinna być stosowana wśród pacjentów z neutropenią.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Według EPAR Rezzayo wybrany margines *non-inferiority* uznano za zbyt szeroki (20%).
- Brak punktów końcowych dotyczących jakości życia.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Skuteczność rezafunginy wśród pacjentów z neutropenią nie została oceniona ze względu na niską liczebność pacjentów (7,5% wszystkich włączonych do badania), co wyklucza wiarygodne wnioski dotyczące porównań między grupami leczenia.
- W grupie leczenia rezafunginą i kaspofunginą, odpowiednio, 70,0% oraz 68,7% pacjentów miało rozpoznanie jedynie kandydemii.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie rejestracyjne nie było przeprowadzone w Polsce.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana liczba pacjentów (3 310) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4 Niepewność założeń oceny ekonomicznej

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podawanych leków.
- Koszt 14-dniowej terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oszacowano na ok. [REDACTED], a koszt terapii 28-dniowej na ok. [REDACTED]. Koszt leczenia jednego pacjenta z wykorzystaniem komparatora, tj. kaspofunginy został oszacowany na ok. [REDACTED] (14 dni) oraz ok. [REDACTED] (28 dni).
- Oszacowane przez AOTMIT koszty zastosowania ocenianej technologii są [REDACTED] niż koszty terapii z wykorzystaniem komparatora.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (hipoteza *non-inferiority*, wybrany margines *non-inferiority* uznano za zbyt szeroki, brak danych o jakości życia) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe, chorujące na inwazyjną kandydozę.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ACM) wśród pacjentów przyjmujących rezafunginę.
- Globalne wyleczenie, definiowane jako odsetek pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, u których wystąpiła globalna odpowiedź w postaci wyleczenia (wyleczenie kliniczne, wyleczenie radiologiczne) w 14 dniu.
- Wyleczenie u pacjentów otrzymujących rezafunginę w dniu: 5., 14., 30., po zakończeniu leczenia i okresie obserwacji.
- Eradykacja mykologiczna, definiowana jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź mykologiczna w postaci eradykacji – ustąpienie (całkowite lub częściowe) objawów klinicznych lub stabilizację choroby.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 400 mg w dniu 1., a następnie 200 mg w dniu 8., kontynuowane co tydzień. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi u danego pacjenta. Zasadniczo leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni.

- Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: odsetek zgonów nie większy niż 23%.
- Globalne wyleczenie w 14. dniu [%]: min. 59.
- Wyleczenie [%]:
 - w dniu 5.: min. 55;
 - w dniu 14.: min. 59;
 - w dniu 30.: min. 49;
 - po zakończeniu leczenia: min. 60;
 - po okresie obserwacji: min. 45.
- Eradykacja mykologiczna [%]:
 - w dniu 5.: min. 68;
 - w dniu 14.: min. 67;
 - w dniu 30.: min. 60;
 - po zakończeniu leczenia: min. 67;
 - po okresie obserwacji: min. 51.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Honoré 2024	Honoré et. al. Rezafungin versus caspofungin for patients with candidaemia or invasive candidiasis in the intensive care unit: pooled analyses of the ReSTORE and STRIVE randomised trials. Crit Care. 2024 Oct 28;28(1):348. doi: 10.1186/s13054-024-05117-5. PMID: 39468640; PMCID: PMC11520665.
Locke 2024	Locke JB et al. Outcomes by Candida spp. in the ReSTORE Phase 3 trial of rezafungin versus caspofungin for candidemia and/or invasive candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Mar 25:e0158423. doi: 10.1128/aac.01584-23. Epub ahead of print. PMID: 38526046.
Soriano 2024	Soriano et. al. Treatment Outcomes Among Patients With a Positive Candida Culture Close to Randomization Receiving Rezafungin or Caspofungin in the ReSTORE Study. Clin Infect Dis. 2024 Sep 26;79(3):672-681. doi: 10.1093/cid/ciae363. PMID: 38985561; PMCID: PMC11426279.
Soriano 2025	Soriano et. al. Clinical and mycological outcomes of candidaemia and/or invasive candidiasis by Candida spp. and antifungal susceptibility: pooled analyses of two randomized trials of rezafungin versus caspofungin, 2025, Clinical Microbiology and Infection, Volume 31, Issue 2, 250 – 257.
Thompson 2021	Thompson et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: the STRIVE Trial; Clinical infectious diseases, 2021, 73(11), e3647-e3655 added to CENTRAL: 31 October 2020 2020 Issue 10 https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1380
Thompson 2023	Thompson GR 3rd et al.; ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):49-59. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442484.
Thompson 2024	Thompson et. al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials, 2024, Lancet Infect Dis. 2024 Mar;24(3):319-328. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0 . Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008099.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Dzierżanowska-Fangrat 2015	Dzierżanowska-Fangrat 2015, Polska, http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2015/06/pnm_2015_411-418.pdf [dostęp: 04.02.2025].
ESCMID 2012	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID, 2012, Europa, https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2814%2960765-5 [dostęp: 04.02.2025].
ESCMID 2019	European Society of Intensive Medicine/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESICM/ESCMID, 2019, Europa, https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05599-w [dostęp: 04.02.2025].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2024 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1057/ [dostęp: 05.02.2025].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/rezafungine_decision_et_avisct_ap148.pdf [dostęp: 05.02.2025].
IDSA 2016	Infectious Diseases Society of America, IDSA, 2016, USA, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/pdf/civ933.pdf [dostęp: 04.02.2025].
ISPOR EU 2023	ISPOR EU, 2023; Cost-Effectiveness of Once-Weekly Rezafungin for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis in the UK https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isor-eu-2023-poster08nov2023final132702-pdf.pdf?sfvrsn=69bbb50f_0 [dostęp: 05.02.2025].
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2023, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf [dostęp: 04.02.2025].
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia 2024 https://www.ncpe.ie/rezafungin-rezzayo-hta-id-24007/ [dostęp: 05.02.2025].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglia 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11172 [dostęp: 05.02.2025].
SMC 2024	Schottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2024 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rezafungin-acetate-rezzayo-full-smc2659/ [dostęp: 05.02.2025].

Pozostałe publikacje

AOTMiT ORP 197/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/125/ORP/U_28_307_150921_opinia_197_Noxafil_posa_conazolum_off_label.pdf
AOTMiT RP 59/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/063/REK/RP_59_2015_Voriconazol.pdf
AOTMiT SRP 100/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/063/SRP/U_20_224_150626_stanowisko_100_Voriconazol_Polpharma_chemia_w_ref.pdf
ChPL Caspofungin Adamed	ChPL Caspofungin Adamed https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36770/characteristic

ChPL Rezzayo	ChPL Rezzayo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.04.2024]
ChPL Voriconazol Polpharma	ChPL Voriconazol Polpharma https://leki.urpl.gov.pl/files/23_Voriconazol_Polpharma_200mg.pdf
EPAR Rezzayo	EPAR Rezzayo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.04.2024]
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 04.02.2025].
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 04.02.2025].
GUS	Główny Urząd Statystyczny https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stan-w-dniu-31-12-6-36.html [dostęp: 07.05.2024].
ICD-10	https://remedium.md/icd10/niemore-choroby-zakazne-i-pasozytnicze/kandydoza [dostęp: 08.04.2024]
ICD-11	https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2096491408 [dostęp: 08.04.2024]
NBP 2025	Narodowy Bank Polski, kurs walut Tabela nr 023/A/NBP/2025 z dnia 2025-02-04 https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-023-a-nbp-2025-z-dnia-2025-02-04/ [dostęp: 05.02.2025]
NCT02734862	NCT02734862 https://clinicaltrials.gov/study/NCT02734862?term=rezafungin&rank=9 [dostęp: 05.04.2024]
NCT03667690	NCT03667690 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667690?term=rezafungin&rank=4 [dostęp: 05.04.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 04.02.2025].
ORPHA	https://www.orpha.net/en/disease/detail/636945?name=invasive%20candidiasis&mode=name [dostęp: 08.04.2024]
Unia Europejska	Oficjalna strona internetowa Unii Europejskiej; Fakty i liczby dotyczące życia w Unii Europejskiej https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/life-eu_pl [dostęp: 07.05.2024].
URPL	Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 04.02.2025].
VigiAccess	Baza danych dot. działań niepożądanych leków – WHO https://vigiaccess.org/ [dostęp: 04.02.2025].

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 Fragmenty EPAR

Disease or condition

Invasive candidiasis includes both bloodstream and deep-seated invasive infections caused by Candida species. The infection generally occurs in patients whose immune system (the body's natural defences) has been weakened or when damage in body tissues allows the infection to spread like the elderly, post-surgical, post-transplantation and patients with other immunosuppressive conditions. There are at least 15 distinct Candida species that cause human disease, but >90% of invasive disease is caused by the 5 most common pathogens, C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, and C. krusei. Each of these organisms has unique virulence potential, antifungal susceptibility, and epidemiology, but taken as a whole, significant infections due to these organisms are generally referred to as invasive candidiasis. Invasive candidiasis is a life-threatening disease that can be fatal due to damage to vital organs.

Epidemiology and risk factors

The annual incidence of candidaemia has been estimated as 7.4 per 100,000 population in the EU based on 23 published European studies after adjustment for Northern, Western, Central and Eastern European region. The prevalence of invasive candidiasis can be assumed to equal this incidence as invasive candidiasis is an acute condition with a duration of less than a year. The elderly and other highly vulnerable patient populations frequently have multiple comorbidities treated with numerous medications, increasing their risk of drug-drug interactions (DDI). The most common individual risk factors include the presence of an indwelling central venous catheter, exposure to broad-spectrum antibacterial agents, long-term ICU stay with or without assisted ventilation, recent major surgery, necrotizing pancreatitis, any type of dialysis, total parenteral nutrition and iatrogenic immunosuppression.

Biologic features, aetiology and pathogenesis

When perturbations of mucosal microbiota and/or weakening of host immunity occur, Candida spp. transition from commensalism to opportunism, which is associated with the induction of key virulence factors. Specifically, there are three major conditions that predispose to human invasive infection: The first is long-term and/or repeated use of broad-spectrum antibiotics; Breach of the gastrointestinal and cutaneous barriers by cytotoxic chemotherapy-induced mucositis (inflammation of the mucosa of the gastrointestinal canal), gastrointestinal surgery or perforation and/or central venous catheters, which collectively enable commensal Candida spp. to translocate from mucocutaneous sites into the bloodstream; The third factor is iatrogenic immunosuppression, such as chemotherapy-induced neutropenia or corticosteroid therapy, which impairs innate immune defences in tissues and thereby facilitates Candida spp. invasion from the bloodstream into organs.

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

Invasive candidiasis refers to bloodstream infections with Candida spp. (that is, candidemia) and deep-seated infection — such as intra-abdominal abscess, peritonitis (inflammation of the peritoneum, the tissue that covers the inner wall of the abdomen and abdominal organs) or osteomyelitis (infection of the bones) — with or without candidemia. Invasive candidiasis is not a single clinical entity but rather is a disorder with myriad clinical manifestations that potentially affect any organ, as each Candida sp. possesses its own unique characteristics relative to invasive potential, virulence and antifungal susceptibility. The attributable mortality among all patients with candidemia has been reported to be between 10% and 47%, but a more-accurate estimate is probably 10–20%, with the risk of death being closely related to increasing age.

Management

There are several published guidelines outlining expert recommendations for the management of invasive candidiasis and candidemia, with detailed recommendations for specific clinical circumstances. Echinocandins are effective, safe and have very limited drug–drug interactions; however, they require intravenous administration. Also, the current ESCMID guidelines state that oral step-down therapy with fluconazole can be used to simplify treatment if the patient is stable, tolerates the oral route and if the species is susceptible. Other agents used to treat Candida infections include the azoles (fluconazole, itraconazole) and polyenes (amphotericin B products). The latter includes the lipid-based amphotericin products which were designed to reduce the pronounced toxicity of this drug, particularly the nephrotoxicity. However, Amphotericin B products are now largely confined to second or later line use in patients failing or refractory to echinocandins or azoles, except in chronic disseminated (hepatosplenic) candidiasis.

11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: inwazyjna kandydoza

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje																											
Dzierżanowska-Fangrat 2015, Polska, http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2015/06/pnm_2015_411-418.pdf	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją rezafunginy.																											
	AZOLE Worykonazol: Zalecane jest monitorowanie stężenia progowego (<i>C-trough</i>), gdyż <i>C-trough</i> > 6 mg/L jest związane ze zwiększoną toksycznością, w tym neurotoksycznością. Optymalne stężenie progowe <i>C-trough</i> wynosi > 2 mg/L i zapewnia skuteczność terapeutyczną w około 80%. Pozakonazol: Zalecane stężenia progowe w profilaktyce pierwotnej to > 0,5-0,7 mg/L, w profilaktyce wtórnej > 0,7 mg/L, w terapii > 1,0 mg/L, a w terapii ratującej życie > 1,25 mg/L. Itrakonazol: Zalecane stężenie progowe <i>C-trough</i> wynosi > 0,5 mg/L. Zaleca się stosowanie postaci dożylnych lub doustnej zawiesiny leku.																											
	ANTYBIOTYKI POLIENOWE Amfoterycyna B: Spektrum działania przeciwgrzybiczego jest bardzo szerokie i obejmuje następujące gatunki: <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucormycetes</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>dermatofity</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> . Zasadnicze zastosowanie AmB obejmuje następujące wskazania: zakażenia <i>Candida</i> , zakażenia <i>Aspergillus</i> , mukormykozy. Zaleca się stosowanie preparatów lipidowych AmB we wlewie 2-4-godzinny; nie należy wydłużać czasu wlewu, gdyż może to zmniejszyć skuteczność leku, a jednocześnie nie przyczynia się do zmniejszenia występowania objawów niepożądanych. Istniejące dane kliniczne sugerują, że L-AmB jest najlepiej tolerowanym preparatem lipidowym AmB i powoduje najmniej objawów niepożądanych.																											
	ANTYMETABOLITY Flucytozyna: Spektrum działania flucytozyny obejmuje: <i>Candida</i> (z wyjątkiem <i>C. krusei</i>), <i>Torulopsis</i> oraz <i>Cryptococcus sp.</i> Ponieważ używanie flucytozyny wiąże się z szybkim narastaniem oporności, powinna być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi, np. AmB. Wskazania do stosowania flucytozyny obejmują ciężkie zakażenia <i>Candida</i> lub <i>Cryptococcus</i> w skojarzeniu z amfoterycyną oraz zakażenia układu moczowego o etiologii <i>Candida</i> w monoterapii. Typowe dawkowanie to 25-150 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych p.o. lub i.v.																											
	ECHINOKANDYNY Grupa echinokandyn obejmuje trzy leki stosowane wyłącznie dożylnie: kaspofunginę, mykafunginę i anidulafunginę. Wskazania do stosowania echinokandyn to głównie pierwsza linia terapii zakażeń <i>Candida</i> , w tym opornych na azole.																											
	STRATEGIA LECZENIA PRZECIWGRZYBICZEGO Terapia celowana Kandydemia i inwazyjna kandydoza Lekami z wyboru w terapii kandydemii i inwazyjnej kandydozy, zarówno przed identyfikacją, jak i po identyfikacji gatunku <i>Candida</i> , są preparaty z grupy echinokandyn, przy czym kaspofungina i mykafungina mają zazwyczaj najwyższe rekomendacje, z wyjątkiem zakażenia <i>C. parapsilosis</i> . Mykafungina jest tak samo skuteczna jak kaspofungina i L-AmB w inwazyjnej kandydozie zarówno u pacjentów bez nowotworów (n = 942), jak i z chorobami nowotworowymi (n = 359), w tym z neutropenią.																											
	Tabela 1. Rekomendacje w zakresie terapii kandydemii u pacjentów przed identyfikacją gatunku wg ECIL-5																											
	<table><tr><th>Lek</th><th>Populacja ogólna</th><th>Pacjenci hematologiczni</th></tr><tr><td>Kaspofungina</td><td>AI</td><td>BII → AII</td></tr><tr><td>Mykafungina</td><td>AI</td><td>BII → AII</td></tr><tr><td>Anidulafungina</td><td>AI</td><td>BII → AIII</td></tr><tr><td>L-AmB</td><td>AI</td><td>BII → AII</td></tr><tr><td>ABLC</td><td>BII</td><td>BII</td></tr><tr><td>D-AmB</td><td>AI → CI</td><td>CIII → CII</td></tr><tr><td>Flukonazol^{1, 2}</td><td>AI</td><td>CIII</td></tr><tr><td>Worykonazol²</td><td>AI</td><td>BII</td></tr></table>	Lek	Populacja ogólna	Pacjenci hematologiczni	Kaspofungina	AI	BII → AII	Mykafungina	AI	BII → AII	Anidulafungina	AI	BII → AIII	L-AmB	AI	BII → AII	ABLC	BII	BII	D-AmB	AI → CI	CIII → CII	Flukonazol ^{1, 2}	AI	CIII	Worykonazol ²	AI	BII
	Lek	Populacja ogólna	Pacjenci hematologiczni																									
	Kaspofungina	AI	BII → AII																									
Mykafungina	AI	BII → AII																										
Anidulafungina	AI	BII → AIII																										
L-AmB	AI	BII → AII																										
ABLC	BII	BII																										
D-AmB	AI → CI	CIII → CII																										
Flukonazol ^{1, 2}	AI	CIII																										
Worykonazol ²	AI	BII																										
¹ Nie stosować u ciężko chorych pacjentów; ² Nie stosować, jeśli wcześniej ekspozycja na azole; → oznacza zmianę rekomendacji w stosunku do poprzedniej wersji.																												
Tabela 2. Rekomendacje w zakresie terapii kandydemii u pacjentów hematologicznych w zależności od gatunku wg ECIL-5																												
<table><tr><th>Kandydemia</th><th>Leki i rekomendacje</th></tr><tr><td><i>C. albicans</i></td><td>Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Flukonazol (CIII), Worykonazol (CIII)</td></tr><tr><td><i>C. glabrata</i></td><td>Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII)</td></tr></table>	Kandydemia	Leki i rekomendacje	<i>C. albicans</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Flukonazol (CIII), Worykonazol (CIII)	<i>C. glabrata</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII)																						
Kandydemia	Leki i rekomendacje																											
<i>C. albicans</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Flukonazol (CIII), Worykonazol (CIII)																											
<i>C. glabrata</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII)																											

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje	
	C. krusei	Echinokandyny (AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Worykonazol (CIII)
	C. parapsilosis	Flukonazol (AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Echinokandyny (BII) Worykonazol (CIII)
European Society of Intensive Medicine/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESICM/ESCMID, 2019, Europa, https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05599-w	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją rezaufunginy. Question 6 What is the preferred first-line empirical therapy in a non-neutropenic critically ill patient with invasive candidiasis? Consensus statement: - The panel recommends that echinocandins should be used as the first treatment option in critically ill patients with septic shock and MOF with IC (weak recommendation, low quality of evidence). - The panel recommends that fluconazole should be considered the first treatment option for critically ill patients with low severity of disease (i.e. without septic shock and/or MOF) in settings with low fluconazole resistance (strong recommendation, low quality of evidence). - The panel recommends that critically ill patients treated with fluconazole should receive a loading dose. A weight-based dosing scheme is recommended (loading dose 12 mg/kg; maintenance dose 6 mg/kg) (strong recommendation, low quality of evidence). Question 7 What is the role of polyenes in critically ill patients? Consensus statements: - The panel recommends that AmB-d should not be used as a first-line treatment in critically ill patients with documented or suspected IC due to its significant nephrotoxicity (strong recommendation, moderate quality of evidence). - The panel recommends that the use of LF-AmB (liposomal amphotericin B) should be preferred over other lipid formulations when previous treatment with echinocandins and azoles has already failed (strong recommendation, moderate quality of evidence). Question 9 What is the recommended duration of antifungal treatment in patients with candidemia and IC? Consensus statement: - The panel recommends that candidemia should be treated for at least 14 days after the first negative blood culture (strong recommendation, low quality of evidence). - The panel suggests that IC without positive blood cultures should be treated for 10–14 days (weak recommendation, low quality of evidence). - The panel recommends that adequate source control (catheter removal, appropriate drainage, surgical control) should be performed early, if clinically feasible, in every critically ill patient with IC (strong recommendation, moderate quality of evidence). - The panel recommends that in critically ill patients with IC and inadequate source control, the treatment duration for deep-seated infection due to Candida species (including endocarditis) should be individualized and based on a multidisciplinary approach (best practice statement). In cases where an intravascular catheter or any other foreign material cannot be removed, echinocandins should not be de-escalated to an azole because of their enhanced activity against biofilm (best practice statement).	
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID, 2012, Europa, https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X(2014)296076-5-5	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją rezaufunginy. Fever-driven approach (empiric) Recommendations. Early treatment of presumed fungaemia is presumably associated with higher survival rates, but the optimal time point for initiating empiric antifungal treatment remains undetermined. Due to lack of data, no recommendation can be given for choosing a specific drug for fever-driven therapy. In general, such choice should be based on local epidemiology and drug–drug interactions in the individual patient and should be made among the same drugs as recommended for candidaemia. Diagnosis-driven approach (pre-emptive) Recommendations. Candida isolation from respiratory secretions should never trigger treatment, but rather be interpreted as one site of colonization among others. (1,3)- b-D-glucan detection in serum or plasma prompting antifungal treatment is marginally supported. Recommendations on fever-driven and diagnosis-driven therapy of candidaemia and invasive candidiasis - Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16: Intention: To resolve fever; Intervention: Fluconazole 800 mg/day (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: I). - ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence: Intention: To reduce overall mortality; Intervention: Fluconazole or echinocandin (Strength of recommendation: C; Quality of evidence: IIu). - ICU patients with candida isolated from respiratory secretions: Intention: To cure invasive candidiasis or candidaemia early; Intervention: Any antifungal (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: IIu).	

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	• <i>ICU patients with positive (1,3)-b-D-glucan test:</i> Intention: To cure invasive candidiasis or candidaemia early; Intervention: Any antifungal (Strength of recommendation: C; Quality of evidence: IIu). • <i>Any patient with Candida isolated from a blood culture:</i> Intention: To cure invasive candidiasis; Intervention: Antifungal treatment (Strength of recommendation: A; Quality of evidence: II). Targeted treatment Recommendations. Targeted treatment of candidaemia with echinocandins is strongly recommended. The recommendation for liposomal amphotericin B or voriconazole is less stringent, and fluconazole is recommended with marginal strength only, except for <i>C. parapsilosis</i>. Recommendations on initial targeted treatment of candidaemia and invasive candidiasis in adult patients • <u>Anidulafungin 200/100 mg (Strength of recommendation: A; Quality of evidence: I);</u> • <u>Caspofungin 70/50 mg (Strength of recommendation: A; Quality of evidence: I);</u> • <u>Micafungin 100 mg (Strength of recommendation: A; Quality of evidence: I);</u> • Amphotericin B liposomal 3 mg/kg (Strength of recommendation: B; Quality of evidence: I); • Voriconazole 6/3 mg/kg/day (Strength of recommendation: B; Quality of evidence: I); • Fluconazole 400–800 mg (Strength of recommendation: C; Quality of evidence: I); • Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (Strength of recommendation: C; Quality of evidence: IIa); • Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: I); • Amphotericin B deoxycholate + fluconazole (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: I); • Amphotericin B deoxycholate plus 5-fluorocytosine (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: II); • Efungumab plus lipid-associated amphotericin B (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: II); • Amphotericin B colloidal dispersion (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: IIa); • Itraconazole (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: IIa); • Posaconazole (Strength of recommendation: D; Quality of evidence: III). Strength of recommendation: A – Strongly supports a recommendation for use B – Moderately supports a recommendation for use C – Marginally supports a recommendation for use D – Supports a recommendation against use Quality of evidence: Level: I – Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial II – Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization, from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from >1 centre); from multiple time series or from dramatic results of uncontrolled experiments III – Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees Index (for quality of evidence II): r – Meta-analysis or systematic review of randomized controlled trials t – Transferred evidence, that is, results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation h – Comparator group is a historical control u – Uncontrolled trial a – Published abstract (presented at an international symposium or meeting)
Infectious Diseases Society of America, IDSA, 2016, USA, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/pdf/civ933.pdf	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją rezafunginy. I. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients? Recommendations 1. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (strong recommendation; high-quality evidence). 2. Fluconazole, intravenous or oral, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily is an acceptable alternative to an echinocandin as initial therapy in selected patients, including those who are not critically ill and who are considered unlikely to have a fluconazole-resistant <i>Candida</i> species (strong recommendation; high-quality evidence). 4. Transition from an echinocandin to fluconazole (usually within 5–7 days) is recommended for patients who are clinically stable, have isolates that are susceptible to fluconazole (eg, <i>C. albicans</i>), and have negative repeat blood cultures following initiation of antifungal therapy (strong recommendation; moderate-quality evidence). 5. For infection due to <i>C. glabrata</i>, transition to higher-dose fluconazole 800 mg (12 mg/kg) daily or voriconazole 200–300 (3–4 mg/kg) twice daily should only be considered among patients with fluconazole-susceptible or voriconazole-susceptible isolates (strong recommendation; low-quality evidence). 6. Lipid formulation amphotericin B (AmB) (3–5 mg/kg daily) is a reasonable alternative if there is intolerance, limited availability, or resistance to other antifungal agents (strong recommendation; high-quality evidence).

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	7. Transition from AmB to fluconazole is recommended after 5–7 days among patients who have isolates that are susceptible to fluconazole, who are clinically stable, and in whom repeat cultures on antifungal therapy are negative (strong recommendation; high-quality evidence). 8. Among patients with suspected azole- and echinocandin-resistant <i>Candida</i> infections, lipid formulation AmB (3–5 mg/kg daily) is recommended (strong recommendation; low-quality evidence). 9. Voriconazole 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) twice daily is effective for candidemia, but offers little advantage over fluconazole as initial therapy (strong recommendation; moderate-quality evidence). Voriconazole is recommended as step-down oral therapy for selected cases of candidemia due to <i>C. krusei</i> (strong recommendation; low-quality evidence). 12. Recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of <i>Candida</i> species from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (strong recommendation; moderate-quality evidence). III. What Is the Treatment for Candidemia in Neutropenic Patients? Recommendations: 14. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (strong recommendation; moderate-quality evidence). 15. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an effective but less attractive alternative because of the potential for toxicity (strong recommendation; moderate-quality evidence). 16. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an alternative for patients who are not critically ill and have had no prior azole exposure (weak recommendation; low-quality evidence). 17. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, can be used for stepdown therapy during persistent neutropenia in clinically stable patients who have susceptible isolates and documented bloodstream clearance (weak recommendation; low-quality evidence). 18. Voriconazole, 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, can be used in situations in which additional mold coverage is desired (weak recommendation; low-quality evidence). Voriconazole can also be used as step-down therapy during neutropenia in clinically stable patients who have had documented bloodstream clearance and isolates that are susceptible to voriconazole (weak recommendation; low-quality evidence). 19. For infections due to <i>C. krusei</i>, an echinocandin, lipid formulation AmB, or voriconazole is recommended (strong recommendation; low-quality evidence). 20. Recommended minimum duration of therapy for candidemia without metastatic complications is 2 weeks after documented clearance of <i>Candida</i> from the bloodstream, provided neutropenia and symptoms attributable to candidemia have resolved (strong recommendation; low-quality evidence). Data from randomized controlled trials begin as “high” quality, and data from observational studies begin as “low” quality. The strength assigned to a recommendation chiefly reflects the panel’s confidence that the benefits of following the recommendation are likely to outweigh potential harms. Strength of recommendation: Strong: • Population: most people in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not • Healthcare workers: most people should receive the recommended course of action • Policy makers: the recommendation can be adapted as a policy in most situations Weak: • Population: the majority of people in this situation would want the recommended course of action, but many would not • Healthcare workers: be prepared to help people to make a decision that is consistent with their own values/decision aids and shared decision making • Policy makers: there is need for substantial debate and involvement of stakeholders
National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2023, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Therapy for Invasive Fungal Infections Invasive Candidiasis A randomized study comparing IV fluconazole (400 mg daily) with amphotericin B as therapy for candidemia in patients who are non-neutropenic found both regimens equally effective, but fluconazole had less toxicity. Voriconazole was as equally effective as, but less nephrotoxic than a strategy of amphotericin B followed by fluconazole in non-neutropenia with invasive candidiasis. Caspofungin was less toxic than amphotericin B. Similarly, micafungin was shown to be as effective as L-AmB for invasive candidiasis, with fewer treatment-related adverse events (including those that led to treatment discontinuation). Transition from an echinocandin to fluconazole is recommended for patients who have isolates that are likely to be susceptible to fluconazole (eg, <i>Candida albicans</i>), who are clinically stable, and who have not had recent azole exposure. Fluconazole-resistant <i>Candida</i> isolates are frequently cross-resistant to other azoles; therefore, if candidemia occurs in a patient with recent azole exposure, a switch in class (eg, to an echinocandin) is recommended. <i>Candida krusei</i> is generally resistant to fluconazole. An echinocandin is the preferred therapy for <i>Candida glabrata</i> stains due to their variable sensitivity to azoles. <i>Candida auris</i> may be resistant to fluconazole or echinocandins.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<i>The IDSA recommends an echinocandin as initial therapy for candidemia in most neutropenic patients. The NCCN Guidelines Panel agrees with this recommendation (category 1).</i> <i>Given the availability of safer alternatives, the panel does not recommend amphotericin B products routinely for candidemia, although such agents may be considered in unusual or complicated cases, such as instances of meningitis and endocarditis.</i> <i>Caspofungin:</i> <i>• Dose: 70 mg IV x 1 dose, then 50 mg IV daily (35 mg IV daily for patients with moderate liver disease); some investigators use 70 mg IV daily as therapy for aspergillosis in second-line therapy;</i> <i>• Spectrum: Primary therapy for candidemia and invasive candidiasis (category 1).</i> <i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i> <i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

11.3 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 23. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących rezafunginy

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	NCT03667690: ReSTORE - Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection vs. Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step Down in the Treatment of Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis	III	Zakończone	07.10.2018	07.10.2021	07.10.2021	199	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667690?term=rezafungin&rank=4	06.01.2023
BD	NCT02734862: STRIVE - Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis	II	Zakończone	26.07.2016	06.2019	07.2019	207	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02734862?term=rezafungin&rank=9	08.12.2020

BD – nie odnaleziono danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 05.04.2024].

11.4 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rezzayo w leczeniu IC w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	rezafungin OR CD101 OR Rezzayo	268
#2	invasive candidiasis OR candidemia OR candidaemia OR invasive <i>Candida</i> infections OR IC OR systemic candidiasis	157 580
#3	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 232 820
#4	#1 AND #2 AND #3	18

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rezzayo w leczeniu IC w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	rezafungin OR CD101 OR Rezzayo	47
#2	invasive candidiasis OR candidemia OR candidaemia OR invasive <i>Candida</i> infections OR IC OR systemic candidiasis	9294
#3	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 857 239
#4	#1 AND #2 AND #3	34

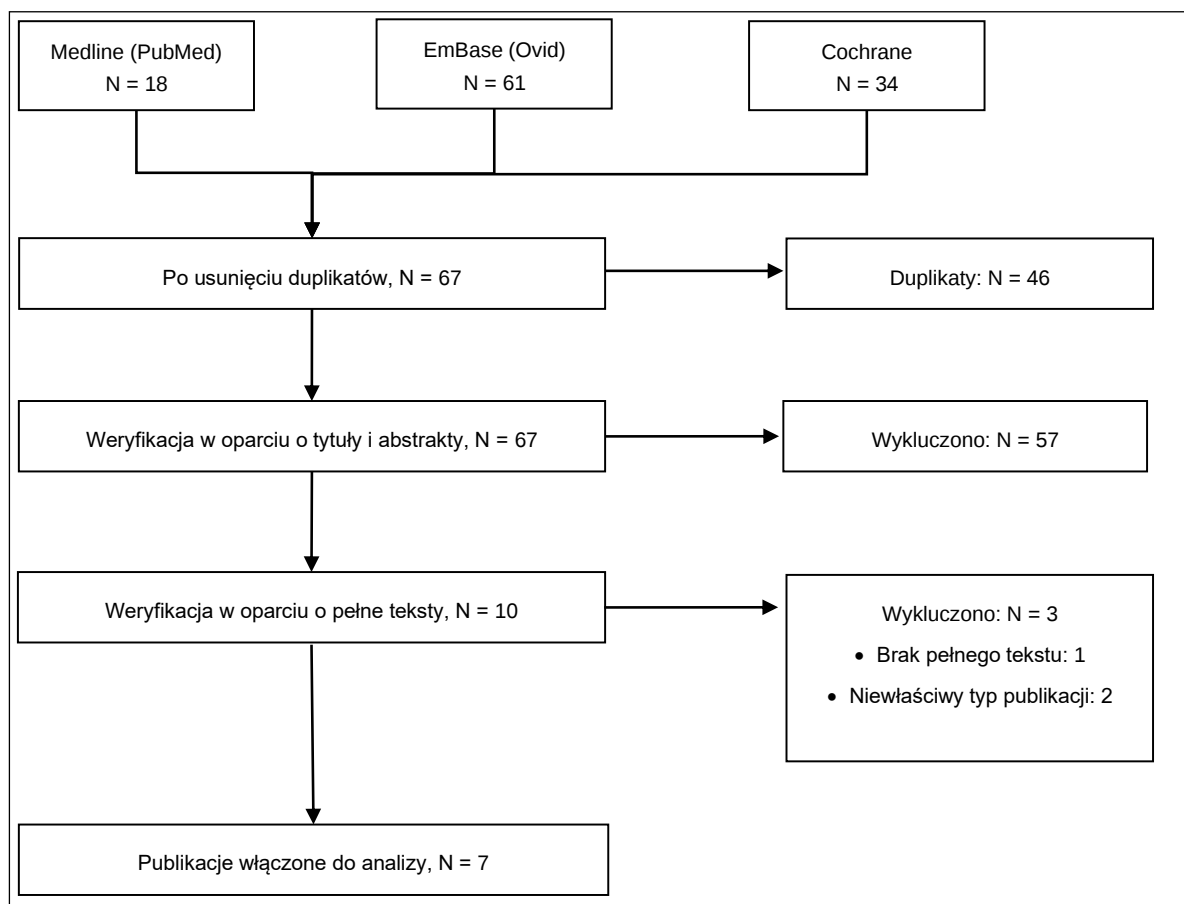
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Rezzayo w leczeniu IC w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 439 898
#2	randomized controlled trial.af	1 160 271
#3	controlled clinical trial.af	474 309
#4	placebo.af	549 894
#5	clinical trials.af	558 178
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3 185 177
#7	(rezafungin or CD101 or rezzayo).af	597
#8	"Rezzayo".af	9
#9	#7 or #8	597
#10	invasive candidiasis or candidemia or candidaemia or invasive <i>Candida</i> infections or IC or systemic candidiasis	87 158
#11	#6 and #9 and #10	61

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji

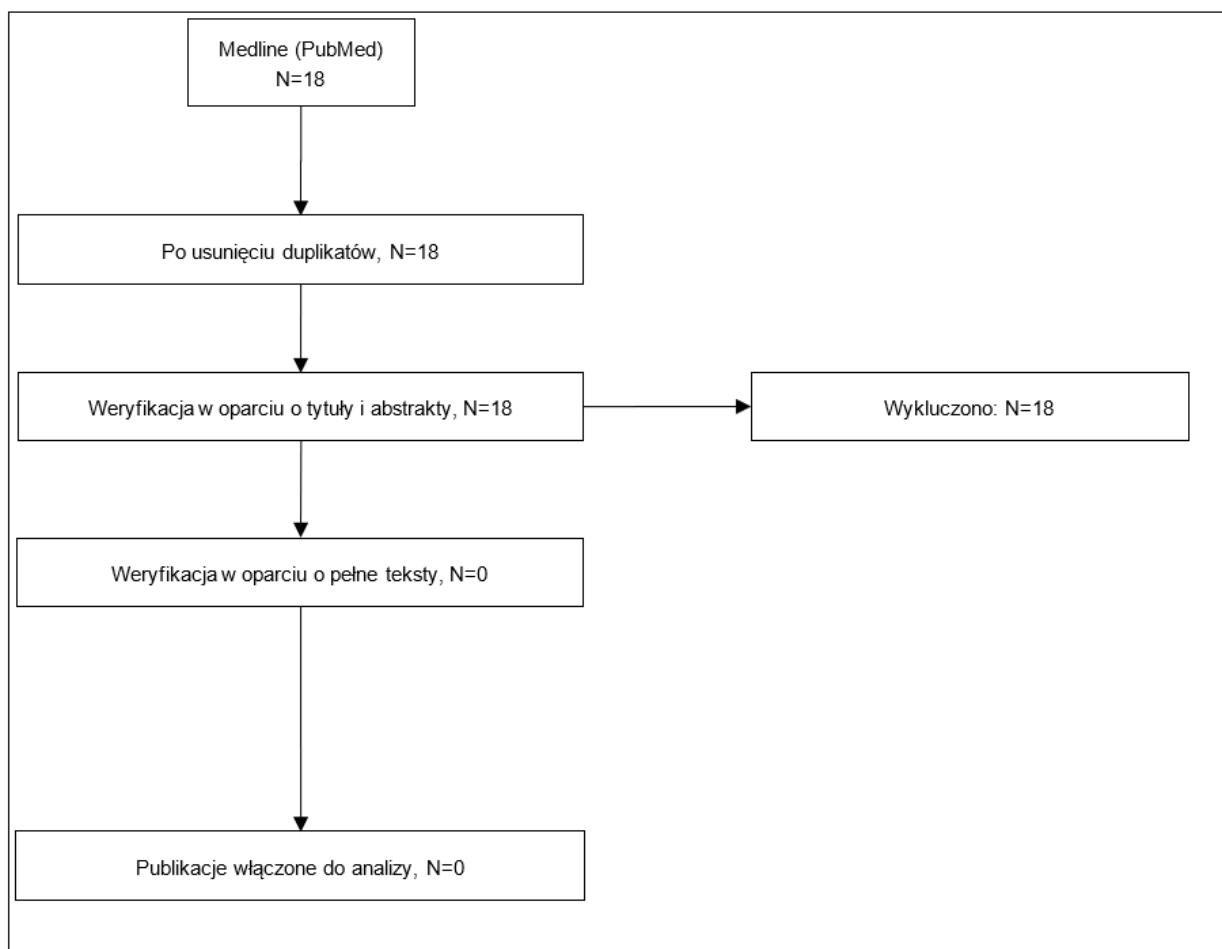
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 05.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 878 370
#2	rezafungin OR CD101 OR Rezzayo	268
#3	(#1) AND (#2)	18

11.7 Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.