

Analiza ekonomiczna worykonazolu
(*Voriconazol Polpharma*[®])
w leczeniu inwazyjnej aspergilozy
oraz kandydemii u pacjentów
bez towarzyszącej neutropenii

Analiza ekonomiczna

Autorzy:

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	2
1. INDEKS SKRÓTÓW.....	4
2. STRESZCZENIE	5
3. CEL OPRACOWANIA.....	7
4. METODYKA.....	8
4.1. Strategia analityczna.....	8
4.2. Problem decyzyjny.....	8
4.2.1. Populacja (P).....	9
4.2.2. Interwencja (I).....	9
4.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
4.2.4. Efekty zdrowotne (O).....	12
4.3. Perspektywa.....	12
4.4. Horyzont czasowy.....	12
4.5. Dyskontowanie.....	13
4.6. Próg opłacalności [2].....	13
5. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	15
5.1. Efektywność kliniczna	15
5.1.1. Inwazyjna aspergiloza	15
5.1.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	16
5.2. Bezpieczeństwo.....	17
5.2.1. Inwazyjna aspergiloza	17
5.2.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	18
5.3. Jakość życia	18
5.3.1. Inwazyjna aspergiloza	18
5.3.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	18
5.4. Technika analityczna.....	19
6. OCENA KOSZTÓW I ZUŻYTYCH ZASOBÓW	23
6.1. Koszty worykonazolu.....	24
6.2. Koszty pozostałych leków przeciwgrzybiczych.....	28
6.3. Koszty hospitalizacji	32
6.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	37
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	39
7. MODELOWANIE	40
7.1. Opis modelu	40
7.1.1. Inwazyjna aspergiloza	40
7.1.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	42
7.2. Założenia modelu.....	44
7.2.1. Inwazyjna aspergiloza	44
7.2.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	45
7.3. Parametry i dane wejściowe modelu.....	46
7.3.1. Inwazyjna aspergiloza	46
7.3.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	51
7.4. Walidacja modeli.....	57
8. PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	58
8.1. Analiza koszty-konsekwencje	58

8.1.1.	Inwazyjna aspergiloza	58
8.1.2.	Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	59
8.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową	61
8.2.1.	Inwazyjna aspergiloza	61
8.2.2.	Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	63
9.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	65
9.1.	Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości	65
9.1.1.	Założenia	65
9.1.2.	Wyniki wraz z analizą progową	71
9.2.	Analiza scenariuszy skrajnych	79
9.2.1.	Założenia	79
9.2.2.	Wyniki	80
9.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	82
9.3.1.	Założenia	82
9.3.2.	Wyniki	84
10.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	89
10.1.	Źródła danych	89
10.2.	Etapy selekcji publikacji	90
10.3.	Zidentyfikowane analizy ekonomiczne	90
11.	OGRANICZENIA	100
12.	DYSKUSJA	102
13.	WNIOSKI	106
14.	ZAŁĄCZNIKI	107
14.1.	Preparaty zawierające flukonazol (postać doustna)	107
14.2.	Charakterystyka pacjentów pod kątem choroby podstawowej	111
14.3.	Średnia wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej 112	
14.4.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	114
14.5.	Urzędowa marża detaliczna [36]	116
14.6.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	117
15.	SPIS TABEL	120
16.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	123
17.	REFERENCJE	124
18.	WKŁAD PRACY	128

1. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim (lub innym)	W języku polskim
AMFB	<i>Amphotericin B</i>	amfoterycyna B
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych Taryfikacji
APD		Analiza problemu decyzyjnego
CEA	<i>Cost-effectiveness analysis</i>	Analiza koszty-efektywność
ChPL		Charakterystyka produktu leczniczego
CI	<i>confidence interval</i>	przedział ufności
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>	definiowana dzienna dawka
EAN	<i>European Article Number</i>	Europejski kod towarowy
FLU	<i>fluconazole</i>	flukonazol
GCA	<i>Global Comparative Aspergillosis</i>	badanie GCA
GCS	<i>Global Candidemia Study</i>	badanie GCS
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>	Międzynarodowa klasyfikacja chorób
ICER	<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty- efektywność
i.v.	<i>intravenous</i>	Dożylnie
LDG	<i>life-days gained</i>	zyskane dni życia
LYG	<i>life-years gained</i>	zyskane lata życia
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
OLAT	<i>other licensed antifungal agents</i>	inne licencjonowane środki przeciwgrzybicze
PICO	<i>Population, interventions, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
p.o.	<i>per oral</i>	doustnie
VOR	<i>voriconazole</i>	worykonazol
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa organizacja zdrowia

2. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Źródła danych

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [36].

Standardy leczenia inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii oraz opinia trzech ekspertów medycznych ([redacted]).

Badania kliniczne (GCA, GCS) oraz opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego [14, 17, 19, 20, 22, 23, 31, 32, 37].

Obowiązujące zasady rozliczania i finansowania świadczeń, publikowane na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia, Ministerstwa Zdrowia w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ (wraz z załącznikami) oraz opublikowanych rozporządzeń [18, 28, 38, 39, 40, 41, 42].

Metodyka

Inwazyjna aspergiloza

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro*®. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-efektywność, z uwagi na różnice w skuteczności porównywanych terapii. Porównywano worykonazol (*i.v.*, *p.o.*) z amfoterycyną B. Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w 12-tygodniowym oraz dożywotnim horyzoncie czasowym. Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (leczenie przeciwgrzybicze jest krótkotrwałe).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LYG (*life-years gained*, zyskane lata życia). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów, ICER. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości, a także analizę scenariuszy skrajnych. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną.

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro*®. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-efektywność, z uwagi na wykazanie wyższości w śmiertelności oraz toksyczności nerek. Porównywano worykonazol (*i.v.*, *p.o.*) z amfoterycyną B/flukonazolem. Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w 14-tygodniowym horyzoncie czasowym. Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (horyzont < 1 roku).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LDG (*life-days gained*, zyskane dni życia). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów, ICER. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną.

Inwazyjna aspergiloza

12 tygodniowy horyzont czasowy

W 12-tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,43 i 0,41 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,02 LYG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia AMFB ([redacted] z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

[redacted]

Dożywotni horyzont czasowy

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,14 i 2,20 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,94 LYG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia AMFB ([redacted]).

[redacted]

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W 14-tygodniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB/FLU uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 75,45 oraz 73,16 zyskanych dni życia, LDG (różnica VOR versus AMFB/FLU wynosi 2,29 LDG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia AMFB/FLU z perspektywy NFZ/wspólnej.

[redacted]

Wyniki

W wyniku leczenia inwazyjnej aspergilozy z udziałem worykonazolu (produktu leczniczego Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w porównaniu do amfoterycyny B uzyskuje się zarówno dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia jak i mniejsze nakłady płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W wyniku leczenia kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii z udziałem worykonazolu (produktu leczniczego Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w porównaniu do amfoterycyny B/flukonazolu uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych dni życia w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym.

[redacted]

Wnioski

3. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Efektywność kosztów i efektów worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) oceniono metodą analizy kosztów-efektywności.

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były:

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy:
 - worykonazol podawany dożylnie (*i.v.*), a następnie doustnie;
 - amfoterycyna podawana dożylnie (*i.v.*) tj. AMFB;
- w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii:
 - worykonazol podawany dożylnie (*i.v.*), a następnie doustnie;
 - amfoterycyna podawana dożylnie (*i.v.*), a następnie flukonazol (AMFB/FLU).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Polpharma Sp. z o.o.*

4. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 roku [3]) oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [33] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 14.1).

4.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dwa modele decyzyjne przygotowane w programie *TreeAge Pro*[®] skonstruowane na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych wykonanych w innych krajach (strategia 1 wg wytycznych AOTMiT [3]) – szczegóły dotyczące analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 10.3. Wybór strategii analitycznej był podyktowany brakiem szczegółowych danych umożliwiających modelowanie przebiegu choroby na podstawie opracowanej *de novo* oceny efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [26] (prawdopodobnie autorzy innych analiz mieli dostęp do protokołów z badań klinicznych).

Podstawowe źródła danych na podstawie, których określono główne założenia oraz parametry analizowanych modeli, stanowiły badania kliniczne oraz inne analizy ekonomiczne (rozdział 10.3).

4.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną worykonazolu podawanego doustnie (*p.o.*, ang. *per oral*) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii [26].

Analiza dotyczy preparatu doustnego zawierającego worykonazol: *Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. (kod EAN 5909991063177).

4.2.1. Populacja (P)

Produkt *Voriconazol Polpharma* należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrazać życiu zakażeniami. Populację docelową stanowią pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziałach 7.3.1.1 oraz 7.3.2.1. Populacja docelowa została zawężona w stosunku do całego wskazania z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [10] tj.

- leczenie inwazyjnej aspergilozy,
- leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,
- leczenie ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*),
- leczenie ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*,

u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat.

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w całej populacji docelowej zgodnej z ChPL, analizę przeprowadzono dla dwóch pierwszych wskazań rejestracyjnych.

4.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest worykonazol (VOR) stosowany doustnie w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku, możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [10].

Zalecana dawka worykonazolu podawanego doustnie to 200 mg dwa razy dziennie [10].

W analizie oceniano następujące schematy leczenia:

- Leczenie inwazyjnej aspergilozy: worykonazol podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w dniu 1. (12 mg/kg), następnie 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie (8 mg/kg) przez co najmniej 7 dni, dalej pacjenci przechodzili na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie [17];
- Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: worykonazol podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy

dziennie w dniu 1. (12 mg/kg), następnie 3 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie (6 mg/kg). Po 3 dniach pacjenci mogli przechodzić na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie [22].

4.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [3].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [33].

Inwazyjna aspergiloza

W opinii ekspertów klinicznych zaangażowanych w niniejszy projekt, standardem leczenia potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jest zastosowanie worykonazolu oraz amfoterycyny B. Amfoterycynę B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci [61]. Najnowsze wytyczne kliniczne ECIL-5 [16] zalecają stosowanie lipidowej postaci amfoterycyny B ze względu na mniejszą nefrotoksyczność, natomiast w opinii ekspertów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce stosowane są zarówno postać konwencjonalna jak i postacie lipidowe.

Konwencjonalna amfoterycyna B była uważana za "złoty standard" leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych przez ponad 40 lat. Ze względu na obserwowaną nefrotoksyczność wytworzono nowe formy lipidowe amfoterycyny B (liposomalna, koloidalna i lipidowa). W randomizowanym badaniu klinicznym Bowden 2002 [8] porównywano lipidową (koloidalną) postać amfoterycyny z konwencjonalną amfoterycyną w leczeniu 174 pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Wykazano porównywalną skuteczność kliniczną pomiędzy analizowanymi preparatami (konwencjonalna AMFB vs koloidalna AMFB) dla następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (52% vs 51%), zgony (36% vs 45%) oraz zgony z powodu zakażenia grzybiczego (32% vs 26%). Przy czym większą nefrotoksyczność wykazano w grupie konwencjonalnej AMFB (49% vs 25%). Zatem można zauważyć, że obie postacie nie różnią się pod względem skuteczności klinicznej, jednak należy monitorować leczenie konwencjonalną AMFB pod

kątem nefrotoksyczności, która może być odwracalna po przerwaniu leczenia, jeśli całkowita dawka w czasie kuracji nie przekroczyła 5,0 mg [24].

Eksperti medyczni wskazują, że najskuteczniejszą terapię w leczeniu inwazyjnej aspergilozy stanowi worykonazol, który w przypadku refundacji, może ograniczyć (częściowo zastąpić) stosowanie amfoterycyny B, której preparat *Fungizone* (amfoterycyna konwencjonalna) sprowadzany był w ramach importu docelowego (w listopadzie 2014 r. został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski), głównie ze względów ekonomicznych, gdyż stanowi najtańszą opcję terapeutyczną.

W praktyce klinicznej wybranych ośrodków w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zdarza się również stosować itrakonazol (szczególnie na oddziałach intensywnej terapii), który w wytycznych klinicznych w postaci roztworu doustnego (nieдоступnego w Polsce) jest wskazany, jako opcja terapeutyczna przeznaczona jedynie do profilaktyki zakażeń grzybiczych. Według ekspertów zaangażowanych w niniejszy projekt ograniczenie itrakonazolu w leczeniu IA stanowi biodostępność. Lek w postaci tabletek ma bardzo słabe i nieprzewidywalne działanie w związku z ograniczeniem osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy krwi.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z opiniami ekspertów medycznych zaangażowanych do konsultacji, w przypadku niepowodzenia/nietolerancji w praktyce klinicznej pacjenci mogą zmienić oceniane interwencje na inne leczenie przeciwgrzybicze.

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Wachlarz terapii lekowych służących do leczenia pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii obejmuje m.in.: kaspofunginę, mikafunginę, anidulafunginę, flukonazol, worykonazol oraz amfoterycynę B. Wymienione leki stanowią opcje terapeutyczne wskazane w wytycznych praktyki klinicznej *ECIL-5* oraz *IDSA*. W zakażeniach *C. krusei* lub *C. glabrata* wskazuje się na stosowanie kaspofunginy, worykonazolu lub postaci lipidowych amfoterycyny B [34]. Wśród terapii o największej skuteczności wymienia się echinokandyny. Eksperti kliniczni wskazują jednak, że leczeniem od dawna najczęściej stosowanym w praktyce jest flukonazol, który stanowi najtańszą opcję terapeutyczną. Leczenie flukonazolem mogłoby zostać ograniczone poprzez wprowadzenie do refundacji worykonazolu.

4.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Inwazyjna aspergiloza

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained, LYG*), a wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*).

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły zyskane dni życia (ang. *Life Days Gained, LDG*), a wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*).

Zyskane lata życia (zyskane dni życia) są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku braku możliwości wyznaczenia lat życia (dni życia) skorygowanych o jakość.

4.3. Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

4.4. Horyzont czasowy

Inwazyjna aspergiloza

W analizie przyjęto 12 tygodniowy oraz dożywotni horyzont czasowy (1-tygodniowe cykle Markowa symulujące dożywotni horyzont czasowy).

Przyjęcie dożywotniego horyzontu w przypadku aspergilozy jest uzasadnione ze względu na fakt, iż dostępne publikacje wskazują, iż całkowity proces leczenia może trwać do końca życia [21].

W przypadku analizy koszty-efektywność wybrany horyzont czasowy umożliwia odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych terapii. Autorzy innych analiz ekonomicznych, z PICO zbliżonym do niniejszej oceny ekonomicznej (m.in. *Jansen 2005* [19], *Jansen 2006* [20], patrz rozdział 10.3) również analizowali taki horyzont czasowy.

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

W analizie przyjęto 14 tygodniowy horyzont czasowy (98 dni lub czas do zgonu, jeśli nastąpi przed dniem 98). Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Biorąc pod uwagę zalecenia z ChPL dotyczące czasu trwania leczenia worykonazolem (czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, długotrwałe leczenie, przekraczające 6 miesięcy, wymaga przeprowadzenia szczegółowej oceny korzyści i ryzyka) uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego nie prowadziłoby do zmiany wyników w zakresie procentowej różnicy kosztów. W odnalezionej analizie ekonomicznej również przeprowadzono modelowanie przebiegu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii w krótkim horyzoncie czasowym (patrz rozdział 10.3).

4.5. Dyskontowanie

Inwazyjna aspergiloza

Biorąc pod uwagę czas trwania terapii przeciwgrzybiczej (leczenie krótkotrwałe, nieprzekraczające 6 miesięcy) w analizie podstawowej nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [3] pomimo przyjęcia dożywnotnego horyzontu czasowego.

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku (98 dni), dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [3].

4.6. Próg opłacalności [2]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [36] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 (M.P. Poz. 1043), zgodnie z którym szacunek wartości produktu

krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Tym samym kwota 119 577 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust.2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy załączone do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [33]).

5. Ocena wyników zdrowotnych

Inwazyjna aspergiloza

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LYG.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników zdrowotnych zaczerpniętych z odnalezionych w drodze przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych *Wenzel 2005* [37], *Jansen 2005* [19], *Jansen 2006* [20] (patrz rozdział 10.3) bazujących na wynikach badania GCA [17] oraz z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez NUEVO HTA [26], na podstawie którego, porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo worykonazolu podawanego doustnie w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LDG.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników zdrowotnych zaczerpniętych z odnalezionej w drodze przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Rotstein 2008* [31] (patrz rozdział 10.3) bazującej na wynikach badania GCS [22] oraz z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez NUEVO HTA [26], na podstawie którego, porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo worykonazolu podawanego doustnie w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.

5.1. Efektywność kliniczna

5.1.1. Inwazyjna aspergiloza

W 2008 roku powstały wytyczne EORTC/MSG, w których zaproponowano nową klasyfikację aspergilozy. Ponieważ badanie *Herbrecht 2002*, było oparte na klasyfikacji aspergilozy zaproponowanej przez badaczy GCA, autorzy badania postanowili uzupełnić analizę skuteczności klinicznej (wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia, pozytywna i negatywna odpowiedź na leczenie) dla worykonazolu wg nowej klasyfikacji definicji aspergilozy przygotowanej przez EORTC/MSG 2008 (*Herbrecht 2015*). Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż worykonazol jest istotnie skuteczniejszy w porównaniu z amfoterycyną B (niezależnie od zastosowanej definicji inwazyjnej aspergilozy (definicja wg autorów badania GCA oraz wg wytycznych EORTC/MSG 2008) [26].

- Worykonazol wykazał korzystny wpływ na zwiększenie szansy przeżycia. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 3-miesięczny okres badania w grupie VOR był znacząco większy (70,8%/73,7%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB (57,9%/59,1%) odpowiednio: wg definicji autorów badania GCA/wg definicji EORTC/MSG 2008. Obliczony hazard względny jest istotny na korzyść interwencji badanej: HR= 0,59 (95%CI: 0,40; 0,88)/HR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,82).
- Dla pierwszorzędnego punktu końcowego: pozytywna odpowiedź na leczenie (definicja autorów badania GCA) wykazano zarówno hipotezę: „non-inferiority” jak i „superiority”. Obliczona korzyść względna wynosi RB= 1,67 (95% CI: 1,25; 2,24). Mając na uwadze wielkość wartości *margin* (20% różnica) wyznaczoną dla badania, a wskazującą na minimalną różnicę między porównywanymi interwencjami, która jest istotna klinicznie, można również wnioskować, iż worykonazol jest nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż schematy terapeutyczne z wykorzystaniem amfoterycyny B w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również obliczony dla analizowanego punktu końcowego parametr NNT: 5 (95% CI: 3; 10). Zbliżony wyniki uzyskano również dla pozytywnej odpowiedzi na leczenie wg definicji EORTC/MSG 2008.
- Ponadto, analiza w podgrupach (z uwzględnieniem czynników rokowniczych, ryzyka) wykazała, iż worykonazol jest skuteczniejszy w zakresie uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie niż amfoterycyna B niezależnie od wyjściowej neutropenii i rodzaju choroby podstawowej stanowiącej podłoże zakażenia.
- Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, także znamienne statystycznie wyniki na korzyść worykonazolu dla następujących punktów końcowych: częściowej odpowiedzi na leczenie: RB=2,22 (95% CI: 1,33; 3,40), negatywnej odpowiedzi na leczenie: RR=0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), oraz dla niepowodzenia leczenia: RR=0,65 (95% CI: 0,51; 0,84).
- Porównywalne wyniki pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VOR vs AMFB) uzyskano dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

5.1.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

- Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż VOR jest skuteczniejszy w porównaniu z AMFB/FLU w przypadku wskaźnika sukcesu leczenia dla szczepu *Candida tropicalis* (p=0,0032).
- Zgony w kandydemii jak i aspergiliozie stanowią istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą. Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór

liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

- Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia był wysoki i wynosił ok. 40% w obu analizowanych grupach terapeutycznych.
- Ponadto, wykazano porównywalną skuteczność dla pozostałych ocenianych punktów końcowych: wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych, wskaźnik niepowodzenia leczenia oraz niepowodzenie leczenia.

5.2. Bezpieczeństwo

5.2.1. Inwazyjna aspergiloza

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12 tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do amfoterycyny B. Ciężkie działania niepożądane ogółem, niewydolność nerek, układowe działania niepożądane, duszności, hipokaliemia i gorączka/dreszcze znacznie częściej występowały w grupie amfoterycyny B niż worykonazolu. Obliczone ryzyka względne oraz ilorazy szans *Peto* wynosiły odpowiednio: RR=0,55 (95% CI: 0,36; 0,85); RR=0,10 (95% CI: 0,02; 0,42); OR= 0,21 (95% CI: 0,05; 0,84), OR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,91) i OR=0,13 (95% CI: 0,03; 0,63) i 0,12 (95% CI: 0,05; 0,28).

Najczęstsze działania niepożądane odnotowywane w grupie worykonazolu to: przemijające zaburzenia widzenia, zaburzenia ze strony wątroby i alergiczne reakcje skórne. Zaburzenia widzenia i reakcje skórne, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB: RR=10,37 (95% CI: 5,17; 20,79) i RR=2,54 (95% CI: 1,02; 6,36). Przy czym należy zaznaczyć, iż zaburzenia widzenia miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

5.2.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12 tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do schematu leczenia: AMFB/FLU.

Zarówno ciężkie działania niepożądane jak i działania niepożądane ogółem występowały znacząco częściej w grupie AMFB/FLU niż w grupie VOR. Obliczone ryzyko względne dla ciężkich działań niepożądanych wynosi: $RR=0,81$ (95% CI: 0,67; 0,99), a w przypadku działań niepożądanych ogółem: (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń; $p=0,03$).

Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze również znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Obliczone ryzyka względne wyniosły odpowiednio: $RR=0,38$ (95% CI: 0,23; 0,64) i $RR=0,39$ (95% CI: 0,16; 0,95).

W grupie worykonazolu najczęściej obserwowano zaburzenia ze strony wątroby i sepsy. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała jednak znamienności statystycznej wyników, względem wartości odnotowywanych w grupie komparatora.

Zaburzenia widzenia, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

5.3. Jakość życia

5.3.1. Inwazyjna aspergiloza

W badaniu GCA [17] pacjentów nie poddano ocenie pod kątem wpływu analizowanych interwencji na jakość życia. Ponieważ inwazyjna aspergiloza dotyka osób z obniżoną odpornością w różnych jednostkach chorobowych (pacjenci z różnymi chorobami zostali włączeni do badania klinicznego) ciężko jest jednoznacznie stwierdzić, jaki miałyby ona wpływ na jakość życia chorych bez uwzględnienia jakości życia związanej z chorobą podstawową. A w każdej jednostce chorobowej mamy odmienną jakość życia.

5.3.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

W badaniu GCS [22] również nie dokonano oceny stanu zdrowia w analizowanych podgrupach terapeutycznych. Zgodnie z dostępnymi danymi epidemiologicznymi oraz charakterystyką pacjentów włączonych do badania GCS, kandydemia występuje najczęściej u pacjentów poddanych procedurom chirurgicznym (z różnych przyczyn) lub hospitalizowanych na oddziałach

intensywnej terapii, co oznacza, iż dotyczy zróżnicowanej grupy pacjentów pod kątem podstawowej jednostki chorobowej, a zatem z odmiennymi wartościami wyjściowymi, związanymi z jakością życia. Podobnie jak w aspergilozie inwazyjnej trudno jest zbadać jakość życia pacjentów dotkniętych kandydemią bez uwzględnienia jakości życia związanej z chorobą podstawową.

5.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMIT [3] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

Inwazyjna aspergiloza

Wybór techniki koszty-efektywność (ang. *Cost-effectiveness analysis*, CEA), wynika z faktu, iż w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność worykonazolu podawanego doustnie GCA [17], zaobserwowano istotne statystycznie oraz klinicznie różnice w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz długości przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. W odnalezionych analizach, których PICO jest zbieżne z niniejszą oceną, zastosowaną techniką analityczną była również CEA [4, 14, 15, 19, 20, 19, 32, 37].

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LYG. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów, ICER.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

Odniesienie do art.13 Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych

efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. W przypadku analizowanego leku w leczeniu inwazyjnej aspergilozy nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36].

Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Z uwagi na zaobserwowane różnice w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii (m.in. w przeżyciu oraz wystąpieniu zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami) zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-efektywność (CEA). W odnalezionej analizie *Rotstein 2008* [31] zastosowaną techniką analityczną była również CEA.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach LDG. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów, ICER.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

Odniesienie do art.13 Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii istnieją 2 główne przesłanki, wskazujące na brak zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

W badaniu GCS liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 14-tygodniowy okres badania w grupie VOR były większe 154 (62,1%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB/FLU 67 (54,9%). Obliczony hazard względny oraz ryzyko względne nie wykazują znamienności statystycznej. Zgony w kandydemii jak i aspergilozie stanowią jednak istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą.

Jak wskazują dane literatury medycznej, zakażenia grzybicze charakteryzują się wysoką śmiertelnością sięgająca 70%. Około 75% grzybic potwierdzonych autopsyjnie nie jest wykazane za życia pacjenta [9].

Wysokie wskaźniki zgonów są obserwowane szczególnie u osób po transplantacjach (szpiku lub innych narządów) w 1. roku po zabiegu, u których infekcja grzybicza może dotyczyć 55%-84% przypadków, a śmiertelność występuje u 60%-90% chorych zakażonych. [43]

Zakażenia szpitalne u pacjentów dorosłych na oddziałach intensywnej terapii cechują się 20-70% śmiertelnością w przypadku zakażenia w obrębie płuc oraz 40-60% w zakażeniach krwi. [29]

Odsetek zgonów w przypadku inwazyjnej postaci kandydemii sięga 39%, a w kandydemii rozsianej 40-80%. Pośród pacjentów poddanych chemioterapii, u których wystąpiło zakażenie *Aspergillus* odsetek zgonów dotyczy 49,3% chorych, natomiast w przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych dochodzi do 86,7%. W przypadku zakażeń *Candida* znacząco wysoki wskaźnik niepowodzenia leczenia, kończący się śmiercią pacjenta, ma związek z bardzo częstym występowaniem fałszywie ujemnych wyników posiewów w początkowej fazie choroby oraz mało specyficznymi objawami zakażenia (m.in. sepsa). Złe rokowanie wynika również ze zbyt późnego wdrożenia właściwie dopasowanego leczenia. [9]

Mając, zatem na uwadze tak wysoką śmiertelność, obserwowaną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią, punkty końcowe związane z przeżyciem należy uznać za kluczowe w ocenie skuteczności leków przeciwgrzybiczych.

Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie, od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Ponadto należy zwrócić uwagę na znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa worykonazolu w stosunku do schematu AMFB/FLU. Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały znacznie częściej w grupie AMFB/FLU (57%) niż w grupie VOR (46%). Odnotowano znacznie więcej działań niepożądanych ogółem (zdarzeń) w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń; $p=0,03$). Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Częstość zaburzeń ze strony nerek była znacząco

wyższa (RR: 0,38 (95% CI: 0,23; 0,64)) w grupie AMFB/FLU niż VOR, chociaż AMFB była podawana przez krótki okres (mediana: 4 dni).

Podsumowując, istnieją badania randomizowane, dowodzące wyższości worykonazolu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a zatem nie ma zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

6. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- koszty worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*);
- koszty pozostałych leków przeciwgrzybiczych;
- koszty hospitalizacji pacjenta;
- koszty wizyt ambulatoryjnych, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na znaczne zróżnicowanie pacjentów pod kątem jednostki chorobowej, u których może wystąpić zakażenie grzybicze (zarówno w przypadku inwazyjnej aspergilozy jak i kandydemii) w analizie nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem choroby podstawowej.

Do wyceny jednostkowej zużytych zasobów: leków oraz świadczeń medycznych, wykorzystano obowiązujące zasady rozliczania i finansowania świadczeń, publikowane na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących w 2015 roku:

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z późniejszymi zmianami [36].
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [28].
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [33].

- Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [41] wraz z załącznikami [38].
- Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [42] wraz z załącznikami [39, 40].

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Zużycie zasobów dla analizowanych terapii (m.in. dawkowanie, długość terapii, leki stosowane w przypadku zmiany terapii na II rzut) opracowano z wykorzystaniem badań klinicznych [17, 22] oraz odnalezionych analiz ekonomicznych dla innych krajów [19, 20, 31, 32], które były następnie weryfikowane pod kątem praktyki klinicznej przez polskich ekspertów medycznych. Taka metodologia pozyskiwania danych dotyczących zużycia zasobów pozwala na wiarygodne, aktualne oszacowanie kosztów związanych z leczeniem przeciwgrzybiczym w Polsce w analizowanych jednostkach chorobowych. Weryfikację wykorzystanych danych przeprowadzili 3 eksperci medyczni ([REDACTED]), w drodze konsultacji mailowych.

6.1. Koszty worykonazolu

Worykonazol postać *i.v.*

Worykonazol postać dożylna aktualnie może być finansowany jedynie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów [1]. Koszty stosowania worykonazolu *i.v.* będą się zawierać w kosztach związanych z hospitalizacją pacjentów (rozdział 6.3).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie worykonazolu *i.v.* w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii oraz długość leczenia postacią *i.v.*

Tabela 1 Dawkowanie oraz długość leczenia worykonazolem *i.v.*

Wskazanie	Zalecane dawkowanie	Długość leczenia postacią <i>i.v.</i>	Tryb leczenia	Źródła danych
Inwazyjna aspergiloza	12 mg/kg w dniu 1, następnie 8 mg/kg	14 dni	Leczenie szpitalne	[17, 19, 20, 32, opinia ekspertów]
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	12 mg/kg w dniu 1, następnie 6 mg/kg	14 dni	Leczenie szpitalne	[22, 31, opinia ekspertów]

W modelu dla inwazyjnej aspergilozy rozważono wystąpienie wczesnej ciężkiej toksyczności (po 3 dniach stosowania worykonazolu *i.v.* dokonywano zmiany terapii tzw. „switch” na inne licencjonowane środki przeciwgrzybicze, które także są podawane pacjentom w trakcie hospitalizacji). Założono, że zmiana terapii z powodu innych przyczyn (braku odpowiedzi, wystąpienia toksyczności, lub innych) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy następuje po 26 dniach od rozpoczęcia terapii [19, 20]. A zatem pacjenci przyjmą pełny kurs leczenia worykonazolem dożylnym.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych czas leczenia kandydemii to minimum 14 dni. Po tym czasie (tj. 14 dni stosowania worykonazolu *i.v.*) następuje zmiana terapii na worykonazol doustny lub inne leki przeciwgrzybicze.

Worykonazol postać *p.o.*

Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [36], realistyczny okres rozpoczęcia finansowania terapii worykonazolem *p.o.* w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego wyznaczono na lipiec 2015 r. Cenę hurtową preparatu *Voriconazol Polpharma®* obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Polpharma Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [27] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [36].

Tabela 2 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu *Voriconazol Polpharma®*

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Źródła danych
<i>Voriconazol Polpharma®</i> ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[firma Zlecająca, 27, 36]

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Voriconazol Polpharma®* uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [36] przy założeniu, że preparat *Voriconazol Polpharma®* stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - worykonazol. Na podstawie Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków [36] przyjęto, że analizowany lek będzie wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

W analizie wrażliwości rozważano koszty worykonazolu *p.o.* skalkulowane w przypadku, gdy lek będzie finansowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii - Katalog leków refundowanych stosowanych w ramach

wspomagającego leczenia chorych na nowotwory (bezpłatnie dla pacjenta), szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 9.1.

Tabela 3 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Voriconazol Polpharma®*

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Voriconazol Polpharma®</i> ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*Cena detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 65)

Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku, możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [10]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [10, 17, 22] pacjenci rozpoczynający terapię stosują worykonazol dożylnie, a następnie przechodzą na postać doustną. Zalecana dawka worykonazolu podawanego doustnie to 200 mg dwa razy dziennie zarówno w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jak i kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Zalecana dawka odpowiada definiowanej dawce dobowej dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka (DDD, ang. *defined daily dose*) wg danych WHO [5].

Tabela 4 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)
Koszt za opakowanie 200 mg; 20 tabl. [PLN]	██████████	██████████
Zalecane dawkowanie (DDD)	400 mg doustnie	400 mg doustnie
Koszt jednostkowy worykonazolu p.o. [PLN/DDD]	██████████	██████████

W tabeli poniżej przedstawiono ogólne informacje dotyczące długości terapii worykonazolem p.o. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii zebrane na podstawie opinii ekspertów medycznych.

Tabela 5 Ogólne informacje dotyczące długości leczenia worykonazolem p.o.

Wskazanie	Długość leczenia postacią p.o.	Tryb leczenia	Źródła danych
Inwazyjna aspergiloza	Średnio 5 tygodni (4-6 tygodni)	Leczenie ambulatoryjne	[opinia ekspertów]
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1-9 dni w zależności od przyczyn przerwania leczenia	Leczenie ambulatoryjne	[22, opinia ekspertów]

W poniższych akapitach przedstawiono szczegółowo dane dotyczące długości leczenia worykonazolem *i.v.* oraz *p.o.* wykorzystane w modelu dla rozważanych jednostek chorobowych opracowane na podstawie opinii ekspertów medycznych oraz odnalezionych analiz ekonomicznych [19, 20, 31, 32].

Inwazyjna aspergiloza

Pacjenci w grupie „no switch” stosują worykonazol *p.o.* przez 50 dni, a w przypadku wystąpienia toksyczności lub z innych powodów przez 12 dni (tj. po 26 dniach następuje zmiana terapii na inną, a worykonazol *i.v.* podaje się przez 14 dni).

Tabela 6 Długość leczenia worykonazolem *i.v.* oraz *p.o.* w leczeniu inwazyjnej aspergilozy - zestawienie

Parametr	Worykonazol	
	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>
Dawkowanie leków	12 mg/kg w dniu 1. następnie 8 mg/kg	400 mg
Średni czas trwania terapii początkowej (dni)		
W przypadku braku zmiany terapii („no switch”)	14	50
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn	14	12

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Pacjenci stosują worykonazol *p.o.* średnio przez 9 dni, a w przypadku wystąpienia toksyczności przez 7 dni. Założono, że przerwanie leczenia początkowego z powodu wystąpienia toksyczności następuje po 8 dniach leczenia worykonazolem (7 dni *i.v.*, 1 dzień *p.o.*), natomiast przerwanie z powodu innych przyczyn lub braku skuteczności leczenia – po 16 dniach (12 dni *i.v.*, 4 dni *p.o.*).

Tabela 7 Długość leczenia worykonazolem *i.v.* oraz *p.o.* w leczeniu kandydemii - zestawienie

Parametr	Worykonazol	
	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>
Dawkowanie leków	12 mg/kg w dniu 1. następnie 6 mg/kg	400 mg
Średni czas trwania terapii początkowej (dni)		
Leczenie początkowe zakończone	-	-
gdy wystąpiła toksyczność	14	7
brak toksyczności	14	9
Leczenie początkowe przerwane	-	-
z powodu toksyczności	7	1
z powodu braku skuteczności lub innych	12	4
Zgon podczas leczenia aktywnego	8	1

6.2. Koszty pozostałych leków przeciwgrzybiczych

Amfoterycyna B

Amfoterycyna B należy do grupy antybiotyków polienowych stosowanych zarówno w profilaktyce jak i leczeniu grzybic układowych. W tabeli poniżej przedstawiono preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce [7].

Tabela 8 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce

Substancja czynna	Nazwa leku	Postać, dawka, opakowanie	Źródła danych
Amfoterycyna B liposomalna	<i>AmBisome</i> [®]	proszek do przygotowania roztworu do infuzji; 0,05 g; 1 fiol. oraz 10 fiol.	[7]
Amfoterycyna B siarczan cholesterylu	<i>Amphocil</i> [®]	proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,05 g; 1 fiol. oraz 10 fiol. proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,1 g; 1 fiol. oraz 10 fiol. a 50ml	
Amfoterycyna B kompleks lipidowy	<i>Abelcet</i> [®]	koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji; 5 mg/ml; 10 fiol. a 20ml	
Amfoterycyna B konwencjonalna	<i>Fungizone</i> [®]	proszek do sporządzania roztworu infuzyjnego; 0,05 g; 1 fiol. a 0,05g	

* brak aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu *Amphocil* (prawdopodobnie został wycofany z obrotu); <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> **lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2014 r.

Do listopada 2014 r. konwencjonalna amfoterycyna B (*Fungizone*[®]) nie była w Polsce zarejestrowana (wg informacji uzyskanych od ekspertów medycznych była jednak stosowana ze względów ekonomicznych w leczeniu aspergilozy, sprowadzana w ramach tzw. importu docelowego). Amfoterycyna B jest

w Polsce finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta (rozdział 6.3).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie amfoterycyny B stosowanej w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii (I rzut leczenia) wraz z długością leczenia.

Tabela 9 Dawkowanie oraz długość leczenia amfoterycyną B

Wskazanie	Zalecane dawkowanie	Długość leczenia	Tryb leczenia	Źródła danych
Inwazyjna aspergiloza	1 mg/kg	21 dni	Leczenie szpitalne	[17, 19, 20, 32, opinia ekspertów]
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1-3 mg/kg	7 dni	Leczenie szpitalne	[22, 31, opinia ekspertów]

Itrakonazol

W badaniu GCA [17] pacjenci stosowali również leczenie przeciwgrzybicze z zastosowaniem itrakonazolu. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych ograniczeniem w stosowaniu itrakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jest jego biodostępność. Wytyczne wskazują na leczenie itrakonazolem w postaci roztworu doustnego, który jest w Polsce niedostępny [7]. Podkreśla się również, że wchłanianie itrakonazolu w postaci tabletek jest bardzo słabe i w związku z tym nie można uzyskać terapeutycznego stężenia w surowicy. Z tego względu nie stosuje się itrakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy w Polsce.

Flukonazol *i.v.* oraz *p.o.*

Flukonazol to syntetyczny lek przeciwgrzybiczy z grupy leków azolowych, pochodna triazolu. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, flukonazol ma zastosowanie w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Flukonazol w postaci dożyłnej (*i.v.*) jest w Polsce finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta (rozdział 6.3). Natomiast postać doustna flukonazolu jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej odpowiednio 110.1 „Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne” [28]. Szczegółową charakterystykę preparatów zawierających flukonazol w formie doustnej zamieszczono w załączniku 14.1 (Tabela 59). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt za opakowania zawierające tabletki lub kapsułki w dawce 200 mg z perspektywy pacjenta (wg WHO DDD

dla flukonazolu *p.o.* wynosi 200 mg [5]), biorąc pod uwagę preferencje pacjentów oraz wydawanie w aptekach leków generycznych najtańszych dla pacjenta.

Tabela 10 Koszty jednostkowe flukonazolu *p.o.*

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa, dawka, postać, opakowanie	Droga podania	Koszt Jednostkowy [PLN/DDD=200 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Flukonazol/ <i>Fluconazole Polfarmex</i> ®, tabl., 200 mg, 14 szt. (2 blist.po 7)	doustna	2,97	5,94	[28]

Zgodnie z dawkowaniem na podstawie badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej (*Kullberg 2005 [22]*) pacjenci po leczeniu amfoterycyną B stosują flukonazol dożylnie lub doustnie w dawce 400 mg na dobę. Zgodnie z praktyką kliniczną leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii w Polsce przyjęto

, że pacjenci rozpoczynają terapię flukonazolem dożylnie (leczenie szpitalne), a następnie przechodzą na postać doustną (leczenie ambulatoryjne).

Tabela 11 Kalkulacja kosztów flukonazolu *p.o.*

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/400 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Flukonazol <i>p.o.</i>	400 mg/dobę	5,94	11,88	[22, 28]

W tabeli poniżej przedstawiono długość terapii flukonazolem (*i.v.* oraz *p.o.*) w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Poniższe informacje opracowano w oparciu o analizę ekonomiczną *Rotstein 2008 [31]*, a następnie eksperci medyczni zweryfikowali je pod kątem praktyki klinicznej w Polsce i potwierdzili poniższe założenia.

Tabela 12 Długość leczenia flukonazolem *i.v.* oraz *p.o.*

Parametr	Flukonazol	
	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>
Dawkowanie leków	400 mg	400 mg
Średni czas trwania terapii początkowej (dni)		
Leczenie początkowe zakończone:		
gdy wystąpiła toksyczność	7	7
brak toksyczności	7	7

Parametr	Flukonazol	
	i.v.	p.o.
Leczenie początkowe przerwane	-	-
z powodu toksyczności	1	1
z powodu braku skuteczności lub innych	5	3
Zgon podczas leczenia aktywnego	4	1

Pozostałe leki stosowane w II rzucie leczenia

W przypadku wystąpienia toksyczności, braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub z powodu innych przyczyn pacjenci zmieniają terapie przeciwgrzybiczą (tzw. „switch”). Wszystkie leki stosowane w przypadku zmiany terapii są podawane w szpitalu w ramach grupy JGP (a zatem koszty tych leków przeciwgrzybiczych zawierają się w koszcie hospitalizacji pacjentów – rozdział 6.3).

W tabelach poniżej przedstawiono leki stosowane w przypadku zmiany terapii (tj. w II rzucie leczenia) inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii wraz z długością terapii oraz dawkowaniem. Poniższe informacje zostały zweryfikowane przez ekspertów medycznym pod kątem praktyki medycznej leczenia przeciwgrzybiczego w Polsce.

Tabela 13 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii inwazyjnej aspergilozy wraz z długością leczenia i dawkowaniem

Zmiana leku I rzutu na inny (II rzut leczenia)	Worykonazol	AMFB	Dawka/dobę	Czas trwania leczenia	Tryb leczenia
Z powodu wczesnej toksyczności, braku odpowiedzi na leczenie, z innych powodów					
Amfoterycyna B (Abelcet®)	80%	0%	3 mg/kg	21	Leczenie szpitalne
Kaspofungin	20%	100%	70 mg/kg	1	Leczenie szpitalne
			50 mg/kg	20	
Z powodu ciężkiej toksyczności nerek					
Amfoterycyna B (Abelcet®)	5%	0%	3 mg/kg	21	Leczenie szpitalne
Kaspofungin	95%	100%	70 mg/kg	1	Leczenie szpitalne
			50 mg/kg	20	
Z powodu hepatotoksyczności					
Amfoterycyna B (Abelcet®)	95%	0%	3 mg/kg	21	Leczenie szpitalne
Kaspofungin	5%	100%	70 mg/kg	1	Leczenie szpitalne
			50 mg/kg	20	

Tabela 14 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii kandydemii bez towarzyszącej neutropenii wraz z długością leczenia i dawkowaniem

Zmiana leku i rzutu na inny (II rzut leczenia)	Worykonazol	AMFB/FLU	Dawka/dobę	Czas trwania leczenia	Tryb leczenia
Przerwanie leczenia początkowego z powodu toksyczności					
Amfoterycyna B (AmBisome®)	3%	-	3 mg/kg	9,6	Leczenie szpitalne
Amfoterycyna B (Abelcet®)	3%	-	3 mg/kg	9,6	Leczenie szpitalne
Kaspofungin i.v.	66%	100%	50 mg	9,6	Leczenie szpitalne
Flukonazol i.v.	14%	-	400 mg	9,6	Leczenie szpitalne
Flukonazol p.o.	14%	-	400 mg	9,6	Leczenie szpitalne/ambulatoryjne
Przerwanie leczenia początkowego z powodu braku skuteczności leczenia					
Amfoterycyna B (AmBisome®)	15%	5%	5 mg/kg	14	Leczenie szpitalne
Amfoterycyna B (Abelcet®)	15%	5%	5 mg/kg	14	Leczenie szpitalne
Kaspofungin i.v.	70%	90%	50 mg	14	Leczenie szpitalne

6.3. Koszty hospitalizacji

Zgodnie z praktyką medyczną w Polsce pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wymagają hospitalizacji, w ramach której podawane są pacjentom leki [41]. W zależności od choroby podstawowej pacjenci przebywają na różnych oddziałach szpitalnych. W ramach odpowiedniej grupy, do której są zakwalifikowani pacjenci z chorobą podstawową odbywa się leczenie przeciwgrzybicze inwazyjnej aspergilozy i kandydemii. Z tego względu trudno jest dokładnie oszacować koszt hospitalizacji pacjenta, u którego wystąpiło zakażenie grzybicze. Eksperti medyczni również nie potrafili jednoznacznie wskazać, do jakiej grupy zostanie zakwalifikowany pacjent z inwazyjną aspergilozą i kandydemią.

Inwazyjna aspergiloza

Na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania GCA [17] dotyczącej choroby podstawowej oraz opinii ekspertów medycznych dotyczących dopasowania odpowiednich świadczeń (Jednorodnych Grup Pacjentów, JGP) w ramach, których rozliczana jest hospitalizacja pacjentów oszacowano średni koszt hospitalizacji i średnią długość hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia

warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [38]. Średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych równą 52 PLN, obliczono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dostępnego na stronie internetowej NFZ [18]. W kalkulacji uwzględniono dane pochodzące ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015.

Tabela 15 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – inwazyjna aspergiloza

Choroba podstawowa	Nazwa grupy/kod grupy (JGP)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupa	Źródła danych
Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	S22 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	30	[opinia ekspertów, 18, 38]
	S23 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705	52,00	244 660,00	30	
Autoogiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	S21 Przeszczenie autologicznych komórek krwiotwórczych	1 000	52,00	52 000,00	30	
Ostra białaczka	S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	550	52,00	28 600,00	45	
Inne nowotwory układu krwiotwórczego	S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	190	52,00	9 880,00	16	
Przeszczep narządów litych	G30 Przeszczenie trzustki	1 524	52,00	79 248,00	30	
	L94 Przeszczenie nerki > 17 r.ż.	843	52,00	43 836,00	30	
AIDS	S51 AIDS - leczenie choroby pełnoobjawowej	126	52,00	6 552,00	34	
Pacjenci stosujący wysoką dawkę sterydów	D28 Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	76	52,00	3 952,00	24	

Na podstawie powyższej tabeli skalkulowano średnią długość hospitalizacji finansowaną grupą wynoszącą 30 dni (zakres 24-45 dni). Wykorzystując odsetki pacjentów z wymienionymi powyżej chorobami podstawowymi z badania GCA [17] (szczegóły zamieszczono w załączniku 14.1, Tabela 60)

skalkulowano uśredniony koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

Tabela 16 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą

Choroba podstawowa	Odsetek pacjentów*	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt [PLN]	Średni koszt [PLN]	Źródła danych
Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	24,19%	122 356,00	29 595,13	12 357,10	[Tabela 15, 17]
		244 660,00	59 177,69		
Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	4,33%	52 000,00	2 252,71		
Ostra białaczka	42,60%	28 600,00	12 183,39		
Inne nowotwory układu krwiotwórczego	12,64%	9 880,00	1 248,38		
Przeszczep narządów litych	5,05%	79 248,00	4 005,31		
		43 836,00	2 215,54		
AIDS	4,69%	6 552,00	307,49		
Pacjenci stosujący wysokie dawki sterydów	5,78%	3 952,00	228,27		

*szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku 14.2, Tabela 60

Skalkulowany uśredniony koszt hospitalizacji pacjenta z inwazyjną aspergilozą wynosi 12 357,10 PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono średnią długość hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą w trakcie 12 tygodniowego horyzontu czasowego (wartości zaczerpnięte z analizy ekonomicznej Jansen 2006 [20] zostały poddane weryfikacji przez ekspertów medycznych) wraz z liczbą świadczeń odpowiadających przypisanej długości hospitalizacji (liczba dni finansowanych grupą – 30).

Tabela 17 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą w trakcie 12-tygodniowego horyzontu czasowego

Parametr	Worykonazol		AMFB	
	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń
W przypadku braku zmiany terapii („no-switch”)	28	1	21+7*	1

Parametr	Worykonazol		AMFB	
	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn	42	2	42	2

* Pacjenci po 21-dniowej terapii AMFB otrzymują tzw. terapię „step-down”

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W badaniu GCS [22] oceniającym worykonazol w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii autorzy nie podali szczegółowo charakterystyki pacjentów pod kątem choroby podstawowej. Zamieszczono jedynie ogólną informację na temat rodzaju przeprowadzonej lub nie procedury chirurgicznej (tj. zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej, zabieg operacyjny w innym miejscu niż jama brzuszna, nie chirurgiczne). Na tej podstawie nie jest możliwe dopasowanie odpowiedniej grupy JGP w celu obliczenia kosztów hospitalizacji.

Z tego względu przeprowadzono wyszukiwanie publikacji, w których podane zostałyby informacje dotyczące chorób podstawowych pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, które umożliwiłyby skalkulowanie kosztów hospitalizacji pacjentów z kandydemią. W oparciu o wytyczne *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) dotyczące leczenia kandydemii, u pacjentów dorosłych bez towarzyszącej neutropenii zidentyfikowano badanie randomizowane *Rex 2003* [30] oceniające flukonazol w leczeniu analizowanej jednostki chorobowej tj. kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. W badaniu tym zostały podane informacje dotyczące chorób podstawowych (szczegóły zamieszczono w załączniku 14.2, Tabela 61), które zostały wykorzystane do oszacowania średniego kosztu hospitalizacji związanej z leczeniem kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Analogicznie jak dla inwazyjnej aspergilozy dopasowano odpowiednie grupy JGP w ramach, których rozliczana jest hospitalizacja pacjentów oraz średnią długość hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 18 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Choroba podstawowa	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupa	Źródła danych
Przeszczep narządów	G30 Przeszczepienie trzustki	1 524	52,00	79 248,00	30	[opinia ekspertów, 18, 38]
	G94 Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	843	52,00	43 836,00	30	

Choroba podstawowa	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Źródła danych
Nowotwory*	D28 Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	76	52,00	3 952,00	24	
	G28 Nowotwory dróg żółciowych	70	52,00	3 640,00	26	
Pacjenci poddani długoterminowo dializom	Q52 Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	48	52,00	2 496,00	bd	
HIV	S51 AIDS - leczenie choroby pełnoobjawowej	126	52,00	6 552,00	34	
Cukrzyca	K35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	44	52,00	2 288,00	22	

*w badaniu nie podano informacji dotyczącej rodzaju nowotworów, po uprzedniej konsultacji z ekspertami medycznymi do kalkulacji kosztów wybrano grupę D28 oraz G28; bd - brak danych

Na podstawie powyższej tabeli skalkulowano średnią długość hospitalizacji finansowaną grupą wynoszącą 28 dni (zakres 22-34 dni). Wykorzystując odsetki pacjentów z wymienionymi powyżej chorobami podstawowymi z badania Rex 2003 [30] (szczegóły zamieszczono w załączniku 14.2, Tabela 61) skalkulowano uśredniony koszt hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 19 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii

Choroba podstawowa	Odsetek pacjentów*	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przeszczep narządów	2,25%	79 248,00	1 785,46	753,16	[Tabela 18, 30]
		43 836,00	987,63		
Nowotwory*	18,72%	3 952,00	739,85		
		3 640,00	681,44		
Pacjenci poddani długoterminowo dializom	9,14%	2 496,00	228,06		
HIV	1,79%	6 552,00	117,00		
Cukrzyca	32,02%	2 288,00	732,66		

*szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku 14.2, Tabela 61

Skalkulowany uśredniony koszt hospitalizacji pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynosi 753,16 PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono średnią długość hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w trakcie 14-tygodniowego horyzontu czasowego (wartości zaczerpnięte z analizy ekonomicznej Rotstein 2008 [31] zostały poddane weryfikacji przez ekspertów medycznych) wraz z liczbą świadczeń odpowiadających przypisanej długości hospitalizacji (liczba dni finansowanych grupą ~ 28).

Tabela 20 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w trakcie 14-tygodniowego horyzontu czasowego

Parametr	Worykonazol		AMFB/FLU	
	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń	Całkowita liczba dni hospitalizacji	Liczba świadczeń
Leczenie początkowe zakończone				
gdy wystąpiła toksyczność	42	2	43	2
brak toksyczności	38	2	39	2
Leczenie początkowe przerwane				
z powodu toksyczności	60	3	66	3
z powodu braku skuteczności lub innych	59	3	68	3

6.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Leczenie ambulatoryjne zakażeń grzybiczych zazwyczaj stanowi kontynuację leczenia szpitalnego stosowanego u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami i jest realizowane w oparciu o systematycznie prowadzone monitorowanie stanu pacjenta.

Na podstawie opinii ekspertów medycznych ustalono schemat monitorowania pacjenta z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, u którego zastosowano leczenie przeciwgrzybicze. Wyceny świadczeń ambulatoryjnych dokonano na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [42].

Inwazyjna aspergiloza

Wizyty ambulatoryjne monitorujące przebieg leczenia przeciwgrzybiczego inwazyjnej aspergilozy powinny odbywać się raz na 7-14 dni (średnio co 2 tygodnie). Badania wykonywane w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy to:

- CT wysokiej rozdzielczości,
- test galaktomannanowy,
- morfologia i badania biochemiczne,
- badania radiologiczne.

W przypadku leczenia szpitalnego (worykonazol *i.v.*, amfoterycyna B) wymienione powyżej badania będą rozliczane w ramach hospitalizacji. Po wyjściu ze szpitala pacjenci kontynuują terapię przeciwgrzybiczą w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej. Poradnia, w której odbędą się wizyty zależy od choroby podstawowej pacjenta. Wykorzystując charakterystykę pacjentów pod kątem choroby podstawowej przedstawioną w załączniku (rozdział 14.2, Tabela 60) skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (rozdział 14.3, Tabela 62).

W analizie przyjęto, że wizyta wraz z odpowiednimi badaniami będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu, które zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zostało wycenione na 7 punktów [40].

Tabela 21 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z inwazyjną aspergilozą

Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu 5.30.00.0000012	7	10,13	70,91	[18, 40, 42]

Na podstawie opinii ekspertów medycznych przyjęto, że po wyjściu ze szpitala pacjenci stosujący uprzednio worykonazol lub amfoterycynę odbędą w trakcie 12 tygodniowego okresu odpowiednio 2 i 3 wizyty ambulatoryjne, w ramach, których będzie rozliczone monitorowanie leczenia.

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Wizyty ambulatoryjne monitorujące przebieg leczenia przeciwgrzybiczego powinny odbywać się raz na 7-14 dni (średnio co 2 tygodnie). Badania wykonywane w przypadku leczenia kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii to:

- test mannanowy,
- morfologia i badania biochemiczne.

Analogicznie jak w przypadku aspergilozy w przypadku leczenia szpitalnego (worykonazol *i.v.*, amfoterycyna B, flukonazol *i.v.*) wymienione powyżej badania

będą rozliczane w ramach hospitalizacji. Po wyjściu ze szpitala pacjenci kontynuują terapię przeciwgrzybiczą w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej. Poradnia, w której odbędą się wizyty zależy od choroby podstawowej pacjenta. Wykorzystując charakterystykę pacjentów pod kątem choroby podstawowej przedstawioną w załączniku (rozdział 14.2, Tabela 61) skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (rozdział 14.3, Tabela 63).

W analizie przyjęto, że wizyta wraz z odpowiednimi badaniami będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu, które zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zostało wycenione na 7 punktów [40].

Tabela 22 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii

Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu 5.30.00.0000012	7	9,95	69,65	{18, 40, 42}

Na podstawie opinii ekspertów medycznych przyjęto, że po wyjściu ze szpitala pacjenci, którzy zakończyli leczenie początkowe stosujący uprzednio worykonazol lub amfoterycynę B/flukonazol odbędą w trakcie 14 tygodniowego okresu 4 wizyty ambulatoryjne, natomiast pacjenci, którzy przerwali terapię odbędą 2 wizyty ambulatoryjne, w ramach, których będzie rozliczone monitorowanie leczenia kandydemii.

6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (m.in. toksyczności) następuje redukcja dawki lub zmiana leczenia przeciwgrzybiczego zarówno w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy jak i kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Ponieważ pacjenci w pierwszych tygodniach terapii przebywają w szpitalu, koszty leczenia uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych rozliczane będą w ramach hospitalizacji pacjenta (patrz rozdział 6.3).

7. Modelowanie

7.1. Opis modelu

7.1.1. Inwazyjna aspergiloza

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy skonstruowano model decyzyjny z 12 tygodniowym horyzontem czasowym, a następnie 1-tygodniowe cykle Markowa symulujące dożywny horyzont czasowy. Został on oparty na modelach opisanych w odnalezionych analizach ekonomicznych: *Wenzel 2005* [37], *Jansen 2005* [19], *Jansen 2006* [20] (patrz rozdział 10.3) oraz wynikach badania GCA [17], z których zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Autorzy innych odnalezionych analiz ekonomicznych (m.in. *Rotstein 2004* [32], *Lewis 2005* [23], *Garbino 2006* [14]) również opierali się na wynikach przedstawionych w badaniu GCA (307/602) [17].

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- worykonazol podawany dożylnie (*i.v.*), a następnie doustnie;
- amfoterycyna podawana dożylnie (*i.v.*) tj. AMFB.

Populację wyjściową w modelu stanowili pacjenci z inwazyjną aspergilozą stosujący leki przeciwgrzybicze. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia przeciwgrzybiczego oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach).

12 tygodniowe drzewo decyzyjne

Drzewo decyzyjne (podobnie jak w analizach *Wenzel 2005* [19], *Jansen 2005* [22], *Jansen 2006* [23]) przedstawia ścieżkę leczenia worykonazolem i AMFB obserwowaną w badaniu GCA [17] w trakcie 12-tygodniowego okresu obserwacji. Pacjenci z obniżoną odpornością z inwazyjną aspergilozą rozpoczynający model są początkowo poddani leczeniu albo worykonazolem albo amfoterycyną B. U pacjentów, u których wystąpiła wczesna ciężka toksyczność (w ciągu 3 dni) dokonywano zmiany terapii (tzw. „switch”) na inne licencjonowane środki przeciwgrzybicze (OLAT, ang. *other licensed antifungal agents*). Ten stan w modelu nazwano „early switch”.

Pacjenci, u których nie wystąpiła wczesna ciężka toksyczność („no early switch”) przechodzą do następujących ścieżek w modelu:

- kontynuacja leczenia bez zmiany terapii („no switch”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu braku odpowiedzi na leczenie I rzutu („non response switch”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu wystąpienia toksyczności nerek („renal toxicity switch”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu wystąpienia hepatotoksyczności („hepatotoxicity switch”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu innych przyczyn („other switch”).

Cykle Markowa w horyzoncie dożywotnim

W badaniu GCA [17] efekt leczenia oceniano po 12 tygodniach obserwacji. Jednak, aby oszacować czas przeżycia zarówno dla worykonazolu jak i AMFB w horyzoncie dożywotnim, zdecydowano się ekstrapolować wyniki poza horyzont czasowy badania za pomocą 1-tygodniowych cykli Markowa. Cykle Markowa składały się z następujących stanów zdrowia:

- sukces leczenia („sukces”) – do tego stanu trafiają pacjenci, u których po 12 tygodniach uzyskano odpowiedź na leczenie. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „sukces” i „zgon”.
- niepowodzenie leczenia („porażka”) – w tym stanie znajdują się pacjenci, u których zastosowane leczenie po 12 tygodniach okazało się nieskuteczne. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „porażka”, „sukces” i „zgon”.
- zgon (stan pochłaniający) – pacjenci, którzy zmarli po 12 tygodniach leczenia trafiają do tego stanu.



Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego - inwazyjna aspergiloza

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [33] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla horyzontu dożywotniego oraz 12-tygodniowego (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro* z możliwością wyboru horyzontu czasowego oraz perspektywy).

7.1.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej worykonazolu w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii skonstruowano model decyzyjny z 14 tygodniowym horyzontem czasowym (w takim okresie autorzy badania GCS [22] oceniali śmiertelność u pacjentów z kandydemią). Został on oparty na modelu opisanym w odnalezionej analizie ekonomicznej *Rotstein 2008* [31] (patrz rozdział 10.3) oraz wynikach badania GCS [22], z których zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach).

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- worykonazol podawany dożylnie (*i.v.*), a następnie doustnie;

- amfoterycyna podawana dożylnie (*i.v.*), a następnie flukonazol (AMFB/FLU).

Populację wyjściową w modelu stanowili pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii stosujący leki przeciwgrzybicze. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia przeciwgrzybiczego oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Rozważono następujące ścieżki: zakończenie leczenia początkowego, zmiana leczenia („switch”), toksyczność (tj. nerek, wątroby lub inna), wyleczenie i przeżycie.

Schemat modelu drzewa decyzyjnego przedstawiono na rysunku poniżej.



Diagram 2 Struktura modelu farmakoekonomicznego – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [33] skonstruowany model ekonomiczny umożliwi powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. Przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro* z możliwością wyboru perspektywy analizy.

7.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono główne założenia modeli dla analizowanych wskazań.

7.2.1. Inwazyjna aspergiloza

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model dla inwazyjnej aspergilozy:

- W analizie podstawowej przyjęto 12 tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu GCA) oraz dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy będzie odpowiadał horyzontowi dożywotniemu, ze względu na wysoką śmiertelność obserwowaną w tej grupie pacjentów). Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 1 tygodnia.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu zastosowano korektę do połowy cyklu.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła u nich ciężka toksyczność, mogli doświadczyć tylko jednej zmiany na inne leczenie przeciwgrzybicze. Zmiana leczenia następowała w przeciągu 12 tygodni i leczenie odbywało się w szpitalu (leczenie II rzutu tzw. terapia ratunkowa, założenie potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- Leczenie zakończone sukcesem zdefiniowano, jako całkowite lub częściowe ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych aspergilozy określone w badaniu GCA [17]. Dla cykli Markowa prawdopodobieństwo leczenia zakończonego sukcesem przyjęto, jako stałe w przeciągu tygodnia.
- Pacjentom, u których wystąpił sukces leczenia przypisywano takie samo przeżycie, jakie obserwowano u pacjentów z analogiczną chorobą wyjściową, u których nigdy nie wystąpiła aspergiloza.
- Pełny kurs leczenia początkowego (w tym zużycie zasobów), jaki obserwowano w ciągu 12 tygodni obserwacji w badaniu GCA [17] został przypisany do wszystkich pacjentów, u których nie zmieniono terapii („no-switch”)

niezależnie od efektu leczenia uzyskanego w 12 tygodniu (tzn. „sukces”, „porażka”, „zgon”).

- Pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia („porażka”) w 12 tygodniu, bez zmiany terapii („no-switch”), kontynuują leczenie począwszy od 13 tygodnia (cykle Markowa) aż do zgonu lub uzyskania pozytywnego wyniku leczenia („sukces”).
- Pacjenci, u których wystąpiła zmiana leczenia („switch”) zastosowano skrócony przebieg terapii pierwszego rzutu, a następnie pełny kurs terapii drugiego rzutu niezależnie od wyników leczenia po 12 tygodniach.
- Jedynie pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w 12 tygodniu, którzy zmienili terapię („switch”) kontynuowali leczenie po zmianie począwszy od 13 tygodnia (cykle Markowa) aż do śmierci lub uzyskania pozytywnego wyniku leczenia („sukces”).

7.2.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii:

- W analizie podstawowej przyjęto 14 tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu GCS pod kątem śmiertelności).
- Ścieżki w modelu, efekty kliniczne oraz zużyte zasoby opracowano na podstawie danych zebranych w badaniu GCS porównującym skuteczność i bezpieczeństwo worykonazolu (*i.v.* oraz *p.o.*) ze schematem AMFB *i.v.* następnie flukonazolu w leczeniu pacjentów (≥ 12 roku życia) z kandydemią.
- Wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie początkowe i zmienili lek na inny przeżyli oraz zostali sukcesywnie wyleczeni.
- Wyleczenie zdefiniowano, jako poprawę objawów klinicznych oraz objawów widocznych w badaniu radiologicznym 12 tygodni po rozpoczęciu terapii (główny punkt końcowy w badaniu klinicznym GCS [22]).
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła u nich toksyczność, mogli doświadczyć tylko jednej zmiany na inne leczenie przeciwgrzybicze. Zmiana leczenia następowała w przeciągu 12 tygodni i leczenie odbywało się w szpitalu (leczenie II rzutu tzw. terapia ratunkowa, założenie potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- U pacjentów, u których wystąpiła zmiana leczenia („switch”) zastosowano skrócony przebieg terapii pierwszego rzutu, a następnie pełny kurs terapii drugiego rzutu.

7.3. Parametry i dane wejściowe modelu

7.3.1. Inwazyjna aspergiloza

7.3.1.1. Parametry efektywności klinicznej

Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ≥ 12 roku życia z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą u pacjentów z allogenicznym/autologicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, ostrą białaczką, innymi nowotworami układu krwiotwórczego, przeszczepem narządów litych, AIDS/HIV oraz u pacjentów stosujących wysokie dawki sterydów (są to najczęstsze choroby wyjściowe wśród pacjentów biorących udział w badaniu GCA [17]).

Wiek wyjściowy, płeć oraz waga pacjentów

Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów zaczerpnięto z badania GCA [17].

Tabela 23 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz waga pacjentów

Parametr	VOR	AMFB	Średnia ważona	Źródła danych
Liczba pacjentów	144	133	-	[17]
Średni wiek	48,5	50,5	49,46-49	
Liczba mężczyzn (%)	98 (68,1)	89 (66,9)	-	
Waga pacjentów (kg)	70,4	71,0	70,69-71	

Masa ciała nie stanowi czynnika ryzyka mającego wpływ na skuteczność terapii ani na prawdopodobieństwa przejść w modelu.

7.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Schemat leczenia

Prawdopodobieństwa przejść w przypadku zmiany terapii („switch”) oraz czas do zmiany terapii dla worykonazolu oraz AMFB zaczerpnięto z analiz ekonomicznych, w których wartości pochodziły z wyników badania GCA [17].

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa zdarzeń dla poszczególnych ścieżek w modelu po rozpoczęciu leczenia worykonazolem oraz AMFB.

Ponieważ w publikacji *Herbrecht 2002 (badanie GCA [17])* nie zamieszczono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów, u których nastąpiła zmiana leczenia („switch”) wartości te zaczerpnięto z odnalezionych analiz ekonomicznych (m.in. *Jansen 2005 [19]*, *Rotstein 2005 [32]*, *Wenzel 2005 [37]*, *Jansen 2006 [20]*), w których takie informacje zostały podane (prawdopodobnie autorzy analiz mieli dostęp do protokołów z badania GCA, świadczy o tym informacja zamieszczona w publikacjach o finansowaniu analizy przez producenta leku oryginalnego tj. firmę *Pfizer*).

Tabela 24 Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)

Parametr	VOR		AMFB		Źródła danych
	n	p	n	p	
Liczba pacjentów	144	-	133	-	Analizy ekonomiczne (m.in. <i>Jansen 2005 [19]</i> , <i>Rotstein 2004 [32]</i> , <i>Wenzel 2005 [37]</i> , <i>Jansen 2006 [20]</i>) w oparciu o badanie GCA [17]
„early switch”	4	0,028 (=4/144)	26	0,195 (=26/133)	
„no early switch”	140	0,972 (=140/144)	107	0,805 (=107/133)	
„no switch”	103	0,736 (=103/140)	35	0,327 (=35/107)	
„nonresponse switch”	19	0,136 (=19/140)	20	0,187 (=20/107)	
„renal toxicity switch”	0	0	41	0,383 (=41/107)	
„hepatotoxicity switch”	4	0,029 (=4/140)	3	0,028 (=3/107)	
„other switch”	14	0,100 (=14/140)	8	0,075 (=8/107)	

n – liczba zdarzeń, p - prawdopodobieństwo

W modelu czas do wystąpienia wcześniejszej zmiany terapii z powodu ciężkiej toksyczności określono na poziomie 3 dni dla obydwu porównywanych ramion, natomiast czas do zmiany terapii z powodu innych przyczyn – 26 dni dla worykonazolu oraz 16 dni dla AMFB. Wartości te ustalono na podstawie badania GCA [17].

Tabela 25 Czas do wystąpienia zmiany terapii (inwazyjna aspergiloza)

Parametr	VOR	AMFB	Źródła danych
Czas do wcześniejszej zmiany terapii z powodu ciężkiej toksyczności	3 dni	3 dni	w oparciu o badanie GCA [17]

Parametr	VOR	AMFB	Źródła danych
Czas do zmiany terapii z powodu innych przyczyn	26 dni	16 dni	

Skuteczność

Prawdopodobieństwa przejść do stanów „sukces”, „porażka” oraz „zgon” w 12 tygodniu leczenia dla porównywanych terapii zostały wydedukowane w oparciu o odsetek sukcesów dla specyficznych ścieżek leczenia na podstawie badania GCA [17]. W celu uzyskania informacji dotyczących śmiertelności dla każdej ścieżki leczenia stosunek pomiędzy liczbą pacjentów, którzy zmarli spośród pacjentów leczonych nieskutecznie zarówno dla worykonazolu następnie OLAT jak i AMFB następnie OLAT (odpowiednio 61,8% i 61,5%) został pomnożony przez odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie dla każdej ścieżki leczenia. 12-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść dla stanów „sukces”, „porażka”, „zgon” były prawdopodobieństwami rozpoczynającymi cykle Markowa odzwierciedlającymi długoterminowy okres obserwacji.

Przy założeniu, że czas do osiągnięcia sukcesu oraz śmiertelność mają rozkład wykładniczy ze stałym prawdopodobieństwem „sukcesu” i „zgonu” na tydzień, prawdopodobieństwa przejść do stanów „sukces”, „porażka”, „zgon” począwszy od 13 tygodnia, zostały skalkulowane w oparciu o 12-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść z badania GCA.

Tabela 26 Tygodniowe prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Parametr	Stan	VOR* (CI)	AMFB* (CI)	Źródła danych
„Sukces”	„early switch”	0,056 (0,01; 0,10)	0,040 (0,01; 0,08)	badanie GCA [17], Jansen 2005 [19], Jansen 2006 [20]
	„no switch”	0,069 (0,03; 0,11)	0,019 (0,01; 0,04)	
	„nonresponse switch”	0,025 (0,01; 0,07)	0,018 (0,00; 0,04)	
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,040 (0,00; 0,08)	
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,056 (0,02; 0,10)	0,040 (0,00; 0,08)	
	„other switch”	0,069 (0,03; 0,11)	0,080 (0,04; 0,12)	
„Zgon”	„early switch”	0,025 (0,01; 0,05)	0,039 (0,00; 0,08)	
	„no switch”	0,030 (0,01; 0,05)	0,055 (0,02; 0,10)	
	„nonresponse switch”	0,049 (0,02; 0,09)	0,055 (0,02; 0,10)	
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,038 (0,00; 0,08)	
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,030 (0,01; 0,05)	0,076 (0,04; 0,12)	
	„other switch”	0,026 (0,01; 0,05)	0,022 (0,00; 0,04)	

Parametr	Stan	VOR* (CI)	AMFB* (CI)	Źródła danych
„Porażka” (=kontynuacja leczenia)	„early switch”	0,914 (0,87; 0,99)	0,921 (0,98; 0,96)	
	„no switch”	0,906 (0,87; 0,95)	0,926 (0,89; 0,97)	
	„nonresponse switch”	0,925 (0,89; 0,97)	0,927 (0,89; 0,97)	
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,921 (0,88; 0,96)	
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,914 (0,87; 0,95)	0,884 (0,82; 0,94)	
	„other switch”	0,905 (0,87; 0,95)	0,898 (0,83; 0,96)	

CI – przedział ufności wykorzystany w analizie wrażliwości; *prawdopodobieństwa zostały wyekstrahowane na podstawie 12-tygodniowych prawdopodobieństw w oparciu o badanie GCA zakładając wykładniczy rozkład czasu przeżycia i czasu do osiągnięcia sukcesu

Kolejnym założeniem dotyczącym skuteczności leczenia było przyjęcie takiej samej śmiertelności u pacjentów, u których wystąpił sukces leczenia, jak u pacjentów z tą samą chorobą podstawową, u których nie wystąpiła aspergiloza. Prawdopodobieństwo zgonu skalkulowano w oparciu o średnią ważoną śmiertelność u pacjentów z chorobą podstawową (tj. z allogenicznym/autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, ostrą białaczką oraz innymi nowotworami hematologicznymi) [11]. Na podstawie przeżycia 5-letniego (mediana przeżycia wynosi 3,5 roku) wynoszącego 35% skalkulowano tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 0,0040, przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie wg następującego wzoru:

$$p_{zgonu} = 1 - (e^{\ln(1-(1-p_{przeżycia}))})$$

7.3.1.3. Użyteczności

Biorąc pod uwagę ograniczony okres leczenia oraz ogólnie słabą kondycję zdrowotną chorych z inwazyjną aspergilozą (do infekcji dochodzi najczęściej u pacjentów z obniżoną odpornością w różnych jednostkach chorobowych), w analizie nie uwzględniono jakości życia pacjentów tj. użyteczności stanów zdrowia.

W bazie medycznej CEA Registry [6] nie odnaleziono wartości użyteczności dla pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Autorzy odnalezionych analiz ekonomicznych (Wenzel 2005 [37], Jansen 2005 [19], Jansen 2006 [20] Rotstein 2004 [32], Lewis 2005 [23], Garbino 2006 [14]) również nie oceniali jakości życia pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

7.3.1.4. Parametry kosztowe

Sposób kalkulacji oraz zużyte zasoby wykorzystane w modelu dla inwazyjnej aspergilozy zostały szczegółowo omówione w rozdziale 6. Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie uwzględnionych w modelu parametrów kosztowych (koszty jednostkowe oraz zużyte zasoby wraz ze źródłami danych) związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy.

Tabela 27 Parametry kosztowe – koszty jednostkowe oraz zużycie zasobów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Parametr	Koszty jednostkowe			Zużycie zasobów	
	Persp. NFZ [PLN]	Persp. wspólna [PLN]	Źródła danych	Zużycie zasobów	Źródła danych
Worykonazol					
VOR i.v.	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, 18, 38, 41]	Tabela 1, Tabela 5, Tabela 6	ChPL, badanie GCA [10, 17, 20, opinia ekspertów]
VOR p.o.	■	■	[dane od firmy Zlecającej, 36]		
Pozostałe leki przeciwgrzybicze					
Amfoterycyna B	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, 18, 38, 41]	Tabela 9	[17, 20, opinia ekspertów]
Pozostałe leki stosowane w leczeniu	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, 18, 38, 41]	Tabela 13	[opinia ekspertów, 20]
Leczenie szpitalne (hospitalizacja)					
Koszty hospitalizacji	12 357,10	12 357,10	[Tabela 15, Tabela 16, opinia ekspertów, 17, 18, 38]	Tabela 17	[opinia ekspertów, 19, 20]
Leczenie ambulatoryjne					
Wizyta ambulatoryjna związana z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta	70,91	70,91	[17, 18, 40, 42]	po wyjściu ze szpitala pacjenci stosujący uprzednio worykonazol lub amfoterycynę odbędą w trakcie 12 tygodniowego okresu odpowiednio 2 i 3 wizyty ambulatoryjne	[opinia ekspertów]

Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów kosztowych wprowadzonych do modelu decyzyjnego w 12 tygodniowym horyzoncie czasowym. Wszystkie leki przeciwgrzybicze w postaci dożylniej podawane są w szpitalu, a ich koszt zawiera się w kosztach hospitalizacji pacjenta. Średnia długość hospitalizacji finansowana grupą wynosi 32 dni.

Tabela 28 Parametry kosztowe modelu decyzyjnego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Parametr (ścieżka w modelu)	Worykonazol (i.v. i p.o.)			Amfoterycyna B	
	Liczba dni przyjmowania VOR p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych
W przypadku braku zmiany terapii („no switch“)	50	1	2	1	3
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn	12	2	2	2	3
Wczesna toksyczność („early toxicity“)	-	3	2	3	3

Biorąc pod uwagę praktykę leczenia inwazyjnej aspergilozy w Polsce po 12 tygodniach u pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia („porażka”) będą doliczane jedynie koszty hospitalizacji. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych tacy pacjenci są hospitalizowani. A zatem dla tygodniowych cykli Markowa wprowadzono jedynie koszty hospitalizacji (doliczane średnio co 4-tygodnie).

7.3.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

7.3.2.1. Parametry efektywności klinicznej

Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ≥ 12 roku życia bez towarzyszącej neutropenii, z udokumentowaną kandydemią. Charakterystyka pacjentów w porównywanych grupach była podobna pod względem wieku, płci, stopnia nasilenia choroby oraz interwencji medycznych.

Wiek wyjściowy, płeć oraz waga pacjentów

Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów zaczerpnięto z badania GCS [22].

Tabela 29 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz waga pacjentów

Parametr	VOR	AMFB/FLU	Średnia ważona	Źródła danych
Liczba pacjentów	248	122	-	[22]
Średni wiek	53,6	53,3	53,5-53	

Parametr	VOR	AMFB/FLU	Średnia ważona	Źródła danych
Liczba mężczyzn (%)	145 (58,5%)	71 (58,2%)	-	

W badaniu GCS [22] autorzy nie podali masy ciała pacjentów. Masa ciała nie stanowi czynnika ryzyka mającego wpływ na skuteczność terapii, ani na prawdopodobieństwa przejść w modelu.

7.3.2.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Schemat leczenia

Prawdopodobieństwa przejść w przypadku przerwania i zmiany terapii („switch”), wystąpienia toksyczności oraz czas do zmiany terapii dla worykonazolu oraz AMFB/FLU zaczerpnięto z odnalezionej analizy ekonomicznej [31], w której wartości pochodziły z wyników badania GCS [22].

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa zdarzeń dla poszczególnych ścieżek w modelu po rozpoczęciu leczenia worykonazolem oraz AMFB/FLU. Ponieważ w publikacji *Kullberg 2005* (badanie GCS [22]) nie zamieszczono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów, u których przerwano terapię i nastąpiła zmiana leczenia („switch”) wartości te zaczerpnięto z odnalezionej analizy ekonomicznej *Rotstein 2008* [31], w której takie informacje zostały podane (prawdopodobnie autorzy analizy mieli dostęp do protokołów z badania GCS).

Tabela 30 Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)

Parametr	VOR		AMFB/FLU		Źródła danych
	n	p	n	p	
Liczba pacjentów	248	-	122	-	
Zakończenie leczenia początkowego	145	0,585 (=145/248)	79	0,648 (=79/122)	Analiza ekonomiczna <i>Rotstein 2008</i> [31] w oparciu o badanie GCS [22]
Toksyczność	61	0,421 (=61/145)	51	0,646 (=51/79)	
Brak toksyczności	84	0,579 (=84/145)	28	0,354 (=28/79)	
Przerwanie leczenia początkowego (zmiana terapii)*	40	0,161 (=40/248)	11	0,090 (=11/122)	
Z powodu toksyczności	16	0,400 (=16/40)	5	0,455 (=5/11)	

Parametr	VOR		AMFB/FLU		Źródła danych
	n	p	n	p	
Z powodu braku skuteczności lub inny	24	0,600 (=24/40)	6	0,545 (=6/11)	
Zgon w trakcie leczenia aktywnego	63	0,254 (63/248)	32	0,262 (=32/122)	

*założono, że pacjenci, którzy przerwali leczenie początkowe i nie zmarli w trakcie 98-dniowego okresu obserwacji zmienili terapię na inną i wszyscy zostali wyleczeni (obejmuje wszystkich pacjentów tych, którzy ukończyli i przerwali leczenie początkowe); n – liczba zdarzeń, p – prawdopodobieństwo

W modelu średni czas trwania terapii początkowej określono na podstawie badania GCS [22]. Wartości te zostały zweryfikowane przez ekspertów medycznych.

Tabela 31 Czas trwania terapii początkowej

Parametr	Worykonazol		Amfoterycyna B i flukonazol (AMFB/FLU)		
			AMFB	FLU	
	i.v.	p.o.	i.v.	i.v.	p.o.
Dawkowanie leków	12 mg/kg w dniu 1. następnie 6 mg/kg	400 mg	1 mg/kg co 2-6 h	400 mg	400 mg
Średni czas trwania terapii początkowej (dni)					
Leczenie początkowe zakończone					
gdy wystąpiła toksyczność	14	7	7	7	7
brak toksyczności	14	9	7	7	7
Leczenie początkowe przerwane					
z powodu toksyczności	7	1	3	1	1
z powodu braku skuteczności lub innych	12	4	5	5	3
Zgon podczas leczenia aktywnego	8	1	5	4	1

Skuteczność, toksyczność nerek

Prawdopodobieństwo wyleczenia dla porównywanych terapii zaczerpnięto z badania GCS [22]. Ponieważ wartości dla porównywanych grup nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,96$) założono, że prawdopodobieństwo będzie jednakowe dla obydwu ramion.

Tabela 32 Prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu leczenia

Parametr	VOR	AMFB/FLU	Średnia ważona	Źródła danych
Liczba pacjentów	248	122	-	[22]
Liczba pacjentów, u których wystąpił sukces	101	50	-	
Prawdopodobieństwo wyleczenia	0,407	0,410	0,408	

Dane dotyczące toksyczności nerek oraz hepatotoksyczności w trakcie leczenia początkowego skalkulowano w oparciu o informacje podane w badaniu GCS [22]. Ponieważ dla porównania VOR versus AMFB/FLU wartości otrzymane dla toksyczności nerek osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,0002$), natomiast wartości dla hepatotoksyczności nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,78$) przyjęto założenie konserwatywne, że prawdopodobieństwo będzie jednakowe dla obydwu ramion (prawdopodobieństwo tych dwóch parametrów w modelu musi być równe 1). Biorąc pod uwagę konstrukcję modelu parametr ten nie będzie miał wpływu na wynik końcowy analizy.

Tabela 33 Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności w trakcie leczenia początkowego

Parametr	VOR		AMFB/FLU		Średni odsetek wystąpienia toksyczności	P wystąpienia toksyczności	Źródła danych
	n	N	n	N			
Toksyczność nerek	22	272	28	131	0,1241 $=(22+28)/(272+131)$	0,3448	GCS [22]
Hepatotoksyczność	63	272	32	131	0,2357 $=(63+32)/(272+131)$	0,6552	

Śmiertelność

Śmiertelność w trakcie 14 tygodniowej terapii zaczerpnięto z badania GCS [22]. Autorzy badania podają, że 36% pacjentów w grupie stosującej worykonazol oraz 42% pacjentów z grupy otrzymującej amfoterycynę B/flukonazol zmarło w ciągu 14 tygodni. Obliczony hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*) wyniósł 0,82 (95% CI, 0,58-1,16). Wynik ten nie jest istotny statystycznie, jednak biorąc pod uwagę prawie 6% różnicę w śmiertelności w porównywanych grupach oraz wpływ tego parametru na wyniki zdecydowano, że w modelu zostanie uwzględniona różnica w śmiertelności.

7.3.2.3. Użyteczności

Biorąc pod uwagę ograniczony okres leczenia oraz ogólnie słabą kondycję zdrowotną chorych z kandydemią (do infekcji dochodzi najczęściej u pacjentów z obniżoną odpornością w różnych jednostkach chorobowych) w analizie nie uwzględniono jakości życia pacjentów tj. użyteczności stanów zdrowia.

W bazie medycznej *CEA Registry* [6] nie odnaleziono wartości użyteczności dla pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii (jedyna wartość użyteczności, jaką zidentyfikowano dotyczy pacjentów z zakażeniem *Candida* z posocznicią). Autorzy odnalezionej analizy ekonomicznej (Rotstein 2008 [31]) również nie oceniali jakości życia pacjentów z kandydemią.

7.3.2.4. Parametry kosztowe

Sposób kalkulacji oraz zużyte zasoby wykorzystane w modelu dla kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii zostały szczegółowo omówione w rozdziale 6. Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów kosztowych (koszty jednostkowe oraz zużyte zasoby wraz ze źródłami danych) związanych z leczeniem kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 34 Parametry kosztowe – koszty jednostkowe oraz zużycie zasobów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Koszty jednostkowe			Zużycie zasobów	
	Persp. NFZ [PLN]	Persp. wspólna [PLN]	Źródła danych	Zużycie zasobów	Źródła danych
Worykonazol					
VOR i.v.	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	{opinia ekspertów 18, 38, 41}	Tabela 1, Tabela 5, Tabela 7	ChPL, badanie GCS [10, 22, 31, opinia ekspertów]
VOR p.o.	■	■	{dane od firmy Zlecającej, 36}		
Pozostałe leki przeciwgrzybicze					
Amfoterycyna B	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	{opinia ekspertów 18, 38, 41}	Tabela 9	{22, 31, opinia ekspertów}
Flukonazol i.v.	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	{opinia ekspertów 18, 38, 41}	Tabela 11, Tabela 12	{22, 28, 31, opinia ekspertów}
Flukonazol p.o.	5,94	11,88	{28}		
Pozostałe leki stosowane w B rzucie	w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	{opinia ekspertów 18, 38, 41}	Tabela 14	{opinia ekspertów 31}

Parametr	Koszty jednostkowe			Zużycie zasobów	
	Persp. NFZ [PLN]	Persp. wspólna [PLN]	Źródła danych	Zużycie zasobów	Źródła danych
Leczenie szpitalne (hospitalizacja)					
Koszty hospitalizacji	753,16	753,16	[Tabela 18, Tabela 19, opinia ekspertów, 18, 30, 38]	Tabela 20	[opinia ekspertów, 31]
Leczenie ambulatoryjne					
Wizyta ambulatoryjna związana z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta	69,65	69,65	[18, 40, 42]	Średnio co 2 tygodnie w trakcie 14 tygodniowego okresu 4 wizyty ambulatoryjne, natomiast pacjenci którzy przerwali terapię odbędą 2 wizyty ambulatoryjne	[opinia ekspertów]

Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów kosztowych wprowadzonych do modelu decyzyjnego w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym. Wszystkie leki przeciwgrzybicze w postaci dożylnej podawane są w szpitalu, a ich koszt zawiera się w kosztach hospitalizacji pacjenta. Średnia długość hospitalizacji finansowana grupą wynosi 28 dni.

Tabela 35 Parametry kosztowe modelu decyzyjnego w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr (ścieżka w modelu)	Worykonazol (i.v. i p.o.)			Amfoterycyna B następnie flukonazol		
	Liczba dni przyjmowania VOR p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dni przyjmowania FLU p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Leczenie początkowe zakończone						
Gdy wystąpiła toksyczność	7	2	4	7	2	4
Brak toksyczności	9	2	4	7	2	4
Leczenie początkowe przerwane						
Z powodu toksyczności	1	3	2	1	3	2
Z powodu braku skuteczności lub innych	4	3	2	3	3	2
Zgón						

Parametr (ścieżka w modelu)	Worykonazol (i.v./ p.o.)			Amfoterycyna-B następnie flukonazol		
	Liczba dni przyjmowania VOR p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dni przyjmowania FLU p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Zgon podczas leczenia aktywnego	1	1	-	1	1	-

7.4. Walidacja modeli

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur: sprawdzono, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizowano kod programu pod kątem błędów składniowych oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odnalezionych długoterminowych badań oceniających skuteczność leczenia przy użyciu worykonazolu (i.v. oraz p.o.) w ocenianej populacji pacjentów (inwazyjna aspergiloza, kandydemia bez towarzyszącej neutropenii).

Walidacja konwergencji

W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania worykonazolu podawanego doustnie w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 publikacji, jedna z nich dotyczyła leczenia kandydemii (szczegóły patrz Rozdział 9.3). Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 12.

8. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

8.1. Analiza koszty-konsekwencje

8.1.1. Inwazyjna aspergiloza

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji w leczeniu inwazyjnej aspergilozy dla 12-tygodniowego oraz dożywotniego horyzontu czasowego. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*) oraz amfoterycyny B w analizowanym wskazaniu.

Tabela 36 Wyniki analizy koszty-konsekwencje - zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Efekt zdrowotny	VOR	AMFB
Horyzont 12 tygodni -zyskane lata życia [LYG]	0,43	0,41
Horyzont dożywotni -zyskane lata życia [LYG]	3,14	2,20

Tabela 37 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszty hospitalizacji [PLN]	16 218,69	23 878,01	16 218,69	23 878,01
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	141,82	212,73	141,82	212,73
Koszty po 12 tygodniach [PLN]	42 275,49	51 000,34	42 275,49	51 000,34
Łącznie (12 tygodni) [PLN]	████████	████████	████████	████████
Łącznie (dożywotnie) [PLN]	████████	████████	████████	████████

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia inwazyjnej aspergilozy z perspektywy NFZ oraz wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą

8.1.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji (worykonazol *i.v.*, *p.o.* versus amfoterycyna B/flukonazol) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*) oraz amfoterycyny B/flukonazolu w analizowanym wskazaniu.

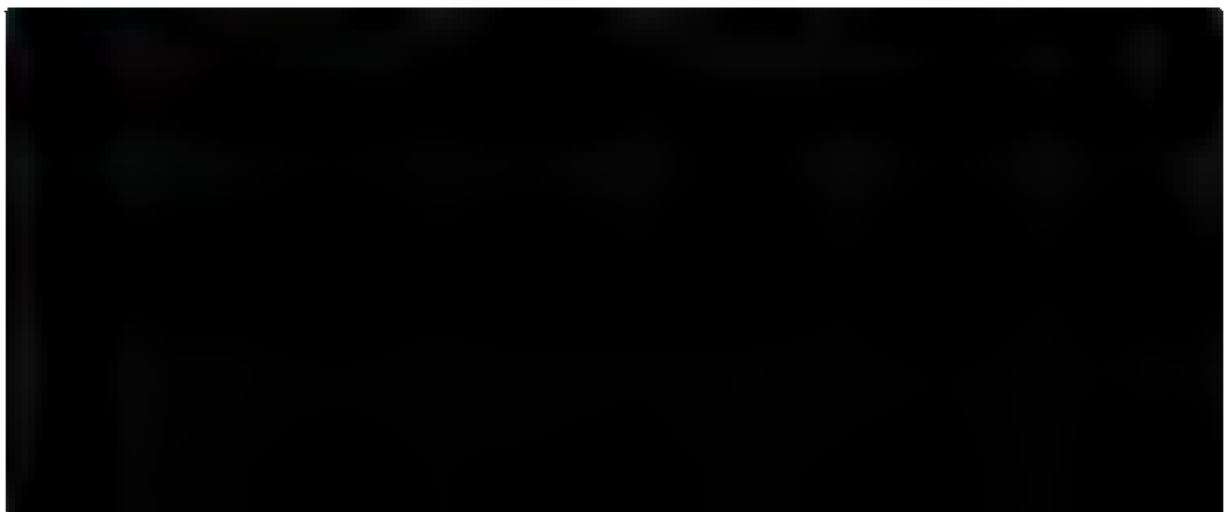
Tabela 38 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Efekt zdrowotny	VOR	AMFB/FLU
Zyskane dni-życia [LDG]	75,45	73,16

Tabela 39 Wyniki analizy koszty-konsekwencje - zestawienie kosztów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	█	█	█	█
Koszty flukonazolu p.o.	0,00	30,70	0,00	61,41
Koszty hospitalizacji [PLN]	1 660,20	1 632,52	1 660,20	1 632,52
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	206,05	216,62	206,05	216,62
Łącznie [PLN]	█	█	█	█

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii

8.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

8.2.1. Inwazyjna aspergiloza

W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania lat życia przy zastosowaniu worykonazolu zamiast amfoterycyny B, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{Koszt}_{VOR} - \text{Koszt}_{AMFB}}{\text{Efekt}_{VOR} - \text{Efekt}_{AMFB}}$$

12 tygodniowy horyzont czasowy

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w 12 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta).

Tabela 40 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty leczenia [PLN]	██████████	24 090,74	██████████	24 090,74
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Zyskane lata życia [LYG]	0,43	0,41	0,43	0,41
Efekt inkrementalny [LYG]	0,02		0,02	
ICER [PLN/LYG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	██████████		██████████	

W 12-tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,43 i 0,41 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,02 LYG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej i są ██████████ odpowiednio o ██████████ ██████████ od kosztów leczenia AMFB (██████████ z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

[REDACTED]

Dożywotni horyzont czasowy

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta).

Tabela 41 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty leczenia [PLN]	[REDACTED]	75 091,08	[REDACTED]	75 091,08
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Zyskane lata życia [LYG]	3,14	2,20	3,14	2,20
Efekt inkrementalny [LYG]		0,94		0,94
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,14 i 2,20 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,94 LYG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej i są [REDACTED] odpowiednio o [REDACTED] [REDACTED] od kosztów leczenia AMFB ([REDACTED] z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

[REDACTED]

8.2.2. Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta). W tabeli przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania dni życia przy zastosowaniu worykonazolu zamiast amfoterycyny B/flukonazolu, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{Koszt}_{VOR} - \text{Koszt}_{AMFB/FLU}}{\text{Efekt}_{VOR} - \text{Efekt}_{AMFB/FLU}}$$

Tabela 42 Wyniki analizy ekonomicznej dla kandydemii – analiza podstawowa oraz analiza progowa

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU
Koszty leczenia [PLN]	██████████	1 879,85	██████████	1 910,55
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Zyskane dni życia [LDG]	75,45	73,16	75,45	73,16
Efekt inkrementalny [LDG]	2,29		2,29	
Współczynnik koszty-efektywność CER [PLN/LDG]	██████████	25,70	██████████	26,11
Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER [PLN/LDG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	██		██	

W 14-tygodniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB/FLU uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 75,45 oraz 73,16 zyskanych dni życia, LDG (różnica VOR versus AMFB/FLU wynosi 2,29 LDG).

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ oraz ██████████ z perspektywy wspólnej i są ██████████ odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia AMFB/FLU z perspektywy NFZ/wspólnej.

[REDACTED]

9. Analiza wrażliwości

9.1. Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-efektywność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, oraz wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu.

9.1.1. Założenia

9.1.1.1. Inwazyjna aspergiloza

Analizę wrażliwości przeprowadzono jedynie dla dożywotniego horyzontu czasowego. W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- worykonazol *p.o.* refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory, szczegóły przedstawiono poniżej);
- minimalne oraz maksymalne koszty hospitalizacji pacjenta z inwazyjną aspergilozą, w oparciu o wybrane grupy JGP, które posłużyły do kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji (Tabela 15);
- jednakowa liczba wizyt ambulatoryjnych w porównywanych grupach;
- koszty wizyt ambulatoryjnych monitorujących stan zdrowia pacjentów w hipotetycznym zakresie $\pm 20\%$;
- koszty w cyklach Markowa na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych (np. *Jansen 2006* [20], *Jansen 2005* [19]) skalkulowane w oparciu o założenie, że 50% pacjentów będzie leczonych szpitalnie, pozostała część będzie leczona ambulatoryjnie;
- krótszy pobyt w szpitalu dla pacjentów, u których wystąpiła wczesna toksyczność (2 świadczenia zamiast 3);
- minimalne i maksymalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa na podstawie podanych przedziałów ufności w analizie *Jansen 2005* [19];
- prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 0,0039 na cykl tygodniowy na podstawie analizy *Jansen 2005* [19];

- dyskontowanie zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] (stopa dyskontowa 5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych);
- horyzont czasowy 1 rok oraz 2 lata.

Biorąc pod uwagę fakt, iż bardzo duża część pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii to pacjenci onkologiczni, rozważono sytuację, w której worykonazol p.o. będzie refundowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory). Zmieni się wówczas kwota finansowania przez płatnika publicznego za opakowanie leku *Voriconazol Polpharma®*, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. (wysokość limitu finansowania będzie równa cenie hurtowej brutto tj. ██████████, patrz Tabela 2). Dodatkowo doliczony zostanie koszt wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory. Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią dotyczy wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego ich przyjmowania przez świadczeniobiorcę w warunkach domowych [44]. Zgodnie z założeniami dotyczącymi długości leczenia worykonazolem p.o. (Tabela 5) pacjent jest leczony średnio przez 5 tygodni w przypadku inwazyjnej aspergilozy oraz 1-9 dni w przypadku leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Ponieważ leki wspomagające leczenie chorych na nowotwory są wydawane wraz z podaniem chemioterapii doliczono koszt jednej porady ambulatoryjnej. W dołączonym modelu (za pomocą parametru „finansowanie_VOR”) istnieje możliwość wyboru sposobu refundacji leku.

Tabela 43 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	2	3,12	6,24	[44, 45]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego (chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzony) [18]

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 44 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – inwazyjna aspergiloza

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Finansowanie worykonazolu p.o.			Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/ Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory)
Koszty hospitalizacji pacjenta (Średnia)	12 357,10 PLN	min: 3 952 PLN (grupa D28) max: 244 660 PLN (grupa S23)	Koszt hospitalizacji skalkulowany z wykorzystaniem charakterystyki pacjentów pod kątem choroby podstawowej z badania GCA [17]./ Koszt hospitalizacji na podstawie minimalnego i maksymalnego kosztu grup JGP, które posłużyły do kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji (patrz Tabela 15)
Jednakowa liczba wizyt ambulatoryjnych	VOR: 2 wizyty AMFB: 3 wizyty	VOR: 2 wizyty AMFB: 2 wizyty	Liczbę wizyt ambulatoryjnych dla porównywanych grup ustalono na podstawie opinii ekspertów (podobne założenie poczynili autorzy analizy Jansen 2006 [20])/ Założenie własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Koszt wizyty ambulatoryjnej	70,91 PLN	±20% (56,73 PLN; 85,09 PLN)	Wykorzystując charakterystykę pacjentów pod kątem choroby podstawowej przedstawioną w załączniku (rozdział 14.2, Tabela 60) skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej./ Deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Koszty w cyklach Markowa	koszty hospitalizacji (doliczane średnio co 4-tygodnie).	50% koszty hospitalizacji (50% x 12 357,10 PLN + 50% x 70,91 PLN, doliczane średnio co 4-tygodnie)	Biorąc pod uwagę praktykę leczenia inwazyjnej aspergilozy w Polsce po 12 tygodniach u pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia („porażka”) będą doliczane jedynie koszty hospitalizacji./ Koszty w cyklach Markowa skalkulowane na podstawie założenia wykorzystanego w odnalezionych analizach ekonomicznych (np. Jansen 2006 [20], Jansen 2005 [19]).

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Krótszy pobyt w szpitalu, dla pacjentów, u których wystąpiła wczesna toksyczność	VOR: 3 świadczenia AMFB: 3 świadczenia	VOR: 2 świadczenia AMFB: 2 świadczenia	Długość pobytu w szpitalu ustalono na podstawie opinii ekspertów./ Założenie własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	Tabela 26	Tabela 26	Skalkulowane w oparciu o 12-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść z badania GCA./ W oparciu o przedziały ufności dla podanych prawdopodobieństw na podstawie analizy Jansen 2005 [19].
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie Jansen 2005 [19]	0,0040	0,0039	Prawdopodobieństwo zgonu skalkulowano w oparciu o średnią ważoną śmiertelność u pacjentów z chorobą podstawową [11]. Na podstawie przeżycia 5-letniego (mediana przeżycia wynosi 3,5 roku) wynoszącego 35% skalkulowano tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 0,040, przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie./ W oparciu o prawdopodobieństwo podane w analizie Jansen 2005 [19].
Dyskontowanie	brak (zastosowane leczenie przeciwgrzybicze poniżej 1 roku)	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [33] i Wytycznych AOTMIT [3]
Horyzont czasowy analizy	12 tygodni, dożywotni	1 rok, 2 lata	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [33] i Wytycznymi AOTMIT [3]./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

9.1.1.2. Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- worykonazol p.o. refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory, szczegóły przedstawiono powyżej, rozdział 9.1.1.1); w dołączonym modelu (za pomocą parametru „finansowanie_VOR” istnieje możliwość wyboru sposobu refundacji leku);
- maksymalny koszt za opakowanie zawierające flukonazol tabletki lub kapsułki w dawce 200 mg z perspektywy pacjenta (wg WHO DDD dla flukonazolu p.o. wynosi 200 mg [4]);

- koszty hospitalizacji pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii skalkulowane w oparciu o grupę S60 Choroby zakaźne nie wirusowe;
- dodatkowy pobyt w szpitalu dla pacjentów przerywających terapię;
- koszty wizyt ambulatoryjnych monitorujących stan zdrowia pacjentów w hipotetycznym zakresie $\pm 20\%$;
- horyzont czasowy 6 tygodni;
- prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion w modelu w ramieniu leczenie zakończone (patrz Tabela 45) na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiła toksyczność nerek i hepatotoksyczność z badania GCS [22];
- brak różnic w śmiertelności w porównywanych grupach.

Tabela 45 Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności w trakcie leczenia początkowego – analiza wrażliwości

Parametr	VOR		AMFB/FLU		Źródła danych
	n	N	n	N	
Toksyczność nerek	22	272	28	131	GCS [22]
Hepatotoksyczność	63	272	32	131	
p toksyczności	0,313		0,458		

Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 46 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Wartość/zabójenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Finansowanie worykonazolu p.o.			Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/ Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory)
Maksymalny koszt flukonazolu pacjenta z perspektywy	perspektywa NFZ – 5,94 PLN/400 mg perspektywa wspólna – 11,88 PLN/400 mg	perspektywa NFZ – 6,64 PLN/400 mg perspektywa wspólna – 13,29 PLN/400 mg	Minimalny koszt za DDD flukonazolu zawierającego tabletki lub kapsułki w dawce 200 mg z perspektywy pacjenta (w leczeniu kandydemii pacjenci przyjmują dawkę dzienną w wysokości 400 mg). [28]/ Biorąc pod uwagę fakt, iż wybór preparatów do terapii zawierających flukonazol w dawce 200 mg zależy głównie od lekarza prowadzącego zbadano jaki wpływ na wyniki ma koszt preparatu najdroższego z perspektywy pacjenta.
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP.S60)	753,16	2 080 (40 pkt x 52 PLN)	Koszt hospitalizacji skalkulowany z wykorzystaniem charakterystyki pacjentów pod kątem choroby podstawowej z odnalezionego badania Rex 2003 [30] (brak wymienionych chorób podstawowych w badaniu GCS [22])./ Koszt hospitalizacji na podstawie grupy JGP S60 Choroby zakaźne nie wirusowe [38] na podstawie opinii ekspertów medycznych (prawdopodobna grupa, do której można przyporządkować leczenie kandydemii bez towarzyszącej neutropenii)
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przerywającego terapię	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją - 3	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją - 4	Na podstawie liczby dni pobytu finansowanych grupą tj. 28 dni oraz długości hospitalizacji opracowanej na podstawie analizy Rotstein 2008 [31] oraz opinii ekspertów medycznych obliczono liczbę świadczeń./ Założenie własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Parametr	Wartość/zakładzenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Koszt wizyty ambulatoryjnej	69,65 PLN	±20% (55,72 PLN; 83,58 PLN)	Wykorzystując charakterystykę pacjentów pod kątem choroby podstawowej przedstawioną w załączniku (rozdział 14.2, Tabela 61) skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej./ Deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności	VOR: 0,421 AMFB/FLU: 0,646	VOR: 0,313 AMFB/FLU: 0,458 (szczegóły Tabela 45)	Ponieważ w publikacji <i>Kullberg 2005</i> (badanie GCS [22]) nie zamieszczono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów, u których przerwano terapię i nastąpiła zmiana leczenia („switch”) wartości te zaczerpnięto z odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Rotstein 2008</i> [31], w której takie informacje zostały podane (prawdopodobnie autorzy analizy mieli dostęp do protokołów z badania GCS). / Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion w modelu dla pacjentów, u których zakończono leczenie początkowe w oparciu o dane przedstawione w badaniu GCS [22] dla toksyczności nerek oraz hepatotoksyczności (w celu zbadania wpływu parametru na wyniki).
Horyzont czasowy analizy	14 tygodni	6 tygodni	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [33] i Wytycznymi AOTMIT [3]./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

9.1.2. Wyniki wraz z analizą progową

9.1.2.1. Inwazyjna aspergiloza

Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową kosztu inkrementalnego dla porównania VOR versus AMFB w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.7 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – inwazyjna aspergiloza

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Voriconazol Polpharma® dla wartości progowej ICER=119 577 PLN [PLN]
	VOR	AMFB	VOR	AMFB					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	75 091,08	75 091,08	3,14	2,20	-	0,94	-	-	-
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomaganego leczenia chorób na nowotwory	75 091,08	75 091,08	3,14	2,20	-	0,94	-2,72%	-	-
Minimalny koszt hospitalizacji (grupa JGP D28)	24 160,03	24 160,03	3,14	2,20	-	0,94	149,87%	-	-
Maksymalny koszt hospitalizacji (grupa JGP S23)	1 482 739,89	1 482 739,89	3,14	2,20	-	0,94	-4142,06%	-	-
Jednakoowa liczba wizyt ambulatoryjnych	75 020,17	75 020,17	3,14	2,20	-	0,94	0,95%	-	-
Minimalny koszt wizyt ambulatoryjnej	75 048,53	75 048,53	3,14	2,20	-	0,94	0,19%	-	-
Maksymalny koszt wizyt ambulatoryjnej	75 133,62	75 133,62	3,14	2,20	-	0,94	-0,19%	-	-
Koszty w cyklach Markowa	49 737,24	49 737,24	3,14	2,20	-	0,94	58,33%	-	-

**ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnice efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Voriconazol Polpharma [®] dla wartości progowej [PLN]
	VOR	AMFB	VOR	AMFB					
Krótszy pobyt w szpitalu dla pacjentów, u których wystąpiła wczesna toksyczność	72 675,40		3,14	2,20	-	0,94	-	27,87%	-
Minimalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	839 342,23		3,57	5,39	-	-1,82	-	-9375,35%	-
Maksymalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	49 632,86		3,07	2,12	-	0,95	-	100,01%	-
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy Jansen 2005 [19]	75 091,08		3,20	2,24	-	0,96	-	0,00%	-
Dyskontowanie	75 059,04		2,85	2,01	-	0,83	-	0,27%	-
Horizont czasowy analizy 1 rok	74 331,70		0,91	0,76	-	0,15	-	6,30%	-
Horizont czasowy analizy 2 lata	75 077,48		1,41	1,08	-	0,32	-	0,14%	-
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy		75 091,08	3,14	2,20	-	0,94	-	-	-

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA[®])
 W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
 BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnice efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Voriconazol Polpharma® - dla wartości progowej
	VOR	AMFB	VOR	AMFB					
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomaganego leczenia chorych na powroty	█	75 091,08	3,14	2,20	█	0,94	█	-2,89%	█
Minimalny koszt hospitalizacji (grupa JGP D28)	█	24 160,03	3,14	2,20	█	0,94	█	150,12%	█
Maksymalny koszt hospitalizacji (grupa JGP S23)	█	1 482 739,89	3,14	2,20	█	0,94	█	-4149,00%	█
Jednakoowa liczba wizyt ambulatoryjnych	█	75 020,17	3,14	2,20	█	0,94	█	0,96%	█
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	█	75 048,53	3,14	2,20	█	0,94	█	0,19%	█
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	█	75 133,62	3,14	2,20	█	0,94	█	-0,19%	█
Koszty w cyklach Markowa	█	49 737,24	3,14	2,20	█	0,94	█	58,43%	█
Krótszy pobyt w szpitalu dla pacjentów u których wystąpiła wczesna toksyczność	█	72 675,40	3,14	2,20	█	0,94	█	27,92%	█
Minimalne prawdopodobieństwo zdarzeń dla cykli Markowa	█	839 342,23	3,57	5,39	█	-1,82	█	-9391,05%	█

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
 W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
 BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnice efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Voriconazol Polpharma [®] dla wartości progowej [PLN]
	VOR	AMFB	VOR	AMFB					
Maksymalne prawdopodobieństwo zdarzeń dla cykli Markowa	-	49 632,86	3,07	2,12	-	0,95	-	100,18%	-
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy Jansen 2005 [19]	-	75 091,08	3,20	2,24	-	0,96	-	0,00%	-
Dyskontowanie	-	75 059,04	2,85	2,01	-	0,83	-	0,27%	-
Horizont czasowy analizy 1 rok	-	74 331,70	0,91	0,76	-	0,15	-	6,31%	-
Horizont czasowy analizy 2 lata	-	75 077,48	1,41	1,08	-	0,32	-	0,14%	-

* Voriconazol Polpharma[®]; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA[®])
 W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
 BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości

w porównaniu z terapią AMFB z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę obserwowano przy założeniu minimalnego i maksymalnego kosztu hospitalizacji oraz minimalnych prawdopodobieństw dla cykli Markowa.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości (tj. procentową zmianę kosztów inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – inwazyjna aspergiloza

9.1.2.2. Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICER dla porównania VOR versus AMFB/FLU w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową – kandydenta bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LDG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LDG]	ICER [PLN/LDG]	Zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	Cena zażyty netto leku Voriconazol Polpharma®: dla wartości progowej ICER=119 577 PLN [PLN]
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU					
Perspektywa NFZ									
Start podstawowy	1 879,85	1 879,85	75,45	73,16	2,29	2,29	-	-	-
Worikonazol p.o. finansowany w ramach wspomnianego leczenia chorób na nowotwory	1 879,85	1 879,85	75,45	73,16	2,29	2,29	-1,86%	-	
Maksymalny koszt z perspektywy pacjenta	1 883,47	1 883,47	75,45	73,16	2,29	2,29	-0,27%	-	
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP S60)	4 755,86	4 755,86	75,45	73,16	2,29	2,29	3,69%	-	
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przeżywającego terapię	2 075,68	2 075,68	75,45	73,16	2,29	2,29	2,84%	-	
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	1 836,52	1 836,52	75,45	73,16	2,29	2,29	0,16%	-	
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	1 923,17	1 923,17	75,45	73,16	2,29	2,29	-0,16%	-	
Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion	1 879,85	1 879,85	75,45	73,16	2,29	2,29	2,23%	-	
Horizont czasowy analizy 6 tygodni	1 042,90	1 042,90	32,34	31,36	0,98	0,98	137,13%	-	

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LDG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LDG]	ICER [PLN/LDG]	Zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	Cena zbytku netto leku Voriconazolu Polpharma [®] dla wartości progowej
	VDR	AMFB/FLU	VDR	AMFB/FLU					
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	1 910,55	75,45	73,16	█	2,29	█	█	█
Worikonazol p.o. finansowany w ramach wspomaganego leczenia chorych na nowotwory	█	1 910,55	75,45	73,16	█	2,29	█	-2,05%	█
Maksymalny koszt fluconazolu z perspektywy pacjenta	█	1 917,84	75,45	73,16	█	2,29	█	-0,56%	█
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP S60)	█	4 786,56	75,45	73,16	█	2,29	█	3,78%	█
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przeżywającego terapię	█	2 106,38	75,45	73,16	█	2,29	█	2,91%	█
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	█	1 867,23	75,45	73,16	█	2,29	█	0,16%	█
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	█	1 953,88	75,45	73,16	█	2,29	█	-0,16%	█
Przewodopodbienswa wystąpienia toksyczności dla porównywanych terapii	█	1 910,55	75,45	73,16	█	2,29	█	2,28%	█
Horizont czasowy analizy 6 tygodni	█	1 073,61	32,34	31,36	█	0,98	█	137,20%	█

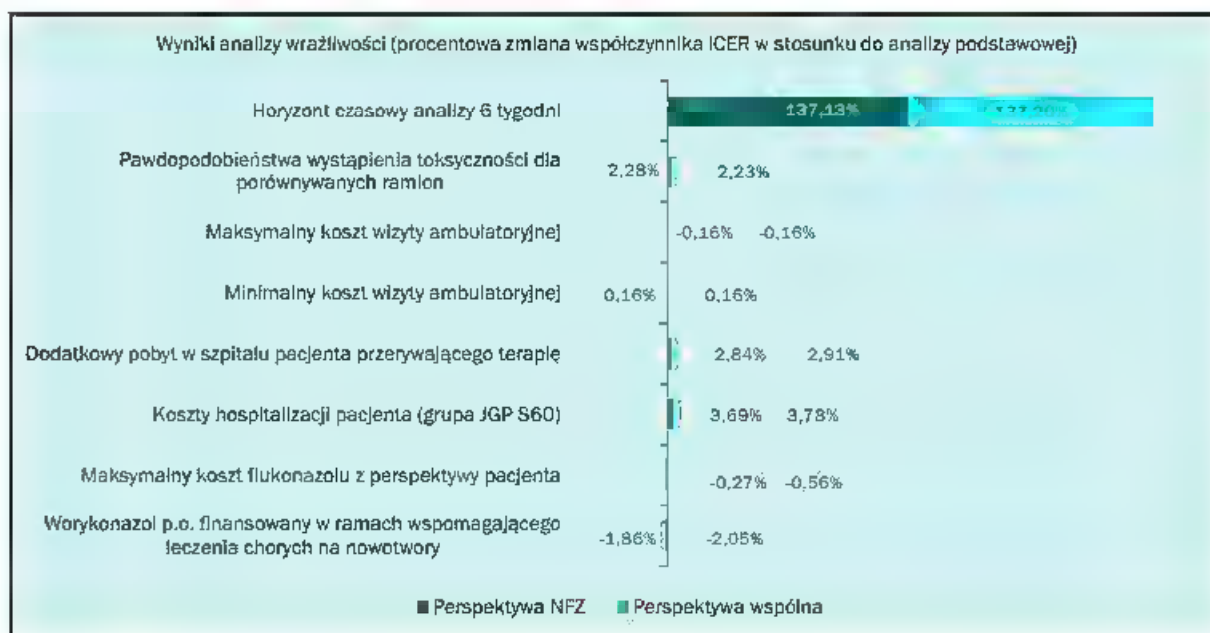
* Voriconazol Polpharma[®] 1 tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.

**ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA[®])
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia VOR [redacted] w porównaniu z terapią AMFB/FLU z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynnika ICER obserwowano przy założeniu horyzontu czasowego wynoszącego 6 tygodni (wzrost współczynnika ICER o 137,13% z perspektywy NFZ oraz o 137,20% z perspektywy wspólnej).

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

9.2. Analiza scenariuszy skrajnych

Ponieważ w przypadku modelowania dla inwazyjnej aspergilozy ekstrapolowano dane poza horyzont czasowy badań pierwotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeanalizowano scenariusze skrajne (optymistyczny, pesymistyczny). W przypadku modelowania dla kandydemii nie ekstrapolowano wyników poza horyzont badań klinicznych, z tego względu nie było konieczności przeprowadzenia analizy scenariuszy skrajnych.

9.2.1. Założenia

Analiza scenariuszy skrajnych dla inwazyjnej aspergilozy miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany

krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu i efektu inkrementalnego.

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

W scenariuszu optymistycznym:

- Worykonazol p.o. refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory);
- Maksymalny koszt hospitalizacji (grupa JGP S23);
- Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej;
- Prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 0,0039 na cykl tygodniowy na podstawie analizy *Jansen 2005* [19].

W scenariuszu pesymistycznym:

- Minimalny koszt hospitalizacji (grupa JGP D28);
- Koszty w cyklach Markowa na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych (np. *Jansen 2006* [20], *Jansen 2005* [19]) skalkulowane w oparciu o założenie, że 50% pacjentów będzie leczonych szpitalnie, pozostała część będzie leczona ambulatoryjnie;
- Minimalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa.

9.2.2. Wyniki

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania VOR versus AMFB dla populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla inwazyjnej aspergilozy

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Cena zbytu netto 1 roku Vorticazonol Polpharma [®] 1 dla wartości prognozy ICER=119 577 PLN [PLN]
	VOR	AMFB	VOR	AMFB				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	█	75 091,08	3,14	2,20	█	0,94	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1 482 782,43	3,20	2,24	█	0,96	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	140 553,71	3,57	5,39	█	-1,82	█	█
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	█	75 091,08	3,14	2,20	█	0,94	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1 482 782,43	3,20	2,24	█	0,96	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	140 553,71	3,57	5,39	█	-1,82	█	█

9.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER poszczególnych strategii leczenia). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu (np. ekonomiczne), w odróżnieniu od analizy deterministycznej, są opisywane nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-efektywność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – ang. *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – ang. *1st order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji *Monte Carlo*. W niniejszej analizie PSA wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 1 000 kroków.

9.3.1. Założenia

9.3.1.1. Inwazyjna aspergiloza

W tabeli poniżej przedstawiono „niepewne” parametry wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa, które zostały ocenione w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla inwazyjnej aspergilozy. W modelowaniu kosztów posłużono się rozkładem trójkątnym.

Tabela 50 „Niepewne” parametry kosztowe wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla inwazyjnej aspergilozy

Parametr	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Typ rozkładu
Koszty hospitalizacji	12 357,10	3 952,00	244 660,00	rozkład trójkątny
Koszty wizyt ambulatoryjnych	70,91	56,73	85,09	rozkład trójkątny

Zakres zmienności parametrów klinicznych zaczerpnięto z analizy *Jansen 2006* [20]. Na podstawie podanych wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) skalkulowano odchylenia standardowe, które wykorzystano

następnie w analizie probabilistycznej. W modelowaniu prawdopodobieństw posłużono się rozkładem beta.

Tabela 51 „Niepewne” parametry kliniczne wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla inwazyjnej aspergilozy

Parametr	VOR		AMFB		Typ rozkładu
	p	SE	p	SE	
„early switch”	0,028	0,01	0,195	0,03	rozkład beta
„no early switch”	0,972	0,01	0,805	0,03	rozkład beta
„no switch”	0,736	0,04	0,327	0,04	rozkład beta
„nonresponse switch”	0,136	0,03	0,187	0,03	rozkład beta
„renal toxicity switch”	0	0,00	0,383	0,04	rozkład beta
„hepatotoxicity switch”	0,029	0,01	0,028	0,01	rozkład beta
„other switch”	0,100	0,02	0,075	0,02	rozkład beta

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*) w oparciu o analizę Jansen 2006 [20] na podstawie, którego skalkulowano wartości SD

9.3.1.2. Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W tabelach poniżej przedstawiono „niepewne” parametry wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa, które zostały ocenione w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. W modelowaniu kosztów posłużono się rozkładem trójkątnym.

Tabela 52 „Niepewne” parametry kosztowe wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Typ rozkładu
Koszty hospitalizacji	753,16	753,16	2 080,00	rozkład trójkątny
Koszty wizyt ambulatoryjnych	69,65	55,72	83,58	rozkład trójkątny

Ponieważ w analizie Rotstein 2008 [31] oraz badaniu GCA nie podano zakresu zmienności parametrów klinicznych, w celu wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości wykorzystano hipotetyczną wartość odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*). Założono, że SD będzie stanowić 20% podanej wartości ocenianego parametru. W modelowaniu prawdopodobieństw zgonu posłużono się rozkładem gamma.

Tabela 53 „Niepewne” parametry kliniczne wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr		Wartość estymowana	SD	Typ rozkładu
Śmiertelność	VOR	0,36	0,072	rozkład gamma
	AMFB	0,42	0,084	rozkład gamma
Zgon w trakcie leczenia aktywnego	VOR	0,254	0,051	rozkład gamma
	AMFB	0,262	0,052	rozkład gamma

9.3.2. Wyniki

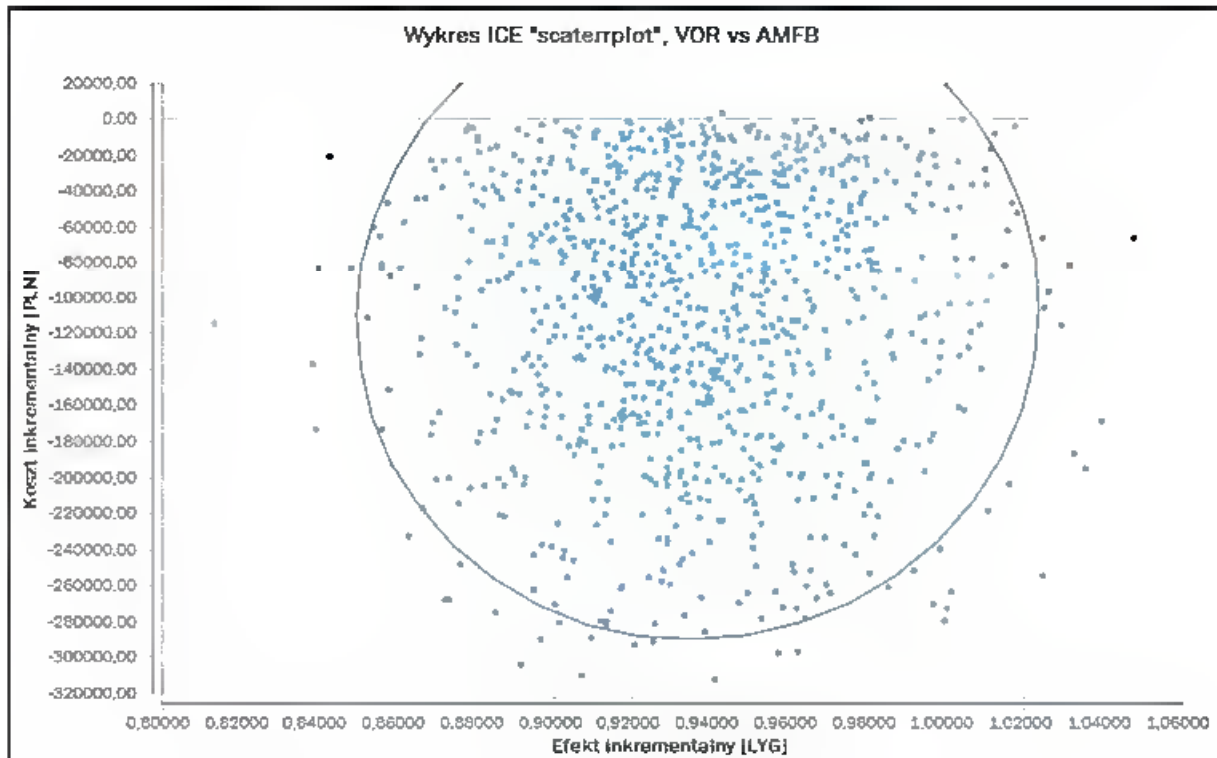
9.3.2.1. Inwazyjna aspergiloza

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VOR vs AMFB w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są uzyskane lata życia (LYG). Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków).

Tabela 54 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: LYG) – symulacja *Monte Carlo* – inwazyjna aspergiloza

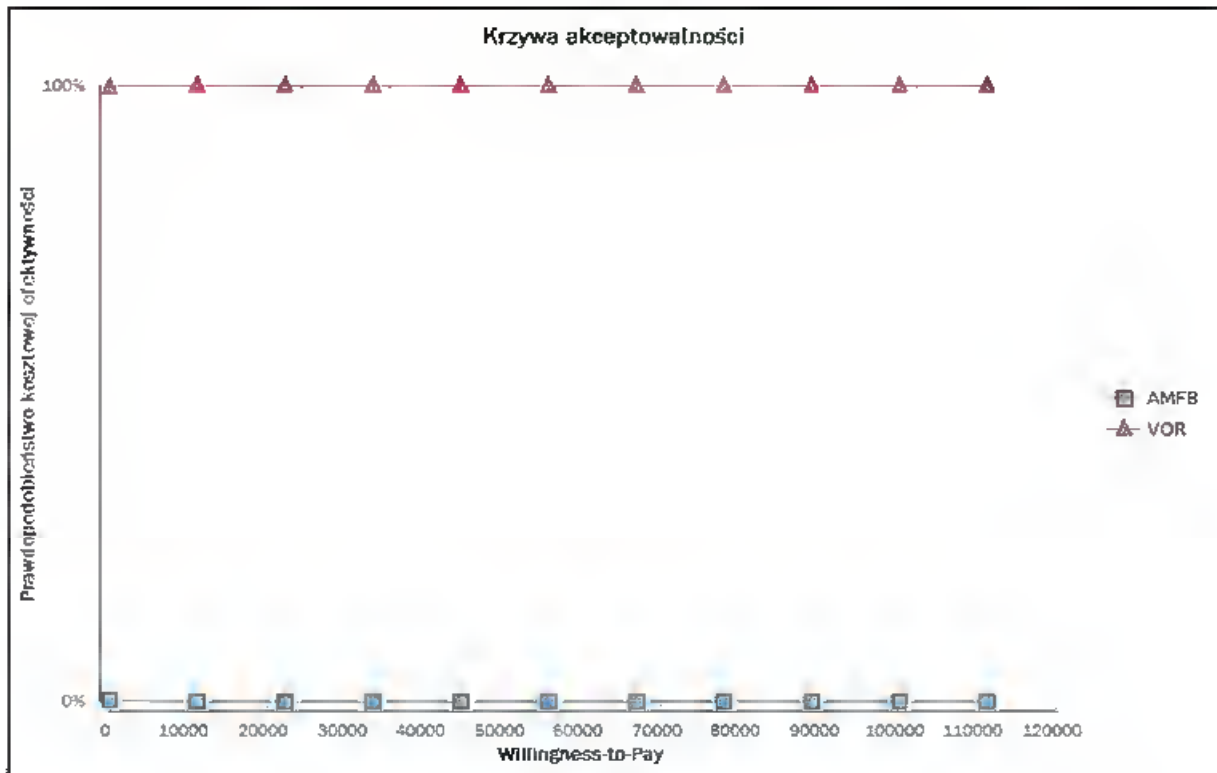
Parametr		VOR	AMFB
Koszt [PLN]	Średnia	██████████	534 839,71
	Odchylenie standardowe (SD)	██████████	337 925,13
	Wartość minimalna	██████████	28 569,78
	Mediana	██████████	477 388,21
	Wartość maksymalna	██████████	1 415 804,81
Efekt [LYG]	Średnia	3,14	2,20
	Odchylenie standardowe (SD)	0,02	0,03
	Wartość minimalna	3,07	2,11
	Mediana	3,14	2,20
	Wartość maksymalna	3,20	2,28

Graficzne przedstawienie wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania worykonazolu z amfoterycyną B znajduje się na poniższym wykresie. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność. Przerwana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania VOR vs AMFB; punkty na prawo od krzywej wskazują na dominację strategii VOR.



Wykres 5 Niepewność oszacowania współczynnika ICER dla porównania VOR vs AMFB (jednostka efektywności: LYG) – inwazyjna aspergiloza

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności typu „net benefits” (terminologia używana w programie *TreeAge*®), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia (oś odciętych).



Wykres 6 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia inwazyjnej aspergilozy (jednostka efektywności: LYG)

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=119 577 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za LYG, istnieje ok. 100% prawdopodobieństwo, że terapia VOR jest strategią dominującą względem porównywanej interwencji (AMFB).

9.3.2.2. Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

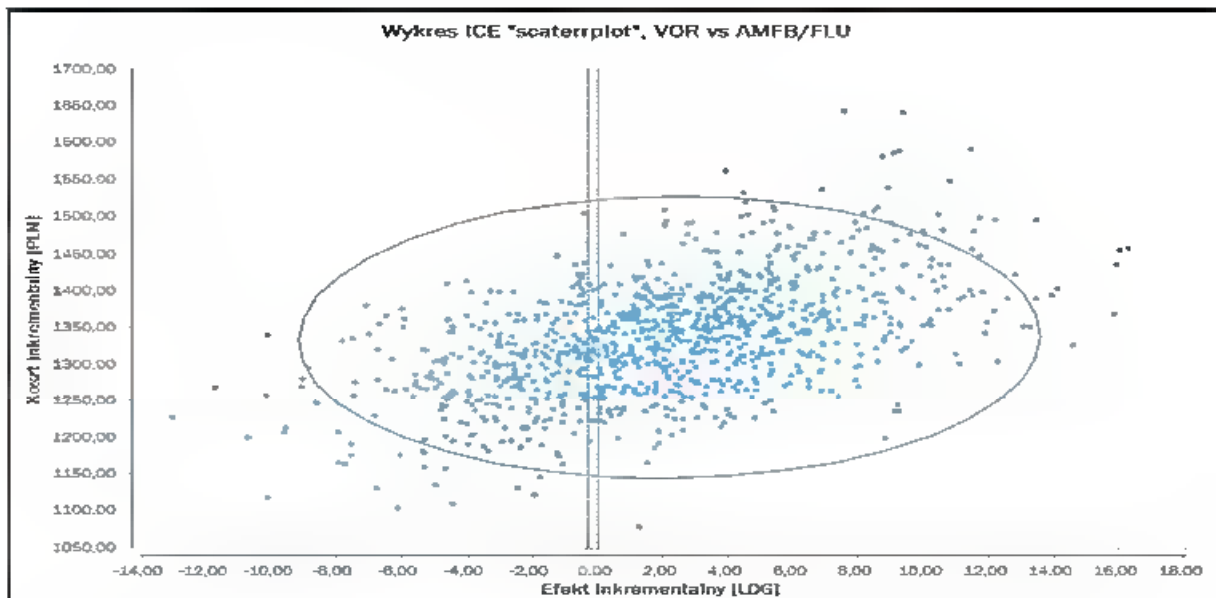
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VOR vs AMFB/FLU w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są uzyskane dni życia (LDG). Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków).

Tabela 55 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: LDG) – symulacja Monte Carlo – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Parametr		VOR	AMFB/FLU
Koszt [PLN]	Średnia	██████████	2 848,95
	Odchylenie standardowe (SD)	██████████	662,62
	Wartość minimalna	██████████	1 754,87

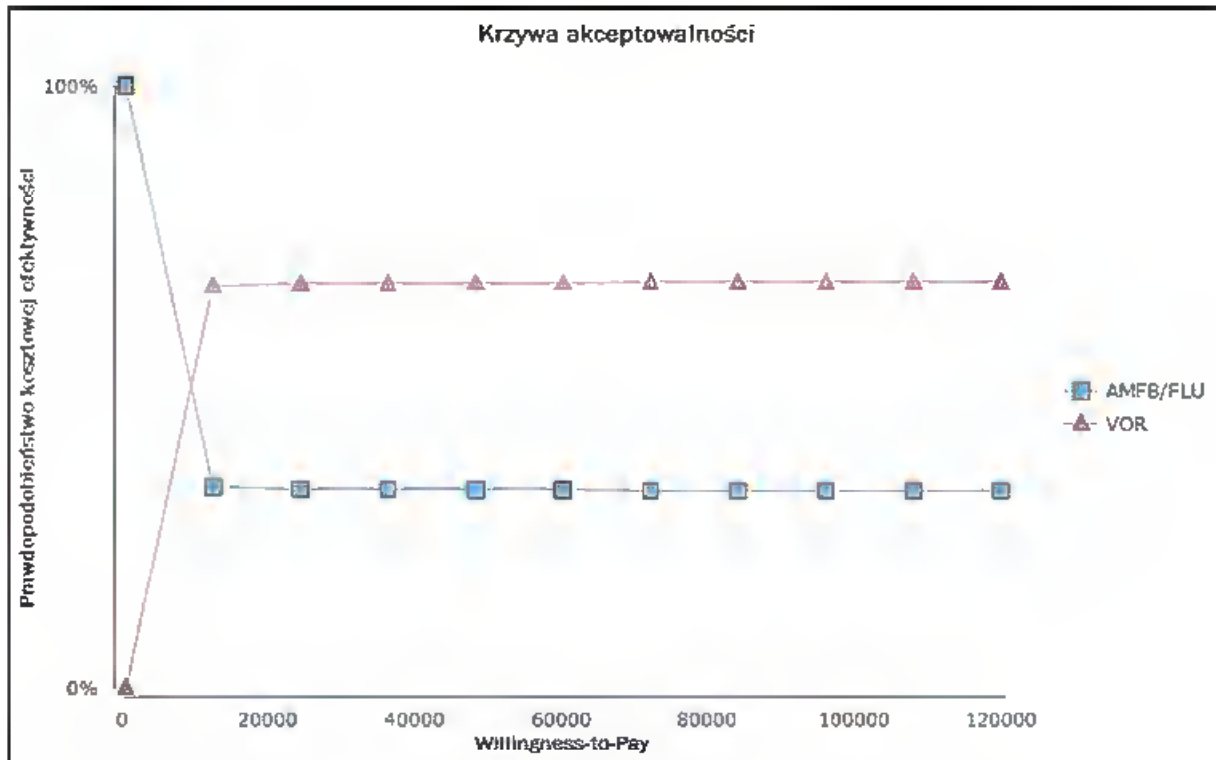
Parametr		VOR	AMFB/FLU
	Mediana		2 779,56
	Wartość maksymalna		4 717,23
Efekt [LDG]	Średnia	75,45	73,18
	Odczylenie standardowe (SD)	3,27	3,67
	Wartość minimalna	62,96	59,89
	Mediana	75,70	73,35
	Wartość maksymalna	84,16	83,73

Graficzne przedstawienie wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania worykonazolu z amfoterycyną B/flukonazolem znajduje się na poniższym wykresie. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność. Przerywana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania VOR vs AMFB/FLU; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii VOR, natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICER dla porównania VOR vs AMFB/FLU jest powyżej progu opłacalności.



Wykres 7 Niepewność oszacowania współczynnika ICER dla porównania VOR vs AMFB/FLU (jednostka efektywności: LDG) – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności typu „net benefits” (terminologia używana w programie *TreeAge*[®]), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane dni życia (oś odciętych).



Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii (jednostka efektywności: LDG)

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=119 577 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za LDG, istnieje ok. 68% prawdopodobieństwo, że terapia VOR jest kosztowo-efektywna względem porównywanej interwencji (AMFB/FLU).

10. Przegląd analiz ekonomicznych

10.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 14.6.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Cochrane Library,
- Center for Review and Dissemination (CRD),
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 27.03.2015 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 56 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Leczenie inwazyjnej aspergilozy: worykonazol podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w dniu 1. (12 mg/kg), następnie 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie (8 mg/kg) przez co najmniej 7 dni, dalej pacjenci przechodzili na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie [17]; ❖ Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: worykonazol podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w dniu 1. (12 mg/kg), następnie 3 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie (6 mg/kg). Po 3 dniach pacjenci mogli przechodzić na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie [22]. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Nie zastosowano ograniczeń. <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ analizy koszty-użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA), analizy minimalizacji kosztów (CMA)

Parametr	Analizy ekonomiczne
	Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.
	Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
	Punkty końcowe: ❖ LYG, LDG ❖ QALY
Kryteria wykluczenia	Populacja: ❖ populacja pacjentów nie zgodna z kryteriami włączenia
	Interwencja: ❖ worykonazol p.o. podawany w innej dawce niż zalecanej (niezgodny z praktyką kliniczną)
	Rodzaj badania: ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze

10.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

10.3. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 16 519 abstraktów, wśród których 11 publikacji spełniało kryteria włączenia do analizy (tylko 1 analiza dotyczyła leczenia kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, pozostałe analizy dotyczyły leczenia inwazyjnej aspergilozy). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.

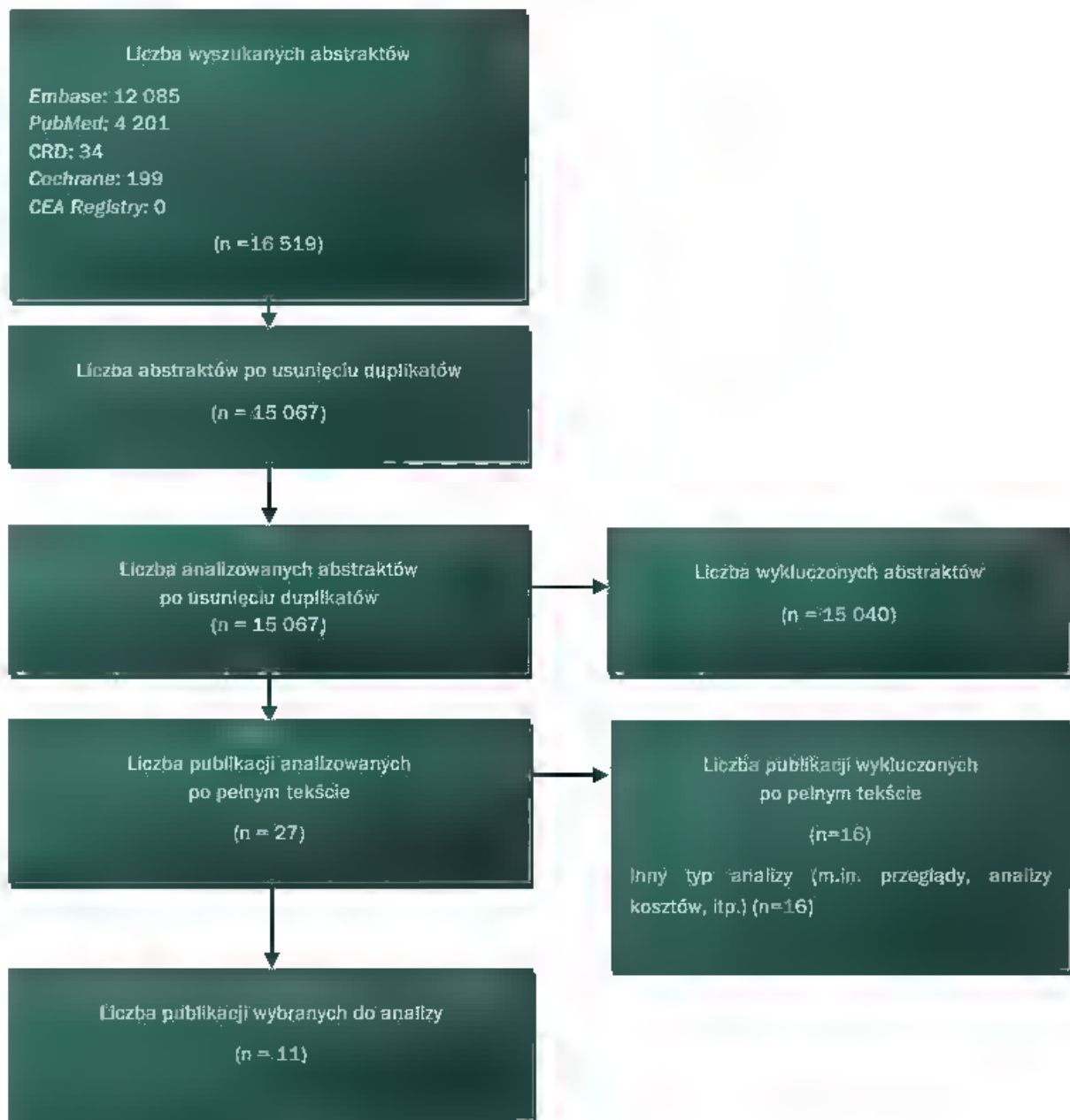


Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [25]

Zidentyfikowano 10 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz 1 analizę w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 57 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – Inwazyjna aspergiloza

Publikacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Populacja	Intervencja	Technika analityczna/ horizont czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Selleslag 2009 [35]	Belgia/ £ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z Inwazyjną aspergiloza	Worykonazol kaspofungina Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgzybicze.	Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Czas trwania leczenia zakażenia grzybiczego wywodzonego przez Aspergillus zgodnie z wartościami z badań) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Model farmakoeconomiczny (deterministyczny). Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wy ceny świadczeń z roku 2008.	Całkowite koszty: WOR: 11 996 £ Kaspofungina: 13 657 £ Δ koszty: -1 661 £	Worykonazol jest kosztowo-efektywną opcją w porównaniu z kaspofunginą w leczeniu Inwazyjnej aspergilozy.
Greene 2007 [15]	Stany Zjednoczone/ \$ Społeczna	Pacjenci z Inwazyjną aspergiloza płuc (dobrze odgraniczone nacieki guzkowe z lub bez objawu „halo” (na-10-sig))	Worykonazol Amfoterocyyna B (AMFB) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgzybicze.	Analiza kosztów – efektywność (CEA) 1-2 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni). Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, badanie GCA, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: wyceny świadczeń z roku 2004	Z „halo”: Całkowite koszty na pacjenta: WOR: 40 380 \$ AMFB: 48 985 \$ Δ koszty: -8 605 \$ Efekty (odsetek przeżytych): WOR: 75% QAL: 65% Δ efekty: 10% CER: VOR terapia dominująca bez „halo”:	Wśród pacjentów z Inwazyjną aspergiloza płuc, Ci ze „halo” mają lepsze przeżycie i niższe koszty w porównaniu z pacjentami bez „halo”. U pacjentów z „halo” odsetek przeżyć jest wyższy koszty są niższe w grupie VOR w porównaniu do AMFB stosowanych w innych leczeniach.

Publikacja	Kraj/watnia/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horyzont-czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Dominguez-Gil 2007 [13]	Hiszpania/ € Płatnika (szpital)	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą	Worykonazol kaspofungina Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowily różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Czas trwania leczenia zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i> zgodnie z wartościami z badania <i>Fungosol</i> (średnia długość 20,94 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model farmakoekonomiczny. Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wy ceny świadczeń z roku 2006.	Całkowite koszty na pacjenta: WOR: 48 133 \$ AMFB: 45 938 \$ Δ koszty: 2 195 \$ efekty (odssetek przeżyć): WOR: 66% IAB: 40% Δ efekty: 26% ICER: 8 442 \$	Worykonazol jest kosztowo-efektywną opcją w porównaniu do kaspofunginy u pacjentów z inwazyjną aspergilozą z masą ciała <103,42 kg.
Ament 2007 [4]	Holandia/ € Płatnika (szpital)	Dorośli biorcy HSCT (ang. hematopoietic stem cell transplantation, przeszczepianie macierzystych	WOR/L-AMB WOR/kaspofungina WOR/D-AMB WOR/L-AMB + kaspofungina -AMB/VOR	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) dożywni brak dyskontowania	Model decyzyjny (12-tygodni) oraz cykle Markowa dożywni). Źródła danych o efektywności: na	Całkowite koszty: WOR/kaspofungina: 6 631 € WOR/D-AMB: 6 957 € WOR/L-AMB: 8 239 € WOR/L-AMB +	Przebiegowa analiza korzyści pieniężnych netto wykazała, że worykonazol/ kaspofungina jest

Publikacja	Kraj/watnia/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horyzont-czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
		komórek (kwiśtówódczych) potwierdzona lub prawdopodobna inwazyjna aspergiloza	L-AMB/kaspofungina -AMB/VOR kaspofungina terapię drugiego zuztu (zmiana terapii, zw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybiczne.	horyzont < 1 roku)	podstawie przeglądów literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wycoeny Świadczeń z roku 2005.	kaspofungina: 10 141 € L-AMB/VOR: 16 005 € L-AMB/kaspofungina: 16 460 € L-AMB/VOR kaspofungina: 17 542 € Efekty (przeżyte, lata życia): VOR/kaspofungina: 1,276 VOR/D-AMB: 1,247 VOR/L-AMB: 1,247 VOR/L-AMB + kaspofungina: 1,307 L-AMB/VOR: 1,115 L-AMB/oespofungin: 1,109 L-AMB/VOR +kaspofungin: 1,162 CER (€/LYG): VOR/kaspofungina: VOR/D-AMB: zdominowana VOR/L-AMB: zdominowana VOR/L-AMB + kaspofungina: 111 901 L-AMB/VOR: zdominowana L-AMB/oespofungin: zdominowana	strategia, która ma największe prawdopodobieństwo bycia strategią najbardziej opłacalną.

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Publikacja	Kraj/watnia/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horizont-czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Jansen 2006 [20]	Niemcy/ € Sposobczna i płatnika (szpital)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilioz	1. Worykonazol i.v., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB) Terapie drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowią różne leki przeciwegrzybiczne.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) oraz dożywni brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergilliosis (GCA) [17], opinie ekspertów (8 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2005.	TAMB/VOR [†] +caspoifungin: dominowana Całkowite koszty (12 tygodni): VOR: 25 353 €/22 090 € CAB: 20 092 €/19 637 € Δ koszty: 5 261 €/2 453 € Całkowite koszty (dożywni): VOR: 30 026 €/26 440 € CAB: 26 596 €/26 058 €* Δ koszty: 3 430 €/382 €* Efekty (przeżyte całkowite, LW, life-weeks): VOR: 174,4 CAB: 119,4 Δ efekty (VOR vs CAB): 55 ICER (dożywni): 62.34 €/6.94 €	W leceniu inwazyjnej aspergiliozy worykonazol jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z CAB.

Publikacja	Kraj/watuta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horizont-czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Garbino 2006 [14]	Szwajcaria/ CHF (Swiss francs) Płatnika (szpital)	Pacjenci z inwazyjną aspergillozą	1. Worykonazol, następnie amfoterocyyna B (CAB) 2. Amfoterocyyna B CAB, następnie worykonazol	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Model decyzyjny przygotowany w programie Microsoft Excel. Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillosis (GCA) [17]. Źródła danych kosztowych: Laryfikator cen leków oraz wy ceny świadczzeń z roku 2004.	Całkowite koszty : VOR: 37 878 CHF AmBd: 49 861 CHF 1. koszty: -11 963 CHF Efekty (odsetek pacjentów, którzy przeżyli): VOR: 70,8% CAB/FLU: 57,9% 1. efekty: 12,9% ICER: VOR terapia dominująca nad CAB	Biorąc pod uwagę, że worykonazol w leczeniu początkowym jest zarówno tańszy oraz ma lepsze wyniki zdrowotne, leczenie worykonazolem jest strategią dominującą dla terapii początkowej w inwazyjnej aspergillozie, pomimo bardzo niskich kosztów nabycia amfoterocyyny B.
Wenzel 2005 [37]	Stany Zjednoczone/ \$ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergillozą	1. Worykonazol i.v., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterocyyna B (AmBd)	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni), źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillosis (GCA) [17], opinie ekspertów (5 ekspertów). Źródła danych kosztowych: Laryfikator cen leków oraz wy ceny świadczzeń z roku 2002.	Całkowite koszty : VOR: 30 664 \$ AmBd: 34 144 \$ Δ koszty: -3 481 \$ Efekty (prawdopodobieństwo przeżycia): VOR: 0,71 CAB/FLU: 0,58 Δ efekty: 0,13 ICER: VOR jest terapią dominująca	Inkrementalna analiza koszty- efektywność wskazuje na dominację worykonazolu zarówno pod względem kosztów (terapia tańsza) jak i wyników zdrowotnych (lepsze efekty).

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Publikacja	Kraj/watuta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horyzont-czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Lewis: [23]			Stary Zjednoczone/ Płatnika (system ochrony zdrowia)				
		Pacjenci z inwazyjną aspergiloza	1. Worykonazol i.v., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (AmBd) 3. Itrakonazol (ITR)	Analiza koszty – efektywność (CEA) 1-2 tygodni (84 dni) oraz dyskontowanie (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny Markowa (12- tygodni). Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillus (GCA) (17). Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillus (GCA) (17), opinie ekspertów, (3 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny	Całkowite koszty (12 tygodni): YOR: 26 794 € CAB: 24 509 € ITR: 22 007 € Δ koszty (WOR vs CAB): 2 285 € Całkowite koszty (doży- wotni): WOR: 32 651 € CAB: 33 616 € ITR: 29 115 € Δ koszty (WOR vs CAB):	Dane pokazują, jak ważna jest ocena całkowitych kosztów leków, w przypadku, gdy porównujemy koszty schematów leczenia, nie tylko leczenia początkowego. Leczenie początkowe worykonazolem ma kosztową przewagę nad AmBd w całkowitych kosztach leczenia przeciwgrzybiczego przypadających na pacjenta.
Jansen 2005 [19]	Holandia/ € Spoteczna	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergiloza	1. Worykonazol i.v., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB) 3. Itrakonazol (ITR)	Analiza koszty – efektywność (CEA) 1-2 tygodni (84 dni) oraz dyskontowanie (horyzont < 1 roku)	Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillus (GCA) (17), opinie ekspertów, (3 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny	Całkowite koszty (12 tygodni): YOR: 26 794 € CAB: 24 509 € ITR: 22 007 € Δ koszty (WOR vs CAB): 2 285 € Całkowite koszty (doży- wotni): WOR: 32 651 € CAB: 33 616 € ITR: 29 115 € Δ koszty (WOR vs CAB):	W leczeniu inwazyjnej aspergilozy worykonazol jest terapią dominującą nad CAB oraz kosztowo-efektywną w porównaniu z ITR.

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Publikacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horizont czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Forstein 2004 [32]	Kanada/ \$ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergillozą	1. Worykonazol i.V., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB)	Analiza koszty – efektywność (CEA) 2 tygodni (94 dni) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Model decyzyjny. Źródła danych o efektywności: Global Comparative Aspergillosis (GCA) [17], opinie panelu ekspertów (15 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wycoany świadczeń z roku 2002.	-965 € Efekty (przeżycie całkowite, LW, life- weeks): VOR: 174,0 CAB: 116,1 ITR: 150,4 Δ efekty (VOR vs CAB) 57,9 ICER: VOR terapia dominująca nad CAB	Worykonazol w leczeniu inwazyjnej aspergillozy zwiększa szanse skutecznego leczenia, poprawy przeżycia i może stanowić strategię ograniczenia kosztów w Kanadzie.

VOR – worykonazol; CAB – conventional amphotericin B deoxycholate; AmBd – amphotericin B deoxycholate; D-AMB – amphotericin B desoxycholate; L-AMB – lipid formulations of amphotericin B; *autorzy niniejszej analizy zauważyli pewne nieprawidłowości w analizie Jansen 2006, inne wartości są podane w abstrakcie, a inne w treści analizy, w tabeli zamieszczano Informacja, które zostały podane w treści analizy

Tabela 58 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Publikacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horizont czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Rotstein 2008 [31]	Kanada/ \$ Płatnika publicznego (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.	Porównywano 2 strategie leczenia, w których pierwszą linię leczenia stanowią: 1. Worykonazol f.v., następnie worykonazol p.o. (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyyna B, następnie fluconazol f.v., p.o.); CAB/FLU Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) staronwily różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 14 tygodni (98 dni) brak dyskontowania (horizont < 1 roku)	Źródła danych o efektywności: Global Candidemia Study (GCS) [22], opinie panelu ekspertów (12 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny świadczonych z roku 2005.	Całkowite koszty : VOR: 70 489 \$ CAB/FLU: 69 368 \$ Δ koszty: 1 121 \$ Efekty (odsetek pacjentów, którzy przeżyli): VOR: 64,52% CAB/FLU: 58,2% Δ efekty: 6,3% ICER: 17 739\$	Wyniki modelu depozyjnego wskazują na efektywność kosztową worykonazolu w porównaniu z CAB/FLU w leczeniu pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

CAB - conventional amphotericin B deoxycholate

ANALIZA EKONOMICZNA WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

11. Ograniczenia

Niniejsza analiza wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które mogą mieć ewentualny wpływ na wyniki.

Inwazyjna aspergiloza:

- ❖ Biorąc pod uwagę stan kliniczny chorych leczenie inwazyjnej aspergilozy wymaga bardzo indywidualnej, dobranej do potrzeb pacjenta ścieżki terapeutycznej. W zależności od choroby podstawowej pacjenci są hospitalizowani na różnych oddziałach szpitalnych. Dlatego też bardzo trudno jest skalkulować koszty hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Biorąc pod uwagę powyższe konieczne było zastosowanie pewnych założeń, na podstawie, których możliwe było skalkulowanie kosztów hospitalizacji. W rzeczywistości koszt hospitalizacji będzie uzależniony od choroby podstawowej pacjenta.
- ❖ Zgodnie z ChPL dla produktu *Voriconazol Polpharma*[®] jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat: Do badania GCA włączono pacjentów >12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą [17]. Średnia wieku pacjentów wynosiła 49 lat. Badanie GCA dotyczy populacji pacjentów dorosłych, jednak dolna granica odchylenia standardowego (12 lat), jednoznacznie wskazuje, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie uczestniczyli również pacjenci poniżej 18 roku życia. Nie odnaleziono jednak badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedyne badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki.

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii:

- ❖ Analogicznie jak w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy bardzo trudno jest skalkulować koszty hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Często przebywają na oddziałach intensywnej terapii, gdzie koszty związane z pobytem oblicza się na podstawie skali TISS. Biorąc pod uwagę powyższe konieczne było zastosowanie pewnych założeń, na podstawie, których możliwe było skalkulowanie kosztów hospitalizacji. Należy jednak podkreślić, że koszty hospitalizacji zbadano w ramach analizy wrażliwości i nie miały one wpływu na wynik końcowy analizy tj. współczynnik ICER. Jednakże koszt całkowity porównywanych grup terapeutycznych w rzeczywistości może być wyższy.
- ❖ Zgodnie z ChPL dla produktu *Voriconazol Polpharma*[®] jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat: Do badania

GCS włączono pacjentów >12 r.ż. z udokumentowaną kandydemią. Średnia wieku pacjentów wynosiła 53 lata [22]. Badanie GCS dotyczyło populacji pacjentów dorosłych jednak dolna granica odchylenia standardowego (13 lat), jednoznacznie wskazuje, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie uczestniczyli również pacjenci poniżej 18 roku życia. Nie odnaleziono jednak badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedyne badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki.

12. Dyskusja

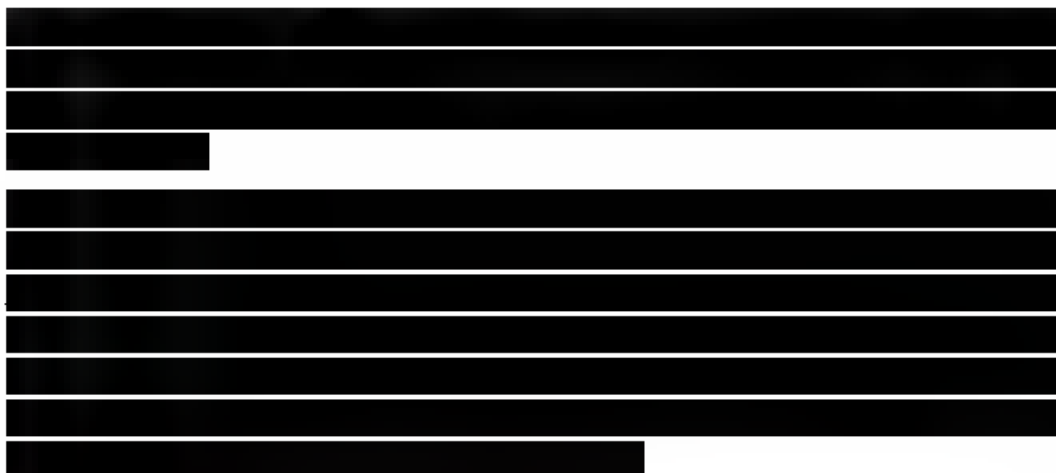
Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania worykonazolu w postaci doustnej (*Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl., kod EAN 5909991063177) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. W tym celu skonstruowano dwa modele decyzyjne przedstawiające przebieg analizowanych chorób (dla inwazyjnej aspergilozy: w 12 tygodniowym oraz dożywotnim horyzoncie czasowym; dla kandydemii: w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym). Zastosowaną techniką analityczną w obydwu przypadkach była analiza koszty-efektywność (CEA). Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były:

- W przypadku inwazyjnej aspergilozy: zyskane lata życia wyrażone w jednostkach LYG. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).
- W przypadku kandydemii bez towarzyszącej neutropenii: zyskane dni życia wyrażone w jednostkach LDG. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Podsumowanie wyników

Inwazyjna aspergiloza (horyzont 12 tygodniowy)

W 12-tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,43 i 0,41 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,02 LYG).



Inwazyjna aspergiloza (horyzont dożywotni)

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,14 i 2,20 LYG (różnica VOR versus AMFB wynosi 0,94 LYG).

[REDACTED]

[REDACTED]

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W 14-tygodniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania VOR oraz AMFB/FLU uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 75,45 oraz 73,16 zyskanych dni życia, LDG (różnica VOR versus AMFB/FLU wynosi 2,29 LDG).

[REDACTED]

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy odnaleziono 10 publikacji spełniających kryteria włączenia, a w przypadku leczenia kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia. Szczegółowy opis uwzględnionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 10.3.

W badaniach klinicznych GCA [17] i GCS [22], na których opierają się w/w analizy kosztowe stosowano konwencjonalną amfoterycynę B (dezoksycholan amfoterycyny B). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu inwazyjnej

aspergilozy zalecana jest lipidowa postać amfoterycyny B, ze względu na mniejszą nefrotoksyczność. Natomiast w opinii ekspertów medycznych stosowane są wszystkie postacie amfoterycyny, zarówno konwencjonalna jak i postacie niekonwencjonalne. Preparat *Fungizone*[®] do listopada 2014 r. był sprowadzany w ramach tzw. importu docelowego, głównie ze względów ekonomicznych (od listopada 2014 r. został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski). Amfoterycynę B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci [24]. Konwencjonalna amfoterycyna B była uważana za "złoty standard" leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych przez ponad 40 lat. Jednak ze względu na swoją nefrotoksyczność powstały nowe formy lipidowe amfoterycyny B (liposomalna, koloidalna i lipidowa). Można stwierdzić (w oparciu o dostępne dowody naukowe), iż obie postacie nie różnią się pod względem skuteczności klinicznej, jednak należy monitorować leczenie konwencjonalną AMFB pod kątem nefrotoksyczności, która może być odwracalna po przerwaniu leczenia. Ponieważ zarówno koszty amfoterycyny B jak i koszty leczenia działań niepożądanych są rozliczane w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta nie będzie to miało wpływu na wyniki końcowe analizy.

Inwazyjna aspergiloza

W opracowaniach dotyczących inwazyjnej aspergilozy worykonazol najczęściej porównywany był z amfoterycyną B [4, 14, 15, 19, 20, 23, 32, 37] (tylko w dwóch spośród 10 analiz VOR porównywano z kaspofunginą [13, 35]). Wyłącznie w publikacji *Jansen 2005* [19], analizowano również porównanie pomiędzy worykonazolem a itrakonazolem, którego postać roztwór doustny rekomendowana w wytycznych leczenia inwazyjnej aspergilozy nie jest dostępna w Polsce [7]. Wszyscy pacjenci w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu z powodu braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia toksyczności lub innych zmieniali terapię (tzw. „switch”) na inne licencjonowane leki przeciwgrzybicze. Zastosowaną techniką analityczną dla porównania worykonazol *versus* amfoterycyna B była analiza koszty-efektywność, a ocenianym punktem końcowym było przeżycie pacjentów (wyrażone jako odsetek przeżyć, bądź zyskane dni/tygodnie życia). Podobnie jak w niniejszej analizie dane o skuteczności analizowanych terapii zaczerpnięto z badania klinicznego GCA [17] oceniającego efektywność worykonazolu i amfoterycyny B, natomiast zużycie zasobów było weryfikowane przez ekspertów (bądź przez panel ekspertów) pod kątem praktyki klinicznej obowiązującej w danym kraju. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu decyzyjnego (lub modelu decyzyjnego z cyklami Markowa) w 12-tygodniowym bądź dożywotnim horyzoncie czasowym. Analiza ekonomiczna została oparta na modelach opisanych w publikacjach: *Wenzel 2005* [37], *Jansen 2005* [19], *Jansen 2006* [20]. Wnioski wpływające z w/w analiz są zbieżne z wynikami niniejszej

analizy tzn. leczenie inwazyjnej aspergilozy w dożywotnym horyzoncie czasowym z zastosowaniem worykonazolu przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia w porównaniu z amfoterycyną B (1,06 LYG (55 tygodni) w analizie *Jansen 2006* [20], 1,11 LYG (57,9 tygodni) w analizie *Jansen 2005* [19] w porównaniu z 0,95 LYG w niniejszej analizie). Wnioski wypływające z analiz *Greene 2007* [15], *Garbino 2006* [14], *Wenzel 2005* [37], *Jansen 2005* [19] oraz *Rotstein 2004* [32] są identyczne z wnioskami z niniejszej analizy ekonomicznej, tj. leczenie z zastosowaniem VOR jest terapią dominującą tzn. jest tańsze i przynosi lepsze efekty w porównaniu do AMFB.

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Tylko jedna publikacja *Rotstein 2008* [31] dotyczyła leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii, w której porównywano worykonazol z amfoterycyną B, a następnie flukonazolem. Wszyscy pacjenci w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu z powodu braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia toksyczności lub innych zmieniali terapię (tzw. „switch”) na inne licencjonowane leki przeciwgrzybicze. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-efektywność, a ocenianym punktem końcowym było przeżycie pacjentów. Dane o skuteczności analizowanych terapii zaczerpnięto z badania klinicznego GCS [22] oceniającego efektywność worykonazolu i amfoterycyny B/flukonazolu, natomiast zużycie zasobów było weryfikowane przez panel ekspertów pod kątem obowiązującej praktyki klinicznej. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu decyzyjnego w 14-tygodniowym horyzoncie czasowym. Taki sam schemat modelu został zastosowany w niniejszej analizie. Leczenie z zastosowaniem worykonazolu przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych dni życia w porównaniu z AMFB/FLU. Wnioski wypływające z analizy *Rotstein 2008* [31] są identyczne z wnioskami z niniejszej analizy ekonomicznej, tj. leczenie z zastosowaniem VOR jest droższe, ale przynosi lepsze efekty w porównaniu do AMFB/FLU.

13. Wnioski

W wyniku leczenia inwazyjnej aspergilozy z udziałem worykonazolu (produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w porównaniu do amfoterycyny B uzyskuje się zarówno dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia jak i mniejsze nakłady płatnika w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W wyniku leczenia kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii z udziałem worykonazolu (produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) w porównaniu do amfoterycyny B/flukonazolu uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych dni życia w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Objęcie worykonazolu p.o. refundacją zwiększyłoby szansę na skuteczne i tańsze leczenie u chorych z inwazyjną aspergilozą.

[REDACTED]

14. Załączniki

14.1. Preparaty zawierające flukonazol (postać doustna)

W tabeli poniżej przedstawiono preparaty zawierające flukonazol postać doustna dostępne we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej 110.1 „Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne” [28].

Tabela 59 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających flukonazol w postaci doustnej (tabletki i kapsułki)

Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za DDD=200 mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Flucofast, kaps., 50 mg; 7 kaps.; 5909990490516	110.1*	14,11	11,64	8,29	5,82	4,74
Flucofast, kaps., 50 mg; 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.); 5909990490523	110.1*	26,84	23,27	15,21	11,63	4,35
Flucofast, kaps., 150 mg; 1 kaps.; 5909990490615	110.1*	5,98	4,99	3,49	2,49	4,65
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990662371	110.1*	27,81	23,27	16,18	11,63	4,62
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909990662388	110.1*	106,45	93,08	59,91	46,54	4,28
Flucónazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg; 7 szt.; 5909990912346	110.1*	11,61	11,61	5,81	5,8	3,32

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za DDD=200 mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg; 14 szt.; 5909990912360	110.1*	21,91	21,91	10,96	10,95	3,13
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg; 7 szt.; 5909990912896	110.1*	21,91	21,91	10,96	10,95	3,13
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg; 28 szt.; 5909990912988	110.1*	78,9	78,9	39,45	39,45	2,82
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 200 mg; 7 szt.; 5909990913466	110.1*	43,09	43,09	21,55	21,54	3,08
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg; 1 tabl. (blist.); 5909990017874	110.1*	5,62	4,99	3,13	2,49	4,17
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg; 3 tabl. (blist.); 5909990017881	110.1*	16,01	14,96	8,53	7,48	3,79
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg; 28 tabl.; 5909990780181	110.1*	87,55	87,55	43,78	43,77	3,13
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg; 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.); 5909990859610	110.1*	25,17	23,27	13,54	11,63	3,87
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg; 7 tabl. (blist.); 5909990859672	110.1*	12,69	11,64	6,87	5,82	3,93

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za DDD=200 mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg; 7 tabl. (blist.); 5909990859719	110.1*	25,17	23,27	13,54	11,63	3,87
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg; 7 szt. (1 blist.po 7); 5909991022549	110.1*	44,23	44,23	22,12	22,11	3,16
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg; 14 szt. (2 blist.po 7); 5909991022556	110.1*	83,2	83,2	41,6	41,6	2,97
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg; 7 kaps.; 5909990869688	110.1*	11,73	11,64	5,91	5,82	3,38
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg; 14 kaps.; 5909990869695	110.1*	23,84	23,27	12,21	11,63	3,49
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg; 7 kaps.; 5909990869732	110.1*	23,27	23,27	11,64	11,63	3,33
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps.; 5909990869756	110.1*	79,86	79,86	39,93	39,93	2,85
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 200 mg; 7 kaps.; 5909990869770	110.1*	43,69	43,69	21,85	21,84	3,12
Flumycon, kaps., 50 mg; 14 szt. (2 blist.po 7 szt.); 5909990356010	110.1*	24,41	23,27	12,78	11,63	3,65

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za DDD=200 mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Flumycon, kaps., 100 mg; 7 kaps.; 5909990356119	110.1*	31,21	23,27	19,58	11,63	5,59
Flumycon, kaps., 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909990356126	110.1*	88,87	88,87	44,44	44,43	3,17
Flumycon, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990652273	110.1*	12,86	11,64	7,04	5,82	4,02
Flumycon, kaps., 150 mg; 7 kaps.; 5909991029951	110.1*	36,06	34,91	18,61	17,45	3,54
Flumycon, kaps., 150 mg; 1 szt.; 5909991034115	110.1*	5,98	4,99	3,49	2,49	4,65
Flumycon, kaps., 200 mg; 7 kaps.; 5909991034214	110.1*	43,66	43,66	21,83	21,83	3,12
Mycosyst, kaps., 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990642533	110.1*	26,79	23,27	15,16	11,63	4,33
Mycosyst, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990980512	110.1*	12,69	11,64	6,87	5,82	3,93
Mycosyst, kaps., 100 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990980611	110.1*	98,28	93,08	51,74	46,54	3,70
Mycosyst, kaps., 200 mg; 7 kaps. (blist.); 5909991118914	110.1*	46,5	46,5	23,25	23,25	3,32

*110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne

14.2. Charakterystyka pacjentów pod kątem choroby podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono choroby podstawowe pacjentów z inwazyjną aspergilozą wraz z liczbę pacjentów w oparciu o badanie GCA [17] oraz skalkulowany średni odsetek pacjentów wykorzystany do kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji. W grupie stosującej worykonazol u dwóch pacjentów wystąpiła inna choroba podstawowa niż wymienione poniżej. Z uwagi na brak możliwości dopasowania odpowiedniej grupy JGP dla choroby określonej, jako „inne” nie wykorzystano tych informacji w dalszych kalkulacjach.

Tabela 60 Charakterystyka pacjentów z inwazyjną aspergilozą pod kątem choroby podstawowej

Choroba podstawowa	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów [%]		Średni odsetek [%]	Źródła danych
	VOR (N=144)	AMFB (N=133)	VOR (N=144)	AMFB (N=133)		
Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	37	30	25,7	22,6	24,19%	[17]
Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	6	6	4,2	4,5	4,33%	
Ostra białaczka	58	60	40,3	45,1	42,60%	
Inne nowotwory układu krwiotwórczego	17	18	11,8	13,5	12,64%	
Przeszczep narządów bitych	9	5	6,2	3,8	5,05%	
AIDS	6	7	4,2	5,3	4,69%	
Pacjenci stosujący wysokie dawki sterydów	9	7	6,2	5,3	5,78%	

W tabeli poniżej przedstawiono choroby podstawowe pacjentów z kandydemią u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii wraz z liczbę pacjentów w oparciu o badanie Rex 2003 [30] zidentyfikowane na podstawie wytycznych ESCMID [12] oraz skalkulowany średni odsetek pacjentów wykorzystany do kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji. Z uwagi na brak możliwości dopasowania odpowiedniej grupy JGP dla pozostałych chorych, dla których nie podano informacji dotyczących jednostek chorobowych, nie wykorzystano tych informacji w dalszych kalkulacjach.

Tabela 61 Charakterystyka pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii pod kątem choroby podstawowej

Choroba podstawowa	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów [%]		Średni odsetek [%]	Źródła danych
	FLU (N=107)	FLU/AMFB (N=112)	FLU (N=107)	FLU/AMFB (N=112)		
Przeszczep narządów	1	4	0,9	3,6	2,25%	[30]
Nowotwór	20	21	18,7	18,8	18,72%	
Pacjenci poddani długoterminowo dializom	10	10	9,3	8,9	9,14%	
Infekcja HIV	0	4	0,0	3,6	1,79%	
Cukrzyca	37	33	34,6	29,5	32,02%	

14.3. Średnia wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację średniego punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla inwazyjnej aspergilozy (na podstawie charakterystyki pacjentów z badania GCA [17] pod kątem choroby podstawowej, u chorych z inwazyjną aspergilozą dopasowano odpowiednie poradnie, w których pacjenci poddani są leczeniu ambulatoryjnemu).

Tabela 62 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla inwazyjnej aspergilozy

Jednostka chorobowa	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych	Poradnie realizujące zakres świadczeń	Średnia cena punktu [PLN]	Źródła danych
Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych Ostra białaczka Inne nowotwory układu krwiotwórczego	Świadczenia w zakresie hematologii	poradnia hematologiczna poradnia nowotworów krwi	9,20	[18, 39]
Przeszczep narządów litych	Świadczenia w zakresie transplantologii	poradnia transplantologiczna	9,29	
AIDS	Świadczenia w zakresie leczenia AIDS	poradnia profilaktyczno- lecnicza (HIV/AIDS)	12,81	

Jednostka chorobowa	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych	Poradnie realizujące zakres świadczeń	Średnia cena punktu (PLN)	Źródła danych
Pacjenci stosujący wysokie dawki sterydów	Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	poradnia chorób płuc	9,21	
Średnia cena punktu rozliczeniowego			10,13	

tabela przedstawia stan na 30.03.2015 r. [18]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację średniego punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (na podstawie charakterystyki pacjentów z badania Rex 2003 [30] pod kątem choroby podstawowej, u chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii dopasowano odpowiednie poradnie, w których pacjenci poddani są leczeniu ambulatoryjnemu).

Tabela 63 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Jednostka chorobowa	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych	Poradnie realizujące zakres świadczeń	Średnia cena punktu (PLN)	Źródła danych
Przeszczep narządów	Świadczenia w zakresie transplantologii	poradnia transplantologiczna	9,29	[18, 39]
Nowotwór	Świadczenia w zakresie onkologii	poradnia onkologiczna	9,22	
Pacjenci poddani długoterminowo dializom	Świadczenia w zakresie nefrologii	poradnia nefrologiczna	9,10	
Infekcja HIV	Świadczenia w zakresie leczenia AIDS	poradnia profilaktyczno- lecnicza (HIV/AIDS)	12,81	
Cukrzyca	Świadczenia w zakresie chorób metabolicznych	poradnia chorób metabolicznych	9,35	
Średnia cena punktu rozliczeniowego			9,95	

tabela przedstawia stan na 30.03.2015 r. [18]

14.4. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [33].

Tabela 64 Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. ust. 10):	
▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.3, Rozdział 8
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.3, Rozdział 8
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.3
▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. ust. 12) ;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 14.6
▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. ust. 12).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.3 (Diagram 3)
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.1
▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (119 577 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.1 Rozdział 7.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Pliki VOR_aspergila.trex VOR_kandydemia.trex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 3)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. ust. 4)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. ust. 5): ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. ust. 6): 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2, Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. ust. 7).	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Parametr	Komentarz
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.4
Analiza musi zawierać:	
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. ust. 1)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1 Rozdział 18

14.5. Urzędowa marża detaliczna [36]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 65 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x – 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x – 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x – 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x – 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x – 80,00 PLN)

od	do	zasada marży (detaflowe)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x - 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x - 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczeo specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczeo specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [36].

14.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 66 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	4 201
#2	Voriconazole [Supplementary Concept]	2 333
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	0
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	4 201
#7	uk-109,496	4 201
#8	uk-109496	3
#9	uk 109496	3
#10	uk109496	4 201
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidynyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	1
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 201

Tabela 67 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	34

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#2	'voriconazole' [Mesh]	0
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	0
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	0
#7	uk-109,496	0
#8	uk-109496	0
#9	uk 109496	0
#10	uk109496	0
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidinył) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	34

Tabela 68 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	199
#2	'voriconazole' [Mesh]	0
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	2
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	0
#7	uk-109,496	0
#8	uk-109496	0
#9	uk 109496	0
#10	uk109496	0
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidinył) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	199

Tabela 69 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	12 083
#2	'voriconazole'/exp	11 770
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	513
#5	Pfizer brand of voriconazole	2
#6	UK 109,496	34
#7	uk-109,496	34
#8	uk-109496	106
#9	uk 109496	106
#10	uk109496	1
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidinyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol*	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	1
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12 085

Tabela 70 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	voriconazole	0
#2	Voriconazol Polpharma	0
#3	Vfend	0
#4	#1 OR #2 OR #3	0

15. Spis tabel

Tabela 1 Dawkowanie oraz długość leczenia worykonazolem <i>i.v.</i>	24
Tabela 2 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i>	25
Tabela 3 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i>	26
Tabela 4 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	26
Tabela 5 Ogólne informacje dotyczące długości leczenia worykonazolem <i>p.o.</i>	27
Tabela 6 Długość leczenia worykonazolem <i>i.v.</i> oraz <i>p.o.</i> w leczeniu inwazyjnej aspergilozy - zestawienie	27
Tabela 7 Długość leczenia worykonazolem <i>i.v.</i> oraz <i>p.o.</i> w leczeniu kandydemii - zestawienie.....	28
Tabela 8 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce.....	28
Tabela 9 Dawkowanie oraz długość leczenia amfoterycyną B.....	29
Tabela 10 Koszty jednostkowe flukonazolu <i>p.o.</i>	30
Tabela 11 Kalkulacja kosztów flukonazolu <i>p.o.</i>	30
Tabela 12 Długość leczenia flukonazolem <i>i.v.</i> oraz <i>p.o.</i>	30
Tabela 13 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii inwazyjnej aspergilozy wraz z długością leczenia i dawkowaniem.....	31
Tabela 14 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii kandydemii bez towarzyszącej neutropenii wraz z długością leczenia i dawkowaniem	32
Tabela 15 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – inwazyjna aspergiloza.....	33
Tabela 16 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą	34
Tabela 17 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą w trakcie 12-tygodniowego horyzontu czasowego	34
Tabela 18 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	35
Tabela 19 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.....	36
Tabela 20 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w trakcie 14-tygodniowego horyzontu czasowego	37
Tabela 21 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z inwazyjną aspergilozą ..	38
Tabela 22 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.....	39
Tabela 23 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz waga pacjentów.....	46
Tabela 24 Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)	47
Tabela 25 Czas do wystąpienia zmiany terapii (inwazyjna aspergiloza)	47
Tabela 26 Tygodniowe prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu.....	48
Tabela 27 Parametry kosztowe – koszty jednostkowe oraz zużycie zasobów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	50
Tabela 28 Parametry kosztowe modelu decyzyjnego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.....	51
Tabela 29 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz waga pacjentów.....	51
Tabela 30 Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)	52

Tabela 31 Czas trwania terapii początkowej	53
Tabela 32 Prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu leczenia	54
Tabela 33 Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności w trakcie leczenia początkowego	54
Tabela 34 Parametry kosztowe – koszty jednostkowe oraz zużycie zasobów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	55
Tabela 35 Parametry kosztowe modelu decyzyjnego w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	56
Tabela 36 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	58
Tabela 37 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	58
Tabela 38 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	59
Tabela 39 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	60
Tabela 40 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego	61
Tabela 41 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego	62
Tabela 42 Wyniki analizy ekonomicznej dla kandydemii – analiza podstawowa oraz analiza progowa	63
Tabela 43 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	66
Tabela 44 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – inwazyjna aspergiloza	67
Tabela 45 Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności w trakcie leczenia początkowego – analiza wrażliwości	69
Tabela 46 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	70
Tabela 47 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywotnim horyzoncie czasowym – inwazyjna aspergiloza	72
Tabela 48 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	77
Tabela 49 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla inwazyjnej aspergilozy	81
Tabela 50 „Niepewne” parametry kosztowe wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla inwazyjnej aspergilozy	82
Tabela 51 „Niepewne” parametry kliniczne wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla inwazyjnej aspergilozy	83
Tabela 52 „Niepewne” parametry kosztowe wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	83
Tabela 53 „Niepewne” parametry kliniczne wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	84
Tabela 54 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniający efekt: LYG) – symulacja Monte Carlo – inwazyjna aspergiloza	84
Tabela 55 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniający efekt: LDG) – symulacja Monte Carlo – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	86
Tabela 56 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	89
Tabela 57 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – inwazyjna aspergiloza	92

Tabela 58 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	99
Tabela 59 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających flukonazol w postaci doustnej (tabletki i kapsułki)	107
Tabela 60 Charakterystyka pacjentów z Inwazyjną aspergilozą pod kątem choroby podstawowej.....	111
Tabela 61 Charakterystyka pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii pod kątem choroby podstawowej	112
Tabela 62 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla inwazyjnej aspergilozy	112
Tabela 63 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.....	113
Tabela 64 Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań.....	114
Tabela 65 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	116
Tabela 66 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 27.03.2015 r.).....	117
Tabela 67 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 27.03.2015 r.)	117
Tabela 68 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (data 27.03.2015 r.).....	118
Tabela 69 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (data 27.03.2015 r.).....	119
Tabela 70 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 27.03.2015 r.)	119

16. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego – inwazyjna aspergiloza.....	42
Diagram 2 Struktura modelu farmakoekonomicznego – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	43
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [25].....	91
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą.....	59
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.....	60
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – inwazyjna aspergiloza	76
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii ...	79
Wykres 5 Niepewność oszacowania współczynnika ICER dla porównania VOR vs AMFB (jednostka efektywności: LYG) – inwazyjna aspergiloza	85
Wykres 6 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia inwazyjnej aspergilozy (jednostka efektywności: LYG)	86
Wykres 7 Niepewność oszacowania współczynnika ICER dla porównania VOR vs AMFB/FLU (jednostka efektywności: LDG) – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	87
Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii (jednostka efektywności: LDG)	88

17. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2014: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/003/AWA/003_AWA_OT_4350_1_Noxafil_GVHD_2014.03.14.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=779>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf
4. Ament AJHA, Hubben MWA, Verweij T, Poynton C, Kumar RN, Jansen JP. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modeling approach. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):385–393.
5. ATC/DDD Index 2015 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp 30.03.2015 r.)
6. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 27.03.2015 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. Baza Informacji o Lekach w Polsce Ministerstwa Zdrowia: <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start/> (stan na dzień 30.03.2015 r.).
8. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2002 Aug 15;35(4):359-66.
9. Butrym A, Zywar K, Dziełtzenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska*; 2011; 18(1): 47-53.
10. Charakterystyka produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*®, 200 mg, tabletki powlekane (worykonazol).
11. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl. 5):S128–49.
12. Cornely O.A, Bassetti M., Calandra T., et al (for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 19–37.
13. Domínguez-Gil A, Martín I, García Vargas M, Del Castillo A, Díaz S, Sánchez C. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. *Clinical Drug Investigation* 2007; 27(3): 197-205.

14. Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with "inexpensive" amphotericin B cost saving if "expensive" voriconazole is only used on demand? *Swiss Med Wkly.* 2006;136(39-40):624-630.
15. Greene RE, Mauskopf J, Roberts CS, Zyczynski T, Schlamm HT. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(24):2561-2568.
16. Herbrecht R, Tissot T, Agrawal A, Pagano L, Pettrikos G, Viscoli C, Groll A, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra C. 2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). 2013.
17. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
18. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (ostatni dostęp: 30.03.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
19. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM, van't Wout JW. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(10):1535-1546.
20. Jansen J.P., Kern W.V., Cornely O.A., Karthaus M., Ruhnke M., Ullmann A.J., Resch A. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. *Value Health.* 2006 Jan-Feb; 9(1):12-23.
21. Krajewska-Kulak E. Zarys mykologii dla pielęgniarek. 2005.
22. Kulberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-42.
23. Lewis JS, Boucher HW, Lubowski TJ, Ambegaonkar AJ, Day DL, Patterson TE. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. *Pharmacotherapy.* 2005;25(6):839-846.
24. Mleczko A. Worykonazol i caspofungina – nowe leki w leczeniu grzybic układowych. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI*; 2004/5: 240-246.
25. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/uri?sa=t&rci=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mySOUqH3GdCVhOeAm4CwBA&usq=AFOjCNEQ-pXB7KcPyMaaFtDMnacv5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.2G4
26. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Kraków 2014 (praca niepublikowana).
27. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.

28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
29. Przondo-Mordarska A. Zakażenia szpitalne. Etiologia i przebieg. Wrocław 1999, wyd.2.
30. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003 May 15;36(10):1221-8. Epub 2003 May 8.
31. Rotstein C, Cragin L, Laverdiere M, Garber G, Bow EJ, Scalera A, Roberts C, Sorenson SV. Economic evaluation of voriconazole for the treatment of candidemia in Canadian adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2008; 19(3): 219-226.
32. Rotstein C, Laverdière M, Marciniak A, Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2004;15(5):277–284.
33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
34. Tomaszewska A, Jędrzejczak WW. Propozycja schematu postępowania w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologicznych. *Zakażenia* 4/2006 [http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art_type=11]
35. Selleslag D, Vogelaers D, Marbaix S. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Belgium. *Acta Clīn Belg* 2009;64:393-8 (abstrakt). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19999386>
36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
37. Wenzel R, Del Favero A, Kibbler C, et al. Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(3):352–361.
38. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
39. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
40. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
41. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

-
42. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
 43. Zieleńska E. Kontrowersje dotyczące optymalnej profilaktyki i leczenia zakażeń grzybami w stanach obniżonej odporności. Przegląd Epidemiologiczny 2003;57:299-307.
 44. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
 45. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia).

18. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTED]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTED]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia zakażeń grzybiczych (inwazyjna aspergiloza, kandydemia) w Polsce

Data zakończenia analizy: [REDAKTED].