

Analiza wpływu na budżet worykonazolu  
(*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>)  
w leczeniu pacjentów z inwazyjną  
aspergilozą oraz kandydemią  
bez towarzyszącej neutropenii

***Budget impact analysis***

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW .....	4
3.	STRESZCZENIE .....	5
4.	CEL OPRACOWANIA .....	7
5.	METODYKA .....	8
5.1.	Populacja docelowa .....	8
5.2.	Perspektywa .....	9
5.3.	Horyzont czasowy .....	9
5.4.	Porównywane scenariusze .....	9
5.5.	Źródła danych .....	16
5.6.	Założenia dotyczące refundacji leku <i>Voriconazol Polpharma®</i> .....	18
5.7.	Dyskontowanie .....	19
5.8.	Współczynnik <i>compliance</i> .....	19
5.9.	Kalkulator .....	19
6.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE .....	20
6.1.	Dane epidemiologiczne .....	20
6.1.1.	Kandydemia .....	20
6.1.2.	Inwazyjna aspergiloza .....	23
6.2.	Liczebność populacji docelowej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii .....	24
6.2.1.	Schemat postępowania wykorzystany do oszacowania populacji docelowej .....	24
6.2.2.	Oszacowania populacji docelowej - wyniki .....	25
6.3.	Liczebność populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza .....	27
6.3.1.	Schemat postępowania wykorzystany do oszacowania populacji docelowej .....	27
6.3.2.	Oszacowania populacji docelowej - wyniki .....	28
6.4.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji .....	30
6.5.	Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach .....	32
6.6.	Koszty i zużyte zasoby .....	37
6.6.1.	Koszty worykonazolu .....	37
6.6.2.	Koszty pozostałych leków przeciwgrzybiczych .....	41
6.6.3.	Koszty hospitalizacji .....	44
6.6.4.	Koszty wizyt ambulatoryjnych .....	49
6.6.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	51
6.6.6.	Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach .....	51
7.	WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	56
7.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach .....	56
7.2.	Wydatki całkowite na leczenie inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii 57	
7.3.	Wydatki całkowite i inkrementalne .....	59
7.3.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	60
7.4.	Analiza wrażliwości .....	64
7.4.1.	Założenia .....	64
7.4.1.	Wyniki analizy wrażliwości .....	65
7.5.	Analiza scenariuszy skrajnych .....	68
7.5.1.	Założenia .....	69
7.5.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....	71
7.6.	Analiza racjonalizacyjna .....	75

---

8. WPLYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	76
9. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	77
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	79
11. ZAŁĄCZNIKI .....	80
11.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach .....	80
11.1.1. Urzędowa marża detaliczna [41].....	82
11.1.2. Preparaty zawierające flukonazol (postać doustna).....	82
11.1.3. Leki stosowane w przypadku zmiany terapii .....	86
11.1.4. Charakterystyka pacjentów pod kątem choroby podstawowej.....	88
11.1.5. Średnia wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej	89
12. SPIS TABEL .....	91
13. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW .....	94
14. REFERENCJE .....	95
15. WKŁAD PRACY .....	99

## 2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA		Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	analiza wpływu na budżet
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN		13 cyfrowy identyfikator towaru
FLU	<i>fluconazole</i>	flukonazol
i.v.	<i>intravenous</i>	dożylnie
KAS	<i>caspofungin</i>	kaspofungina
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	<i>per orai</i>	dośćtnie
VOR	<i>voriconazole</i>	worykonazol

### 3. Streszczenie

<p><b>Cel analizy</b></p>	<p>Oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji worykonazolu podawanego doustnie (<i>Voriconazol Polpharma</i>®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) stosowanego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku <i>Voriconazol Polpharma</i>® postać p.o. (ang. <i>per oral</i>) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”.</p>
<p><b>Źródła danych</b></p>	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [28].</p> <p>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 [35].</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [41].</p> <p>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 [45] wraz z załącznikami [42].</p> <p>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 [46] wraz z załącznikami [43, 44].</p> <p>Zużycie zasobów dla analizowanych terapii (m.in. dawkowanie, długość terapii, leki stosowane w przypadku zmiany terapii tzw. „switch”) opracowano z wykorzystaniem badań klinicznych [15, 20] oraz odnalezionych analiz ekonomicznych dla innych krajów [18, 19, 34], 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 medycyjni ( [redacted] w drodze konsultacji mailowych.</p> <p>Udziały w rynku skalkulowano na podstawie opinii ekspertów medycznych.</p>
<p><b>Metodyka</b></p>	<p>Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).</p> <p>Populacja docelowa obejmuje pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.</p> <p>Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2015-2017), zakładający brak refundacji leku <i>Voriconazol Polpharma</i>® postać doustna, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;</li> <li>❖ Scenariusz „nowy” (lata 2015-2017), w którym lek <i>Voriconazol Polpharma</i>® postać doustna uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki dostępne w aptece na receptę) od 1 lipca 2015 r.</li> </ul> <p>Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.</p>

Wyniki

Perspektywa NFZ: Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [redacted] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [redacted]. W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [redacted]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji worykonazolu p.o. będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Perspektywa pacjenta: Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [redacted] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [redacted]. W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) wydatki pacjenta zmniejszą się o [redacted]. Skalkulowane oszczędności wynikające z refundacji worykonazolu p.o. będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Zmniejszenie wydatków pacjenta wynika z faktu, iż pacjenci przechodzą na worykonazol p.o. (mniejsza dopłata pacjenta w porównaniu do flukonazolu p.o.).

W analizie uwzględniono także scenariusz minimalny i maksymalny, aby określić wiarygodny zakres zmian obciążeń budżetu NFZ. [redacted]

[redacted] rocznie oraz uwolnienie środków finansowych z budżetu pacjenta.

Wnioski

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) zawierającego worykonazol pozwoliłoby na uzyskanie dodatkowej opcji terapeutycznej dla pacjentów stosujących leki przeciwgrzybicze w formie doustnej.

Worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* w tym w szczególności odporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy (*C. glabrata* / *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* [10].

Należy podkreślić, iż worykonazol jest dostępny w formie dożylniej i doustnej, co umożliwi zastosowanie terapii sekwencyjnej, która zmniejsza koszt leczenia i cechuje się większą wygodą.

---

## 4. Cel opracowania

---

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) stosowanego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> postać p.o. (ang. *per oral*) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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

## 5. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 roku [2]) oraz Rozporządzenie 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 [35] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 11.1).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

### 5.1. Populacja docelowa

Produkt *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi. W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

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<sup>1</sup>.

## 5.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za leki (odpłatność ryczałtowa w przypadku worykonazolu postać doustna oraz dopłata powyżej limitu finansowania dla flukonazolu p.o. – 50% odpłatność pacjenta).

## 5.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla lat 2015-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 lipca 2015 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> postać doustna (tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącej wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [41]). Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją worykonazolu podawanego doustnie. Wobec założenia prognostycznego udziału, jaki potencjalnie mógłby uzyskać worykonazol p.o., należy przyjąć, że analizowany horyzont jest okresem wystarczającym, w którym prawdopodobnie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku.

## 5.4. Porównywane scenariusze

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2015-2017), zakładający brak refundacji leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> postać doustna, *tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.* w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2015-2017), w którym lek *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> postać doustna uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

---

<sup>1</sup> W kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*) przedstawiono dodatkowo wydatki płatnika publicznego oraz pacjenta ponoszone na leczenie pacjentów dla dwóch pozostałych wskazań rejestracyjnych produktu *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>.

wyrobów medycznych (leki dostępne w aptece na receptę) od 1 lipca 2015 r.).

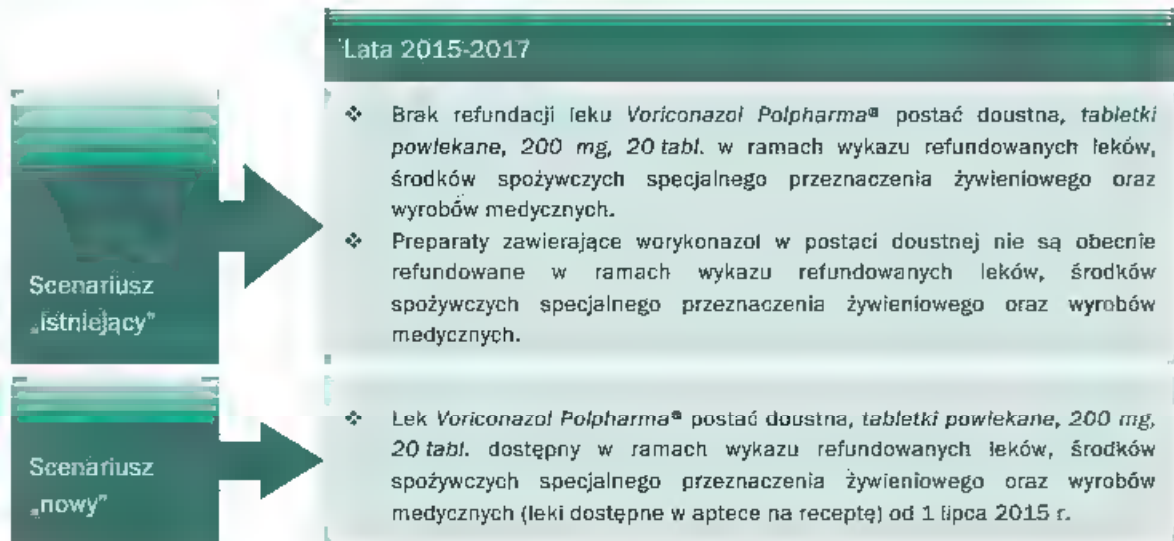


Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

Scenariusz „istniejący”: Dostępne preparaty przeciwgrzybicze należą do czterech grup, różniących się budową cząsteczki oraz mechanizmami działania grzybobójczego lub/i grzybostatycznego: polieny (amfoterycyna B i jej formy – liposomalna, koloidalna i lipidowa); azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, rawukonazol); analogi nukleozydowe (5-fluorocytozyna); echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, anidulafungina) [38].

Wybór preparatu w poszczególnych rodzajach terapii zależy nie tylko od stanu pacjenta (grupy ryzyka), doświadczenia klinicznego lekarza oraz profilu infekcji w danej placówce medycznej, ale również od kosztu terapii. W tabeli poniżej zestawiono wytyczne kliniczne, zarejestrowane wskazania refundacyjne, opinie ekspertów medycznych oraz tryb finansowania dostępnych w Polsce leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.

Konsultacji w sprawie praktyki leczenia inwazyjnej aspergilozy (IA) oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (KAN) udzieliło 3 ekspertów medycznych ([REDACTED]).

Tabela 1 Przegląd dostępnych leków przeciwgrzybiczych w Polsce wraz z opinią ekspertów medycznych

Substancja czynna	Preparaty*	Wytyczenie kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania refundacyjne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		JA	KAN	JA	KA	JA	KAN	
Amfoterycyna B I.v.	1 preparat (Abelcet®)	BI / BII 3	CII 1 AII – c. albicans 2. BII – c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2	JA	KA	JA	KAN	JA, KAN: Abelcet® najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu. Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce. Liposomalna postać (AmBisome®) ze względu na ogromny koszt rzadko stosowana.
	2 preparaty (AmBisome®)	BI / BII 3	BI 1 AI – c. albicans 2 BI – c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2	Leczenie ciężkich zakażeń grzybiczych (np. w rozlanej kandydozie i aspergiliozie, ciężkiej inwazyjnej kandydozie).		leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	
	4 preparaty (Amphocil®)	CI / -3	DII 1 AII – c. albicans 2 BII – c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2	Leczenie empiryczne pacjentów z gorączką i neutropenią oraz z podejrzeniem zakażeń grzybiczych.		leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	
	Fungisone®	Nie zaleca się	DI 1 CI – c. albicans, c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2			leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	JA, KAN: Tylko nieliczne ośrodki stosują leczenie aspergiliozy amfoterycyną konwencjonalną. Została dopuszczona do stosowania od listopada 2014 r.

Substancja czynna	Preparaty*	Wyczerpane kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania refundacyjne		Tryb leczenia/przypisowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
Flukonazol L.V.	69 preparatów				<p>in. In. Kandydoze błon śluzowych. Kandydury. Kandydoze wieloogniskowe!</p>	leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	IA: Nie jest stosowany. KAN: Technologia medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniach wskazaniu oraz zalecena do stosowania we wskazaniach przez wyliczne wskazaniom
Itakonazol (kapsułki) p.o.	23 preparaty w postaci kapsulek dostępne w Polsce (w tym 7 znajduje się na wykazie)	CIII / CIII 3	DI 1	<p>Grzybnice układowe lub wieloogniskowe: aspergiloza, kandydoza.</p>	leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%	leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%	IA: Ograniczeniem w stosowaniu itakonazolu w leczeniu IA jest jego biodostępność. Wyczerpane wskazują na leczenie itakonazolem w postaci roztworu doustnego, który jest w Polsce niedostępny. Podkreśla się również, że wchłanianie itakonazolu w postaci tabletek jest bardzo słabe i w związku z tym nie można uzyskać terapeutycznego stężenia w surowicy. Z tego względu nie stosuje się itakonazolu w leczeniu IA. KAN: Nie jest stosowany w leczeniu kandydentit u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.	
Itakonazol (roztwór doustny) p.o.	niezarejestrowany							
Itakonazol L.V.	niezarejestrowany							

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)  
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY I KANDYDEMII  
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wykazane kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania reumatyczne	Zarejestrowane wskazania nie reumatyczne		Opinie ekspertów medycznych	
		IA	KAN		IA	KA		
Flukonazol p.o.	160 preparatów w postaci kapsułek, tabletek i syropu (w tym 37 znajduje się na wykazie)			IA	KA ugęstlona, z zajęciem otzewnej, wsierdzia, dróg oddechowych, drog moczowych, ropni mózgowych Zapobieganie grzybicom u chorych z upośledzoną odpornością, nowotworami otrzymujący chemioterapię lub radioterapię, pacjenci po przeszczepieniu krwiwórczych komórek macierzystych, pacjenci z neutropenią.	IA leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%	KAN leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%	Praktyki klinicznej uznawane w Polsce.
Worykonazol l.v.	8 preparatów	AI (rozpoczynanie od p.o. – Cilly) / BI 3	BI 1 AI – c. albicans 2 BI - c. krusei, c. parapsilosis 2	IA Leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich oporowych na fluconazol, zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.	leczenie szpitalne/JSP/0%	leczenie szpitalne/JSP/0%	IA: Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wygiczne praktyki kliniczne uznawane w Polsce. KAN: Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wygiczne praktyki kliniczne uznawane w Polsce.	
Worykonazol p.o.	114 preparatów (w tym 0 znajduje się na wykazie)			IA leczenie ambulatoryjne/ brak/100%	leczenie ambulatoryjne/ brak/100%			

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)  
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY I KANDYDEMII  
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wytyczne kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania reumatyczne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
5-fluorocytozyna	niezarejestrowany		+dAMB - DII 1	Uogólniona kandydoza, aspergiloza. W leczeniu aspergillozy 5-fluorouracyl należy stosować jedynie w skojarzeniu z amfoterycyną B.			IA, KAN: Nie jest stosowana.	
Rawukonazol	niezarejestrowany						IA, KAN: Nie jest stosowany.	
Pozakonazol p.o.	3 preparaty w postaci zawiesiny doustnej (w tym 1 znajduje się na wykazie)		DIII 1	Inwazyjna aspergiloza oportna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub przy nietolerancji. Kandydoza jamy ustnej i gardła: I rzut w ciężkiej postaci lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe. W zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (m.in. w ostrej białaczce szpikowej lub zespole mielodysplastycznym, ze względu na ryzyko długotrwałej neutropenii oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz u pacjentów po HSCT).	leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/ryczałt	leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/ryczałt	IA, KAN: Nie jest stosowany.	

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)  
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY I KANDYDEMII  
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wynikowe kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania reumatyczne		Tryb leczenia/przyporowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
Kaspofungina l.v.	4 preparaty	CII / BII 3	AI 1 AI - c. albicans, c. glabrata 2 All - c. krusei 2 BII - c. parapsilosis 2	IA Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych lub dzieci. Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci w przypadku oporności na leczenie amfoterycyną B I/lub itraconazolem albo nietolerancji tych leków. Leczenie empiryczne w przypadku podejrzenia zakażenia Candida spp. lub Aspergillus spp. u dorosłych lub dzieci z gorączką i neutropenią.	KA Inwazyjna kandydoza. Profilaktyka zakażeń Candida u pacjentów po przeszczepie alic-HSCT lub u których przewiduje się wystąpienie neutropenii ≥10 dni	leczenie szpitalne/JGP/0% leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0% leczenie szpitalne/JGP/0%	IA: Nie jest stosowana. KAN: Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wyliczone praktyki klinicznej uznawane w Polsce.
Mykafungina	2 preparaty		AI 1 AI - c. albicans, c. glabrata 2 All : c. krusei 2 BII - c. parapsilosis 2	IA Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii.	leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	IA: Nie jest stosowana. KAN: Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wyliczone praktyki klinicznej uznawane w Polsce.	
Anidulafungina l.v.	2 preparaty		AI 1 AI - c. albicans, c. glabrata 2 All - c. krusei 2 BII - c. parapsilosis 2	leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii.	leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	IA: Nie jest stosowana. KAN: Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wyliczone praktyki klinicznej uznawane w Polsce.	

\*Informacje zebrano na podstawie Informatora o Lekach, Leki w Polsce zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia: <http://www.bill.aptek.pl/serwlet/leki/search?JGP> - Jednorodne Grupy Pacjentów: l.v. - dożylnie (ang. Intravenous); p.d. - doustnie (ang. per oral); \*produkty dostępne w ramach importu docelowego: 1 wg wyliczonych ESCMID 2012 - terapia inicjująca celowana u pacjentów bez neutropenii; 2 wg wyliczonych ECIL-5 2013 - po identyfikacji patogenu; 3 wg wyliczonych ECIL-5 - terapia pierwszorzędowa / terapia ratująca

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)  
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY I KANDYDEMII  
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Analizując powyższe informacje oraz biorąc pod uwagę rozważane wskazanie refundacyjne dla ocenianej interwencji w analizie wpływu na budżet uwzględniono:

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: worykonazol (postać *i.v.* i *p.o.*) oraz amfoterycynę B (postacie *i.v.* niekonwencjonalne),
- w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii: worykonazol (postać *i.v.* i *p.o.*), amfoterycynę B (postacie *i.v.* niekonwencjonalne) oraz flukonazol (postać *i.v.* i *p.o.*).

Wymienione leki *i.v.* są dostępne w leczeniu szpitalnym (finansowanie w ramach grup JGP, bez względu na to jaki zostanie wybrany preparat jego koszty będą zawierać się w koszcie hospitalizacji). Flukonazol *p.o.* jest dostępny w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leczenie ambulatoryjne). Preparaty zawierające worykonazol *p.o.* nie są obecnie dostępne na wykazie leków refundowanych. Aktualnie leczenie worykonazolem w postaci doustnej odbywa się w ramach leczenia szpitalnego [1].

Założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> nie jest obecnie finansowany w ramach tego wykazu [28].

Scenariusz "nowy": Lek *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. dostępny w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę od lipca 2015 r.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 6. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 6.5.

## 5.5. Źródła danych

Głównym źródłem danych są:

- 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 [35].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [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 [45] wraz z załącznikami [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 [46] wraz z załącznikami [43, 44].
- Zużycie zasobów dla analizowanych terapii (m.in. dawkowanie, długość terapii, leki stosowane w przypadku zmiany terapii tzw. „switch”) opracowano z wykorzystaniem badań klinicznych [15, 20] oraz odnalezionych analiz ekonomicznych dla innych krajów [18, 19, 34], 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 medycni ( [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ).
- Udziały w rynku skalkulowano na podstawie opinii ekspertów medycznych.

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na rozważane jednostki chorobowe (rozdział 6.1).

## 5.6. Założenia dotyczące refundacji leku *Voriconazol Polpharma®*

Produkt leczniczy *Voriconazol Polpharma®* (tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) nie jest na chwilę obecną refundowany ze środków publicznych oraz nie posiada refundowanych odpowiedników w rozważanym wskazaniu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Voriconazol Polpharma®* w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz wydawanego pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „ryczałtowej” – leku, wyrobu medycznego: wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę [41] (zgodnie z ChPL czas trwania terapii zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta; powinien być możliwie najkrótszy [10], zgodnie z opinią ekspertów medycznych leczenie inwazyjnej aspergilozy trwa od 4-6 tygodni).

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji (art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji [41]) „dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania worykonazol versus amfoterycyna B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy (dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia) oraz worykonazol versus amfoterycyna B/flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych dni życia) [26] zasadnym jest uwzględnienie leku *Voriconazol Polpharma® p.o.* w odrębnej grupie limitowej.

Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	Ryczałt*
Grupa limitowa	Odrębna, nowa grupa limitowa: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - worykonazol**

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Proponowana cena zbytu netto	Voriconazol Polpharma® (tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

\*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [41]; \*\*biorąc pod uwagę art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji [41] worykonazol postać doustna kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej

Biorąc pod uwagę fakt, iż bardzo duża część pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii to pacjenci onkologiczni, w ramach analizy wrażliwości rozważono sytuację, w której worykonazol p.o. będzie refundowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory), rozdział 7.4.

### 5.7. Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [2].

### 5.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę fakt, że lek Voriconazol Polpharma® należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

### 5.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulekacji, w wyniku których, uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu Microsoft® Office 2010.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

## 6. Parametry uwzględnione w analizie

### 6.1. Dane epidemiologiczne

Zapadalność na zakażenie szpitalne przeciętnie waha się od 5-10%, z czego 9-10% stanowią zakażenia grzybami dotyczące różnych narządów oraz układów. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych są grzyby z rodzaju *Candida* (85,6%), a na drugim miejscu – *Aspergillus* (1,3%); pozostałe patogeny grzybicze powodują około 11% zakażeń [22]. Według Szczeklika [37] nie są znane dane dotyczące zapadalności w Polsce na inwazyjną kandydemię oraz aspergilozę, co potwierdziły wyniki przeprowadzonego wyszukiwania. Dokonano, zatem wyszukiwania danych dotyczących zapadalności na analizowane jednostki chorobowe w innych krajach europejskich. Zdecydowana większość dostępnych badań epidemiologicznych, przedstawia wyniki w formie zapadalności szpitalnej na 1000 przyjęć/wypisów lub 10 000 pacjento-dni. Zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej przedstawiono do konsultacji z ekspertami medycznymi (3 ekspertów brało udział w weryfikacji). Jeden z nich, wskazał Francję, jako kraj odniesienia dla Polski.

#### 6.1.1. Kandydemia

Zakażenie kandydemią występuje głównie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii, chirurgii, dializoterapii, neonatologii, hematologii oraz onkologii, przy czym ryzyko infekcji zwiększa się podczas długotrwałej hospitalizacji [24]. W polskim badaniu epidemiologicznym w 20 szpitalach (294 pacjentów) częstość występowania kandydemii na poszczególnych oddziałach była następująca: intensywna terapia (30,8%) chirurgia (29,5%), hematologia (15,9%), inne (19,2%) neonatologia (4,6%) [25]. Analiza danych dotyczących zapadalności w poszczególnych krajach europejskich, pozwala wnioskować o znacznym wzroście liczby zakażeń krwi wywołanych przez *Candida* w ostatnich 20 latach. Najwyższe wartości odnotowywano w następujących krajach: Dania, Islandia oraz Szkocja: 4,8-11 przypadków/rok/100 000 mieszkańców. Najniższe natomiast w Finlandii, Norwegii oraz Anglii, przy czym dane te można uznać za historyczne. Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne zidentyfikowano dla Francji (2010), dla której wskaźnik zapadalności wyniósł: 3,6 przypadków/rok/100 000 mieszkańców. Istotnym ograniczeniem zidentyfikowanych danych jest sposób wyliczania parametrów epidemiologicznych, które najczęściej kalkulowane są w oparciu o dane szpitalne, przez co mogą być

niedoszacowane i nie dawać pełnego obrazu epidemiologicznego fungemii. W trzech krajach (Finlandia, Islandia i Norwegia) oszacowania dokonano w oparciu o dane o charakterze narodowym, jednak ze względu na okres objęty analizą uzyskane wartości mogą być nieaktualne.

Poniżej przedstawiono odnalezione, zidentyfikowane dane dotyczące wartości zapadalności w krajach europejskich wraz z podaniem źródła danych. W arkuszu kalkulacyjnym BIA przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zapadalności w poszczególnych latach objętych badaniem, (jeśli w publikacji były one podane) oraz prognozy na kolejne lata. Ze względu na obserwowaną tendencję wzrostową zapadalności nie wyliczono mediany ani wartości średnich danych dla poszczególnych lat.

Tabela 3 Kandydemia – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 100 000 mieszkańców	Komentarz
Francja [9]	2001	1,9	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> )
	2010	3,6	
Finlandia [32]	1995	1,7	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> ). Dane dla ogółu populacji.
	1999	2,2	
Hiszpania [4, 30]	1997-1999	3,5	
	2002-2003	4,3	
Islandia [6, 16]	1995-1999	4,9	Dane dla ogółu populacji.
	2003-2006	5,8	
Norwegia [36]	1991	2,5	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> ). Dane dla ogółu populacji.
	2003	3	
Dania [5]	2003-2004	11	
Szwecja [29]	2005-2006	4,8	
Anglia [14]	2003	2,53	

Obserwowane w krajach europejskich wskaźniki zapadalności szpitalnej wahają się w granicach 0,17-0,53 na 1 000 przyjęć oraz 0,26-0,73 na 10 000 pacjento-dni, przy czym najwyższą zapadalność obserwuje się w Hiszpanii, Włoszech, Holandii, Danii i Szwajcarii, najniższe wartości natomiast w Norwegii, Finlandii oraz Francji. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Kandydemia – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 1 000 przyjęć	Zapadalność na 10 000 pacjento-dni
<i>ECM study [39]</i>			
Francja	1997-1999	0,20 (0,04-1,3)	-
Niemcy/Austria	1997-1999	-	0,31 (0,12-0,49)
Włochy	1997-1999	0,38 (0,03-1,45)	0,44 (0,04-0,16)
Szwecja	1997-1999	0,32 (0,1-0,4)	-
UK	1997-1999	-	0,3 (0,19-0,65)
<i>Pozostałe badania</i>			
Norwegia [39]	1991-1996	0,17 (0,15- 0,20)	0,26 (0,22-0,29)
Finlandia [32]	1995-1999	0,17 (0,12-0,21)	0,4 (0,3-0,5)
Holandia [39]	1987-1995	-	0,51 (0,32-0,74)
Szwajcaria [39]	2000	-	0,49 (0,06-1,14)
Francja [39]	1998-2001	0,28	-
Hiszpania [4]	2002-2003	0,53 (0,09-0,96)	0,73 (0,14-1,50)
Dania [5]	2003-2004	0,49 (0,29-1,26)	-
Polska [25]	2006-2007	-	0,4 (0,3)
Niemcy [21]	2001-2006	0,27-0,77	-
Węgry [21]	1996-2000	0,2-0,4	-

W badaniu epidemiologicznym [31], w którym analizą objęto 3 648 pacjentów (populacja amerykańska) między rokiem 2004-2008, neutropenię definiowaną, jako całkowita liczba neutrofilii (ANC)<500 komórek/mm<sup>3</sup>, obserwowano u średnio 9,2% pacjentów. Przy czym najwyższe odsetki

odnotowywano u pacjentów ze szczepem *C. krusei* (51,3%) oraz *C. guilliermondii* (50%). Odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w krajach europejskich waha się od 86-96,3%.

Tabela 5 Odsetek pacjentów z neutropenią – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Ogółem [%]	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. guilliermondii</i>
Hiszpania [4]	11	6	0	26	67	12	-
USA [31]	9,2	5,4	7,5	18,2	51,3	6,8	50
Szkocja [29]	3,7	-	-	-	-	-	-
Finlandia [32]	14	-	-	-	-	-	-

### 6.1.2. Inwazyjna aspergiloza

Dostępne w literaturze dane dotyczące epidemiologii inwazyjnej aspergilozy są ograniczone. Zapadalność na 100 000 mieszkańców/rok w Danii wyniosła 0,9-1,1 [5]. Wynik ten jest porównywalny z wartościami obserwowanymi we Francji. Podobnie jak w przypadku kandydemii obserwuje się trend wzrostowy zapadalności na inwazyjną aspergilozę. W badaniu prowadzonym na terytorium Francji zapadalność wzrosła między 2001 a 2010 rokiem z 1,1 do 1,8 przypadków/100 000 mieszkańców/rok [9]. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano polskich danych epidemiologicznych.

Tabela 6 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 100 000. mieszkańców	Komentarz
Francja [9]	2001	1,1	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm).
	2010	1,8	
Dania [23]	2007	0,9-1,1	

W badaniach prowadzonych na terytorium Francji, czyli kraju wskazywanego przez ekspertów, jako punkt odniesienia dla Polski, zapadalność na inwazyjną aspergilozę sięga około 4 przypadków na 100 000 pacjento-dni, z czego zakażenia szpitalne stanowią około 0,6 przypadków na 100 000 pacjento-dni. Najwyższe wskaźniki zapadalności obserwowane są na oddziałach hematologicznych [12].

Tabela 7 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna [12]

Parametr	Rok	Zapadalność na 100 000 pacjento-dni
Zapadalność szpitalna ogółem		
Inwazyjna aspergiloza ogółem	2000-2002	4,4 (95% CI: 3,4-5,4)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	2000-2002	0,6 (95% CI: 0,2-1)
Parametr	Rok	Zapadalność na 1 000 pacjento-dni
Zapadalność szpitalna (hematologia)		
Inwazyjna aspergiloza ogółem	2000-2002	1,1 (95% CI: 0,72-1,47)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	2000-2002	0,17 (95% CI: 0,02-0,32)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	1995-1998	0,4-1,67
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	1990-1992	1,16 (95% CI: 0,9-1,43)

## 6.2. Liczebność populacji docelowej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

### 6.2.1. Schemat postępowania wykorzystany do oszacowania populacji docelowej

Oszacowania populacji docelowej dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej powyżej 2 roku życia na podstawie danych GUS na lata 2015-2017 [13].
- Kalkulacja liczby nowych przypadków kandydemii w oparciu o polskie dane epidemiologiczne, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.
- Kalkulacja liczby nowych przypadków kandydemii w oparciu o europejskie dane epidemiologiczne, jeśli polskie dane nie zostały zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.
- Konfrontacja zidentyfikowanych danych epidemiologicznych dla populacji europejskiej z opinią ekspertów medycznych.
- Wyliczenie prognoz dotyczących wybranej wartości zapadalności na kandydemię w latach 2015-2017 (wartość średnia, minimalna, maksymalna).



- Przeprowadzenie wyszukiwania polskich badań epidemiologicznych (w razie ich braku - europejskich) w celu identyfikacji odsetka pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.
- Konfrontacja ww. wartości dotyczących neutropenii z opinią ekspertów medycznych.
- Kalkulacja liczby nowych przypadków kandydemii bez towarzyszącej neutropenii w latach 2015-2017 w Polsce.
- Ocena wiarygodności, precyzji ww. kalkulacji poprzez porównanie z wynikami dotyczącymi zapadalności szpitalnej na kandydemię w Polsce: liczba osobodni hospitalizacji na podstawie danych NFZ [40] w 2014 roku oraz liczba przypadków kandydemii/1 000 pacjento-dni [25].

### 6.2.2. Oszacowania populacji docelowej - wyniki

Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej >2 roku życia, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [13].

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby osób (powyżej 2 roku życia) z kandydemią w latach 2015-2017, wymagających leczenia przeciwgrzybiczego. Do wyliczenia prognozowanej zapadalności na kandydemię w latach 2015-2017, w związku z brakiem polskich danych epidemiologicznych, wykorzystano dostępne dane dotyczące zapadalności na kandydemię w krajach europejskich.

W większości zidentyfikowanych badań epidemiologicznych wskaźniki zapadalności przedstawiono dla poszczególnych okresów objętych badaniem, co umożliwiło przygotowanie prognoz dla lat będących przedmiotem niniejszej analizy (2015-2017). Ze względu na obserwowaną tendencję wzrostową zapadalności nie wyliczono mediany ani wartości średnich danych dla poszczególnych lat raportowanych w zidentyfikowanych badaniach epidemiologicznych. Do wyliczenia prognozy wykorzystano dane dla następujących krajów: Francja, Norwegia, Finlandia, Hiszpania, Islandia.

Dla każdego państwa dopasowano linię trendu, która najbardziej odzwierciedlała wzrost zapadalności w kolejnych latach. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_KAN”). Następnie na podstawie otrzymanych prognoz dla poszczególnych krajów wyliczono średnią prognozowaną zapadalność na kandydemię w latach 2015-2017 (wynoszącą odpowiednio 4,7; 4,8; 4,9/100 000/rok). Za wiarygodnością przeprowadzonych oszacowań (średnia zapadalność z kilku krajów europejskich) przemawia zbieżność z wartościami obserwowanymi dla Francji, czyli kraju, który według jednego z ekspertów

medycznych może stanowić punkt odniesienia dla zapadalności na kandydemię w Polsce.

Odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wyniósł w badaniach epidemiologicznych (kraje europejskie) 86%-96,3%, natomiast według opinii eksperta częstość występowania neutropenii u pacjentów z kandydemią waha się od 2-3% (97%-98% pacjentów bez towarzyszącej neutropenii). W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość obliczoną na podstawie danych dla krajów europejskich (wartości skrajne wykorzystane zostały w analizie scenariuszy skrajnych).

Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii 2015-2017

Parametr	2015	2016	2017	Źródła danych
Liczba osób w Polsce > 2 r. życia	37 704 404	37 666 163	37 619 963	GUS [13]
<b>Zapadalność na kandydemię (prognoza na podstawie danych europejskich)</b>				
Średnia	0,0047%	0,0048%	0,0049%	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_KAN”)
min	0,0025%	0,0025%	0,0025%	
max	0,0070%	0,0070%	0,0070%	
<b>Liczba nowych przypadków kandydemii w Polsce</b>				
Średnia	1 782	1 812	1 831	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_KAN”)
min	937	941	945	
max	2 635	2 633	2 630	
<b>Odsetek pacjentów z kandydemią bez neutropenii</b>				
Odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii (badania europejskie)	86%-96,3%			[4, 29, 31, 32]
Odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii (opinia eksperta medycznego)	97%-98%			[opinia eksperta]
Wartości skrajne	86%; 98%			[4, 29, 31, 32, opinia eksperta]
<b>Liczba nowych przypadków kandydemii bez towarzyszącej neutropenii w Polsce</b>				
Średnia	1 624	1 652	1 669	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_KAN”)
min	806	809	813	
max	2 583	2 580	2 577	

Uzyskane w wyniku powyższych obliczeń liczby populacji docelowej pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii skonfrontowano z kalkulacjami wykonanymi w oparciu o dane dotyczące zapadalności szpitalnej w Polsce. Do obliczeń wykorzystano dane NFZ za 2014 rok dotyczące liczby osobodni hospitalizacji [40] oraz zapadalność na kandydemię na 1 000 pacjento-dni obserwowaną w polskich szpitalach [25]. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_KAN”).

Tabela 9 Liczba pacjentów z kandydemią powyżej 2 roku życia poddanych hospitalizacji w 2014 roku

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba osobodni hospitalizacji w Polsce w 2014 roku (>2 r. życia)	38 738 543	NFZ (40)
Liczba przypadków kandydemii na 1000 pacjento dni w Polsce	0,04 (0,03)	(25)
Szacowana liczba przypadków kandydemii w 2014 roku (>2 r. życia)	1 550	Kalkulacja własna

Okolo 1 550 pacjentów powyżej 2 roku życia poddanych było leczeniu przeciwgrzybiczemu kandydemii w 2014 roku. Wartości te nie odbiegają od średniej prognozowanej (w oparciu o europejskie badania epidemiologiczne) liczby pacjentów z kandydemią (bez towarzyszącej neutropenii) na lata 2015-2017, w szczególności gdyby pod uwagę wziąć trend wzrostowy dotyczący zapadalności na kandydemię. Prognozę wykonaną w oparciu o europejskie dane epidemiologiczne, należy zatem uznać za wiarygodną.

### 6.3. Liczebność populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza

#### 6.3.1. Schemat postępowania wykorzystany do oszacowania populacji docelowej

Oszacowania populacji docelowej dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej powyżej 2 roku życia na podstawie danych GUS na lata 2015-2017 [13];
- Kalkulacja liczby nowych przypadków inwazyjnej aspergilozy w oparciu o polskie dane epidemiologiczne, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.
- Kalkulacja liczby nowych przypadków inwazyjnej aspergilozy w oparciu o europejskie dane epidemiologiczne, jeśli polskie dane nie zostały zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

- Konfrontacja zidentyfikowanych danych epidemiologicznych dla populacji europejskiej z opinią ekspertów medycznych.
- Wyliczenie prognoz dotyczących zapadalności na inwazyjną aspergilozę w latach 2015–2017 (wartość średnia, minimalna, maksymalna).
- Ocena wiarygodności, precyzji ww. kalkulacji poprzez porównanie z wynikami dotyczącymi zapadalności szpitalnej na inwazyjną aspergilozę w Polsce: liczba osobodni hospitalizacji na podstawie danych NFZ [40] w 2014 roku oraz liczba przypadków inwazyjnej aspergilozy/100 000 pacjento-dni (w pierwszej kolejności poszukiwano polskich wartości, w razie ich braku wykorzystane zostaną dane europejskie).

### 6.3.2. Oszacowania populacji docelowej - wyniki

Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej >2 roku życia, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [13].

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby osób (powyżej 2 roku życia) z inwazyjną aspergilozą w latach 2015-2017, wymagających leczenia przeciwgrzybiczego. Do wyliczenia prognozowanej zapadalności na inwazyjną aspergilozę w latach 2015-2017 w związku z brakiem polskich danych epidemiologicznych wykorzystano dostępne dane dotyczące zapadalności na aspergilozę w krajach europejskich. Do przygotowania prognozy zapadalności wykorzystano dane z badania przeprowadzonego we Francji, czyli kraju, który według opinii eksperta może stanowić punkt odniesienia dla Polski. Wykorzystane wartości należy również uznać za aktualne, ponieważ dostępne dane dotyczące zapadalności przypadają na rok 2010. W badaniu *Bitar 2014* [9] wskaźniki zapadalności przedstawiono dla poszczególnych okresów objętych badaniem, co umożliwiło przygotowanie prognoz dla lat będących przedmiotem niniejszej analizy (2015-2017). Ze względu na obserwowaną tendencję wzrostową zapadalności nie wyliczano mediany ani wartości średnich danych dla poszczególnych lat raportowanych w zidentyfikowanych badaniach epidemiologicznych.

Dopasowano odpowiednią linię trendu, która najbardziej odzwierciedlała wzrost zapadalności w kolejnych latach. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_IA”).

Tabela 10 Kalkulacja populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza 2015-2017

Parametr	2015	2016	2017	Źródło
Liczba osób w Polsce > 2 r. życia	37 704 404	37 666 163	37 619 963	GUS [13]
Zapadalność na inwazyjną aspergilozę (prognoza na podstawie danych europejskich)				
Wartość	0,0020%	0,0020%	0,0021%	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_IA”)
Liczba nowych przypadków inwazyjnej aspergilozy w Polsce	742	764	785	

Uzyskane w wyniku powyższych obliczeń liczby populacji docelowej pacjentów z inwazyjną aspergilozą skonfrontowano z kalkulacjami wykonanymi w oparciu o dane dotyczące zapadalności szpitalnej w Polsce. Do obliczeń wykorzystano dane NFZ za 2014 rok dotyczące liczby osobodni hospitalizacji [40] oraz zapadalność na inwazyjną aspergilozę na 100 000 pacjento-dni obserwowaną we francuskich szpitalach [18] (nie odnaleziono wartości dla populacji polskiej). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_IA”).

Tabela 11 Liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą powyżej 2 roku życia poddanych hospitalizacji w 2014 roku

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba osobodni hospitalizacji w Polsce w 2014 roku (>2 r. życia)	38 738 543	[40]
Liczba przypadków inwazyjnej aspergilozy na 100 000 pacjento-dni	4,4 (3,4-5,4)	[12]
Szacowana liczba przypadków aspergilozy w 2014 roku (>2 r. życia)	1 704	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_IA”)

Około 1 704 pacjentów powyżej 2 roku życia poddanych było leczeniu przeciwgrzybiczemu inwazyjnej aspergilozy w 2014 roku. Wartości te znacząco odbiegają od średniej prognozowanej (w oparciu o francuskie badanie epidemiologiczne [9]) liczby pacjentów z inwazyjną aspergilozą na lata 2015-2017. Prawdopodobnie zapadalność na inwazyjną aspergilozę w Polsce jest wyższa niż we Francji (tak wynika z danych NFZ). Z tego względu do analizy podstawowej wykorzystano średnią wartość skalkulowanych powyżej wartości wielkości populacji docelowej na podstawie danych francuskich (minimalnej) oraz danych NFZ (maksymalnej).

Tabela 12 Wielkość populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza 2015-2017

Parametr	2015	2016	2017	Źródło
średnia	1 223	1 234	1 245	kalkulacja, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik <i>NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm</i> , arkusz „Populacja_IA”)
min	742	764	785	
max	1 704	1 704	1 704	

#### 6.4. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Zgodnie z ChPL lek *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (200 mg, tabletki powlekane) może być zastosowany u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w [10]:

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

Populacja docelowa została zawężona w stosunku do całego wskazania do dwóch pierwszych wskazań rejestracyjnych tj. inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Trzecie wskazanie jest zawężone w stosunku do drugiego, a zatem populacja będzie się zawierać w oszacowanych wartościach populacji pacjentów z kandydemią. Przeprowadzono wyszukiwanie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Nie zidentyfikowano danych polskich, również zagraniczne dane epidemiologiczne były nieliczne, co najprawdopodobniej ma związek z niską częstością występowania tego typu zakażeń. Odnaleziono jedno badanie epidemiologiczne dotyczące zapadalności na grzyby pleśniowe [3]. Częstość występowania analizowanych zakażeń grzybiczych wynosi 0,016/1 000 osób, z czego około 86% stanowią zakażenia *Aspergillus*, natomiast *Scedosporium* 4.7%, a *Fusarium* 1.2%.

W tabelach poniżej przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do liczb całkowitych), natomiast w kalkulatorze, w którym dokonywano obliczeń nie zastosowano zaokrągleń (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”).

Tabela 13 Kalkulacja populacji z zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Parametr	2015	2016	2017
Populacja osób >2. r. ż. w Polsce	37 704 404	37 666 163	37 619 963

Parametr	2015	2016	2017
Zapadalność na grzyby pleśniowe [3]		0,016/1 000	
Częstość występowania <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i>		5,9%	
Liczba pacjentów z <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i>	~36	~36	~36

Tabela 14 Liczebność populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	1 223	1 234	1 245
Kandydemia	1 782	1 812	1 831
Zakażenia grzybiocze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>	36	36	36
łącznie	3 041	3 082	3 111

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmują pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 15 Liczebność populacji docelowej

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	1 223	1 234	1 245
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1 624	1 652	1 669
łącznie	2 848	2 886	2 914

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (wg ekspertów medycznych worykonazol postać doustna jest obecnie stosowany w ramach leczenia szpitalnego). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 6.5.

Tabela 16 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	490	494	499
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	47	48	49
Łącznie	538	543	547

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 6.5.

Tabela 17 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	315*	636	641
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	47*	97	98
Łącznie	363	732	739

\*ponieważ worykonazol postać doustna (*Voriconazol Polpharma*®; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

## 6.5. Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach

W celu oszacowania udziałów w rynku leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii wykorzystano opinie ekspertów medycznych ( [REDACTED] ).

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną, pacjenci w przypadku braku odpowiedzi, wystąpienia toksyczności lub pozostałych czynników zmieniają terapię na inną (tzw. "switch"), z tego względu w analizie uwzględniono również zmianę leczenia przeciwgrzybiczego. Przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których z jakichś powodów nastąpiła zmiana terapii przeciwgrzybiczej są leczeni w szpitalu (leczenie II rzutu tzw. terapia ratunkowa, założenie potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Wg opinii ekspertów medycznych worykonazol w postaci doustnej jest obecnie stosowany (finansowany w ramach leczenia szpitalnego). W tabelach poniżej



przedstawiono udziały w rynku uwzględnionych leków przeciwgrzybiczych najczęściej stosowanych w Polsce w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.

Założono, że kształt rynku leków będzie względnie stabilny (na etapie prac nad analizą wpływu na budżet nie były znane autorom przesłanki pozwalające przypuszczać, że rynek ulegnie znaczącym zmianom). Z uwagi na powyższe założono, że udziały poszczególnych leków w kolejnych latach pozostaną na takim samym poziomie. W związku z prognostycznym charakterem danych wielkość udziałów w rynku może być obarczona pewną dozą niepewności. Biorąc pod uwagę różne preferencje dotyczące wyboru leków przeciwgrzybiczych przez lekarzy prowadzących oraz ośrodki, trudno jest dokładnie przewidzieć jak w rzeczywistości rozłoży się udział tych leków. Sugerują to odpowiedzi ekspertów medycznych, z których wynika, że w zależności od ośrodka różnie rozkłada się udział analizowanych leków. Dlatego też w analizie na podstawie odpowiedzi uzyskanych od trzech ekspertów skalkulowano średnią wartość udziałów dla worykonazolu *i.v* i *p.o.*, oraz amfoterycyny B.

Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci worykonazolu, możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [10].

#### Inwazyjna aspergiloza

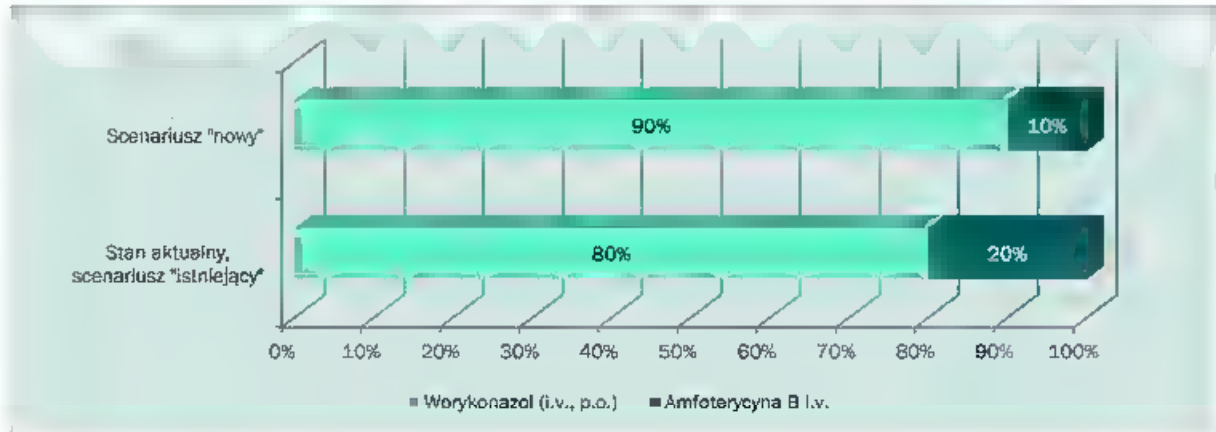
Wg opinii ekspertów medycznych nie wszyscy pacjenci stosujący worykonazol w postaci *i.v.* przejdą na postać doustną w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych oprócz worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy najczęściej stosuje się amfoterycynę B (wszystkie leki *i.v.* podawane są w ramach leczenia szpitalnego).

Tabela 18 Udział substancji stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy – stan aktualny, scenariusz „istniejący”, scenariusz „nowy”

Substancja czynna	Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”
Worykonazol <i>i.v.</i>	80%	90%
Worykonazol <i>p.o.</i>	70% z VOR <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie	80% z VOR <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie
Amfoterycyna B <i>i.v.</i>	20%	10%
Łącznie	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z inwazyjną aspergilozą przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2015-2017, z uwagi na

takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; na wykresie nie uwzględniono kontynuacji leczenia VOR p.o.).



Wykres 1 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

U części pacjentów następuje zmiana terapii na inne leki przeciwgrzybicze. W celu uwzględnienia tego faktu w analizie wykorzystano dane z badania GCA [15] oceniającego stosowanie worykonazolu oraz amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. W badaniu GCA zostali uwzględnieni pacjenci, którzy zmarli w trakcie pierwszych 12 tygodni (wyjaśniają to obserwowane różnice w długości pobytu w szpitalu dla grupy otrzymującej worykonazol (27 dni) i amfoterycynę B (21 dni)).

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane do dalszych kalkulacji (zgodne z założeniami analizy ekonomicznej [26]). Analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono również wcześniejszą zmianę terapii („early switch”), która następuje po 3 dniach, 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 [15].

Tabela 19 Dane dotyczące zmiany terapii w oparciu o badanie GCA [15]

Parametr	Worykonazol		Amfoterycyna B	
	n	%	n	%
Pacjenci nie zmieniający leczenia („no switch”)	103	71,53%	72	54,1%
Pacjenci, u których nastąpiła wcześniejsza zmiana leczenia („early switch”)	4	2,78%	26	19,5%
Pacjenci, u których nastąpiła zmiana leczenia („switch”)	37	25,69%	35	26,3%
Liczba pacjentów	144		133	

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczby pacjentów w porównywanych scenariuszach (szczegóły zamieszczono w kalkulatorze, plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_docelowa\_IA”).

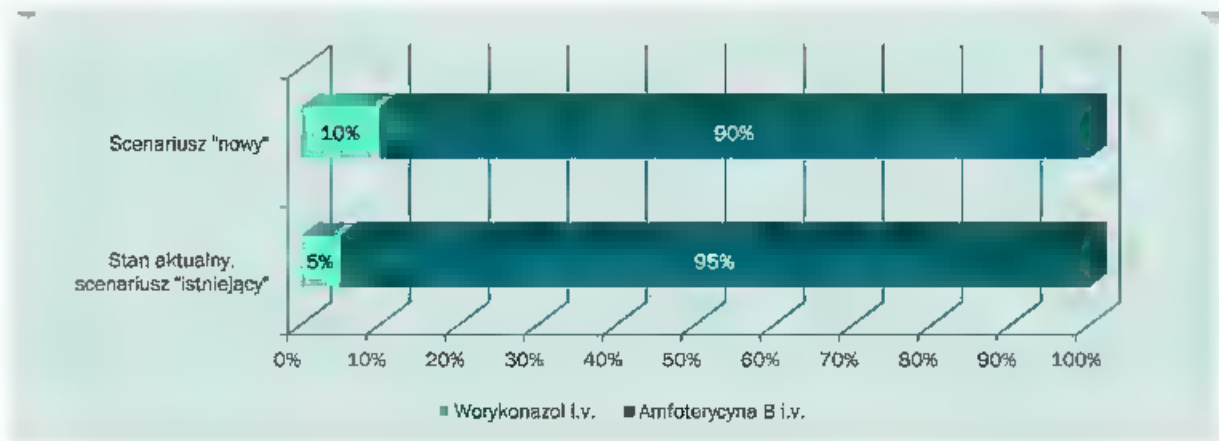
#### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane udziały w rynku leków stosowanych w leczeniu kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Wg opinii ekspertów medycznych wszyscy pacjenci stosujący worykonazol *i.v.* przejdą na postać doustną worykonazolu, natomiast nie wszyscy pacjenci stosujący flukonazol postać *i.v.* przejdą na postać doustną flukonazolu. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych oprócz worykonazolu w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii najczęściej stosuje się amfoterycynę B oraz flukonazol (leki te są podawane w ramach leczenia szpitalnego, oprócz doustnej formy flukonazolu).

Tabela 20 Udział substancji stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy – stan aktualny, scenariusz „istniejący”, scenariusz „nowy”

Substancja czynna	Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”
Worykonazol <i>i.v.</i>	5%	10%
Worykonazol <i>p.o.</i>	100% z VOR <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie	100% z VOR <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie
Amfoterycyna B <i>i.v.</i> , Flukonazol <i>i.v.</i>	95%	90%
Flukonazol ( <i>p.o.</i> )	70% z pozostałych leków <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie	40% z pozostałych leków <i>i.v.</i> kontynuuje leczenie
Łącznie	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2015-2017, z uwagi na takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; na wykresie nie uwzględniono kontynuacji leczenia VOR *p.o.*).



Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane do dalszych kalkulacji (zgodne z założeniami analizy ekonomicznej [26]). Analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono również zmianę terapii („switch”) oraz zgon w trakcie leczenia („zgon”). Wartości te ustalono na podstawie analizy ekonomicznej *Rotstein 2008* [34]. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych czas leczenia kandydemii to minimum 14 dni. Po tym czasie następuje zmiana terapii na worykonazol doustny lub inne leki przeciwgrzybicze.

Tabela 21 Dane dotyczące zmiany terapii w oparciu o analizę *Rotstein 2008* [34]

Parametr	Worykonazol		Amfoterycyna B	
	n	%	n	%
Pacjenci nie zmieniający leczenia („no switch”)	145	58,47%	79	64,75%
Pacjenci, u których nastąpiła zmiana leczenia („switch”)	63	25,40%	32	26,23%
Pacjenci, u których nastąpił zgon („zgon”)	40	16,13%	11	9,02%
Liczba pacjentów	248	-	122	-

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczby pacjentów w porównywanych scenariuszach (szczegóły zamieszczono w kalkulatorze, plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*, arkusz „Populacja\_docelowa\_KAN”).

## 6.6. Koszty i zużyte zasoby

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 pacjenta tj.:

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

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 (źródła danych rozdział 5.5).

### 6.6.1. 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 6.6.3).

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 22 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	[15, 18, 19, opinia ekspertów]
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	12 mg/kg w dniu 1, następnie 6 mg/kg	14 dni	Leczenie szpitalne	[20, 34, opinia ekspertów]

**Worykonazol postać p.o.**

Obecnie (stan aktualny, scenariusz „istniejący”) worykonazol postać doustna jest stosowany w ramach leczenia szpitalnego (a zatem koszty leku będą się zawierać w koszcie hospitalizacji).

W scenariuszu „nowym” rozważono sytuację, w której worykonazol p.o. (*Voriconazol Polpharma®*; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) znajdzie się na wykazie leków. Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [41], 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 [41].

Tabela 23 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.	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[firma Zlecająca, 27, 41]

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Voriconazol Polpharma®* uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [41] 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 [41] 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 7.4.

Tabela 24 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: odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Voriconazol Polpharma®</i> ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	■	■	■	■	■

\*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 62)

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, 15, 20] 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 [7].

Tabela 25 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa 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 26 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]

Wskazanie	Długość leczenia postacią p.o.	Tryb leczenia	Źródła danych
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1-9 dni w zależności od przyczyn przerwania leczenia	Leczenie ambulatoryjne	[20, opinia ekspertów]

W poniższych akapitach przedstawiono szczegółowo dane dotyczące długości leczenia worykonazolem *i.v.* oraz *p.o.* dla rozważanych jednostek chorobowych opracowane na podstawie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej [26], opinii ekspertów medycznych oraz odnalezionych analiz ekonomicznych [18, 19, 34].

#### 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 27 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 („switch”)	14	12

#### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Pacjenci stosują worykonazol *p.o.* średnio przez 8 dni, a w przypadku wystąpienia zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn przez 3 dni, natomiast worykonazol *i.v.* przez 10 dni (średnia liczba dni na podstawie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej [26]).

Tabela 28 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)		
W przypadku braku zmiany terapii („no switch”)	14	8



Parametr	Worykonazol	
	i.v.	p.o.
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn ("switch")	10	3

## 6.6.2. 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 [8].

Tabela 29 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce

Substancja czynna	Nazwa leku	Postać, dawka, opakowanie	Źródła danych
Amfoterycyna B liposomalna	<i>AmBisome</i> <sup>®</sup>	proszek do przygotowania roztworu do infuzji; 0,05 g; 1 fiol. oraz 10 fiol.	[8]
Amfoterycyna B siarczan cholesterylu	<i>Amphocil</i> <sup>®*</sup>	proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,05 g; 1 fiol. oraz 10 fiol. proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,1 g; 10 fiol. a 50ml	
Amfoterycyna B kompleks lipidowy	<i>Abeicet</i> <sup>®</sup>	koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji; 5 mg/ml; 10 fiol. a 20ml	
Amfoterycyna B konwencjonalna	<i>Fungizone</i> <sup>®**</sup>	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*<sup>®</sup>) 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 6.6.3).

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 30 Dawkowanie oraz długość leczenia amfoterycyną B

Wskazanie	Zalecane dawkowanie	Długość leczenia	Tryb leczenia	Źródła danych
Inwazyjna aspergiloza	1 mg/kg	21 dni	Leczenie szpitalne	[15, 18, 19, opinia ekspertów]

Wskazanie	Zalecane dawkowanie	Długość leczenia	Tryb leczenia	Źródła danych
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1-3 mg/kg	7 dni	Leczenie szpitalne	[20, 34, opinia ekspertów]

### Itrakonazol

W badaniu GCA [15] 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 [8]. 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 dożylniej (*i.v.*) jest w Polsce finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta (rozdział 6.6.3). 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 11.2 (Tabela 63). 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 [7]), biorąc pod uwagę preferencje pacjentów oraz wydawanie w aptekach leków generycznych najtańszych dla pacjenta.

Tabela 31 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 pacjenta	
Flukonazol/ <i>Fluconazole Polfarmex</i> <sup>®</sup> , tabl., 200 mg, 14 szt. (2 blist, po 7)	doustna	2,97	2,97	(28)

Zgodnie z dawkowaniem na podstawie badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej (Kullberg 2005 [20]) 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 32 Kalkulacja kosztów flukonazolu p.o.

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/400 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	
Flukonazol p.o.	400 mg/dobę	5,94	5,94	(20, 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 [34], a następnie eksperci medyczni zweryfikowali je pod kątem praktyki klinicznej w Polsce.

Tabela 33 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)		
W przypadku braku zmiany terapii („no switch”)	7	7
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn („switch”)	3	2

Pozostałe leki stosowane w przypadku zmiany terapii (II rzut)

W przypadku wystąpienia toksyczności, braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub z powodu innych przyczyn pacjenci zmieniają terapię 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 6.6.3). Szczegóły dotyczące leków stosowanych w przypadku zmiany terapii zamieszczono w załączniku (rozdział 11.3).

### 6.6.3. 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 [45]. 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 [15] 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 [42]. Średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych równą 52 PLN, obliczono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dostępnego na stronie internetowej NFZ [17]. W kalkulacji uwzględniono dane pochodzące ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015.

Tabela 34 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 grupą	Źródła danych
Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	30	{opinia ekspertów, 17, 42}

Choroba podstawowa	Nazwa grupy/kod grupy (JGP)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu (PLN)	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupa	Źródła danych
	S23 Przeszczerpienie allogenicznycnch komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705	52,00	244 660,00	30	
Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	S21 Przeszczerpienie 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 Przeszczepienie trzustki	1 524	52,00	79 248,00	30	
	L94 Przeszczepienie 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 wysokie dawki sterydów	D28 Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	76	52,00	3 952,00	24	

bd – brak danych

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 [15] (szczegóły zamieszczono w załączniku 11.2, Tabela 66) skalkulowano uśredniony koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

Tabela 35 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą

Choroba podstawowa	Odsętek 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 34, 15]
		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 11.4, Tabela 66

Skaikulowany 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 [19] zostały poddane weryfikacji przez ekspertów medycznych) wraz z liczbą świadczeń odpowiadających przypisanej długości hospitalizacji (liczba dni finansowanych grupą – 30).

Tabela 36 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
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 [20] 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 [33] 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 11.4, Tabela 67), 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 37 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 grupą	Źródła danych
Przeszczep narządów	G30 Przeszczepienie trzustki	1 524	52,00	79 248,00	30	[opinia ekspertów, 17, 42]
	I94 Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	843	52,00	43 836,00	30	
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	

Choroba podstawowa	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Źródła danych
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 [33] (szczegóły zamieszczono w załączniku 11.4, Tabela 67) skalkulowano uśredniony koszt hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 38 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 37, 33]
		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 11.4, Tabela 67

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 [34] zostały poddane weryfikacji przez ekspertów medycznych) wraz z liczbą świadczeń odpowiadających przypisanej długości hospitalizacji (liczba dni finansowanych grupą – 28).



Tabela 39 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
W przypadku braku zmiany terapii („no switch“)	40	2	41	2
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn („switch“)	60	3	67	3

#### 6.6.4. 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 [46].

##### 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 11.4, Tabela 66) skalkulowano średnią wartość punktu

rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (rozdział 11.5, Tabela 68).

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 [44].

Tabela 40 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	[17, 44, 46]

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, fluconazol *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 11.4, Tabela 67) skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (rozdział 11.5, Tabela 69).

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 [44].

Tabela 41 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	[17, 44, 46]

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.

#### 6.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (m.in. toksyczności) następuje redukcja dawkowania 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 6.6.3).

#### 6.6.6. Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach

Zestawienie kosztów jednostkowych związanych z leczeniem pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przedstawiono poniżej. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta (pacjenci ponoszą jedynie koszty zakupu leków podawanych w postaci doustnej).

Tabela 42 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach

Element kosztów	Inwazyjna aspergiloza		Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty worykonazolu p.o. stan aktualny, sc. "istniejący" [PLN]	■	■	■	■
Koszty worykonazolu p.o./DDD sc. "nowy" [PLN]	■	■	■	■
Koszty flukonazolu p.o./DDD [PLN]	-	-	5,94	5,94
Koszty hospitalizacji [PLN]	12 357,10	0,00	753,16	0,00
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	70,91	0,00	69,65	0,00

\*ponieważ aktualnie worykonazol w postaci doustnej jest podawany pacjentom w szpitalu w scenariuszu „istniejącym” w leczeniu inwazyjnej aspergilozy został doliczony koszt dodatkowego świadczenia związanego z hospitalizacją pacjentów (worykonazol p.o. stosują pacjenci przez 50 dni, natomiast w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii koszty worykonazolu p.o. dla scenariusza „istniejącego” zawierają się już w kosztach hospitalizacji – 7 dni leczenia)

### Inwazyjna aspergiloza

Zużycie zasobów przypadające na jednego pacjenta z inwazyjną aspergilozą dla porównywanych scenariuszy obejmujących liczbę dni przyjmowania worykonazolu w postaci doustnej, liczbę świadczeń związanych z hospitalizacją oraz liczbę wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w zależności od przebiegu leczenia tj. brak zmiany terapii („no switch”), zmiany terapii („early switch”, „switch”).

Tabela 43 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – inwazyjna aspergiloza

Pacjenci	Worykonazol			AMFB	
	VOR p.o. [liczba dni]	Hospitalizacja	Wizyty	Hospitalizacja	Wizyty
"no switch"	0	1	2	1	3
"no switch" VOR p.o.	50	1/2*	2	0	0
"early switch"	0	3	2	3	3
"switch"	12	2	2	2	3

\*w scenariuszu „istniejącym” pacjenci stosują worykonazol w postaci doustnej w ramach leczenia szpitalnego, ponieważ przyjmują lek przez 50 dni zostało doliczone dodatkowe świadczenie związane z hospitalizacją

W tabeli poniżej uwzględniono koszty przypadające na pacjenta z inwazyjną aspergilozą w zależności od przebiegu leczenia tj. brak zmiany terapii („no switch”), zmiany terapii („early switch”, „switch”).

Tabela 44 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza „istniejącego” i „nowego” z perspektywy NFZ - inwazyjna aspergiloza

Pacjenci	Worykonazol				AMFB		
	VOR p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]
*no switch* teki i.v.	0,00	12 357,10	141,82	12 498,92	12 357,10	212,73	12 569,83
*no switch* VOR p.o.(stan aktualny, sc. "istniejący")	█	█	█	█	█	█	█
*no switch* VOR p.o.(sc. "nowy")	█	█	█	█	█	█	█
*early switch*	0,00	37 071,31	141,82	37 213,13	37 071,31	212,73	37 284,04
*switch*	2 785,98	24 714,20	141,82	27 642,00	24 714,20	212,73	24 926,93

Tabela 45 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza „istniejącego” i „nowego” z perspektywy pacjenta - inwazyjna aspergiloza

Pacjenci	Worykonazol				AMFB		
	VOR p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]
*no switch* teki i.v.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
*no switch* VOR p.o.(stan aktualny, sc. "istniejący")	█	█	█	█	█	█	█
*no switch* VOR p.o.(sc. "nowy")	█	█	█	█	█	█	█
*early switch*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
*switch*	3,84	0,00	0,00	3,84	0,00	0,00	0,00

#### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Zużycie zasobów przypadające na jednego pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii dla porównywanych scenariuszy obejmujących liczbę dni przyjmowania worykonazolu i flukonazolu w postaci doustnej, liczbę

świadczeń związanych z hospitalizacją oraz liczbę wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w zależności od przebiegu leczenia tj. braku zmiany terapii („no switch”), zmiany terapii („switch”) oraz zgonu w trakcie leczenia („zgon”).

Tabela 46 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" - kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Pacjenci	Worykonazol			AMFB/FLU		
	VOR p.o. [liczba dni]	Hospitalizacja	Wizyty	FLU p.o. [liczba dni]	Hospitalizacja	Wizyty
"no switch"	0	2	4	0	2	4
"no switch" VOR p.o.	8	2	4	0	0	0
"no switch" FLU p.o.	0	0	0	7	2	4
"switch"	3	3	2	2	3	2
"zgon"	0	1	0	0	1	0

W tabeli poniżej uwzględniono koszty przypadające na pacjenta z kandydemia bez towarzyszącej neutropenii w zależności od przebiegu leczenia tj. braku zmiany terapii („no switch”), zmiany terapii („switch”) oraz zgonu w trakcie leczenia („zgon”).

Tabela 47 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy NFZ - kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Pacjenci	Worykonazol				AMFB/FLU			
	VOR p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/ pacjenta [PLN]	FLU p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/ pacjenta [PLN]
"no switch" tek i.v.	0,00	1 506,31	278,60	1 784,91	0,00	1 506,31	278,60	1 784,91
"no switch" VOR p.o. (stan aktualny, sc. "istniejący")	■	■	■	■	■	■	■	■
"no switch" VOR p.o. (sc. "nowy")	■	■	■	■	■	■	■	■
"no switch" FLU p.o.	0,00	0,00	0,00	0,00	41,60	1 506,31	278,60	1 826,51
"switch"	696,50	2 259,47	139,30	3 095,26	11,89	2 259,47	139,30	2 410,65
"zgon"	0,00	753,16	0,00	753,16	0,00	753,16	0,00	753,16

Tabela 48 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy pacjenta - kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Pacjent	Worykonazol				AMFB/FLU			
	VOR p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]	FLU p.o. [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Wizyty [PLN]	Łącznie koszty/pacjenta [PLN]
"no switch" lek i.v.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
"no switch" VOR p.o. (stan aktualny, sc. "istniejący")	■	■	■	■	■	■	■	■
"no switch" VOR p.o. (sc. "nowy")	■	■	■	■	■	■	■	■
"no switch" FLU p.o.	0,00	0,00	0,00	0,00	41,60	0,00	0,00	41,60
"switch"	0,96	0,00	0,00	0,96	11,89	0,00	0,00	11,89
"zgon"	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

## 7. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

### 7.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem worykonazolu oraz innych leków przeciwgrzybiczych posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2014), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej.

Tabela 49 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR i.v.	211	210	212	214	158	159	160
„no switch” VOR p.o.	492	490	494	499	630* (315)	636	641
„early switch”	27	27	27	28	31	31	31
„switch”	252	251	254	256	283	285	288
<b>AMFB</b>							
„no switch”	133	132	134	135	66	67	67
„early switch”	48	48	48	49	24	24	24
„switch”	65	64	65	66	32	32	33

\*ponieważ worykonazol postać doustna (*Variconazol Polpharma*<sup>®</sup>; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego



Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR l.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o.	46	47	48	49	95* (47)	97	98
„switch”	13	13	13	13	26	27	27
„zgon”	20	21	21	21	41	42	42
<b>AMFB</b>							
„no switch”	289	300	305	308	568	578	584
„no switch” FLU p.o.”	675	700	711	719	379	385	389
„switch”	134	139	141	143	132	134	135
„zgon”	390	405	412	416	383	390	394

\*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

## 7.2. Wydatki całkowite na leczenie inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

W tabelach poniżej przedstawiono wydatki całkowite na leczenie inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w podziale na koszty worykonazolu i flukonazolu podawanego w postaci doustnej, koszty związane z hospitalizacją oraz koszty wizyt ambulatoryjnych dla stanu aktualnego, scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”.

Tabela 51 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy NFZ w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Inwazyjna aspergiloza</b>							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]							
Koszty hospitalizacji [PLN]	20 940 202	20 874 751	21 057 281	21 238 012	24 251 056	20 536 296	20 712 554
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	191 450	190 851	192 520	194 173	182 176	183 769	185 347
Łącznie [PLN]							
<b>Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii</b>							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]							
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji [PLN]	2 558 851	2 652 706	2 697 137	2 725 600	2 647 850	2 692 199	2 720 610
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	303 540	314 673	319 944	323 320	315 880	321 171	324 560
Łącznie [PLN]							

Tabela 52 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy pacjenta w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Inwazyjna aspergiloza</b>							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Łącznie [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
<b>Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii</b>							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Łącznie [PLN]	■	■	■	■	■	■	■

### 7.3. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta. Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2015-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 lipca 2015 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

---

ponoszonych na leczenie pacjentów (stan aktualny, rok 2014). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych.

### 7.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 53 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych

Parametr	Stan:aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]					Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
<b>Perspektywa NFZ</b>												
Koszty wotykonazolu p.o. [PLN]*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713		
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	23 527 457	23 754 418	23 963 611	26 898 905	23 228 494	23 433 164	3 371 448	-525 924	-530 447		
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	505 525	512 464	517 493	498 057	504 940	509 907	-7 468	-7 524	-7 586		
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
<b>Perspektywa pacjenta</b>												
Koszty wotykonazolu p.o. [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713		

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)**

**W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY I KANDYDEMII**

**BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)					Scenariusz „nowy” (PLN)			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne (PLN)		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Koszty ambulatoryjnych wizyt [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Calkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

### Perspektywa NFZ

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

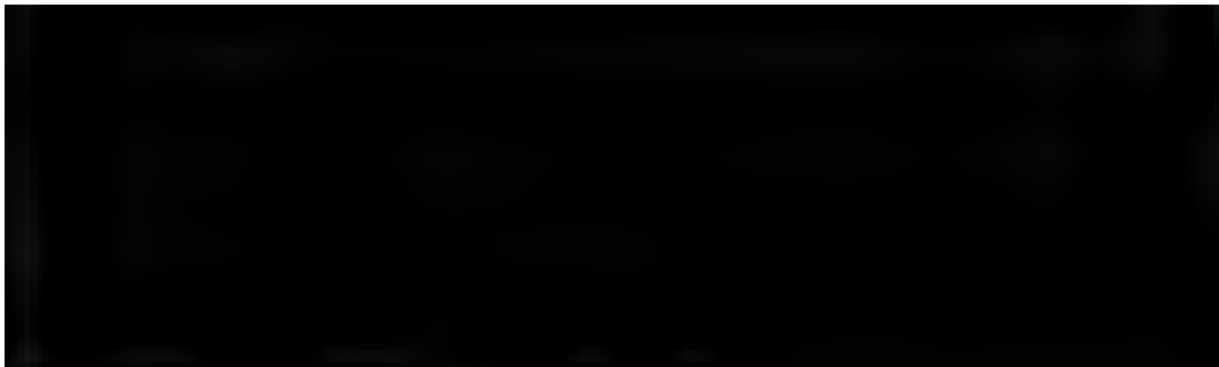
[REDACTED]

Wykres 3 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ

### Perspektywa pacjenta

Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]



Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta

## 7.4. Analiza wrażliwości

### 7.4.1. Założenia

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 23). 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 [47]. Zgodnie z założeniami dotyczącymi długości leczenia worykonazolem *p.o.* (Tabela 26) 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. Kalkulacji dokonano przy założeniu, że wielkość populacji docelowej nie ulegnie zmianie.



Tabela 54 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	[47, 48]

\* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego (chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzony) [17]

#### 7.4.1. Wyniki analizy wrażliwości

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach analizy wrażliwości (worykonazol p.o. będzie refundowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii - w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory) oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w analizie wrażliwości.

Tabela 55 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – analiza wrażliwości

Parametr	Scenariusz „sterylnej” [PLN]				Scenariusz „rowny” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Perspektywa NFZ</b>										
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorób na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	2 262	4 568	4 609	2 262	4 568	4 609
Koszty fukkonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	23 527 457	23 754 418	23 963 611	26 898 905	23 228 494	23 433 164	3 371 448	-525 924	-530 447
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	505 525	512 464	517 493	498 057	504 940	509 907	-7 468	-7 524	-7 586
Catkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiana w stosunku do scenariusza Istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Perspektywa pacjenta</b>										

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)  
W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY I KANDYDEMII  
BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty workonazolu p.o. [PLN]*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty funkcjonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wliczkowanej technologii

#### Perspektywa NFZ

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii dla założeniem przyjętych w analizie wrażliwości w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Perspektywa pacjenta

Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii dla założeniem przyjętych w analizie wrażliwości w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 7.5. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

### 7.5.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą leczeni przeciwgrzybiczo na inwazyjną aspergilozę oraz kandydemię bez towarzyszącej neutropenii. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 oraz 6.3 (Tabela 8, Tabela10).

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem worykonazolu oraz innych leków przeciwgrzybiczych posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Worykonazol.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2014), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, wykorzystaną do kalkulacji analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono poniżej.

Tabela 56 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR l.v.	211	127	131	135	96	98	101
„no switch” VOR p.o.	492	297	306	314	382* (191)	393	404
„early switch”	27	16	17	17	19	19	20
„switch”	252	153	157	161	172	177	182
<b>AMFB</b>							
„no switch”	133	80	83	85	40	41	42
„early switch”	48	29	30	31	15	15	15
„switch”	65	39	40	41	20	20	21

\*ponieważ worykonazol postać doustna (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 57 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR ł.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o.	46	27	28	28	55* (27)	55	55
„switch”	13	8	8	8	15	15	15
„zgon”	20	12	12	12	24	24	24
<b>AMFB/FLU</b>							
„no switch”	289	173	174	174	328	329	330
„no switch” FLU p.o.”	675	404	405	407	218	219	220
„switch”	134	80	81	81	76	76	77
„zgon”	390	234	235	235	221	222	223

\*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 58 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR ł.v.	211	293	293	293	219	219	219
„no switch” VOR p.o.	492	683	683	683	878* (439)	878	878
„early switch”	27	38	38	38	43	43	43
„switch”	252	350	350	350	394	394	394
<b>AMFB</b>							
„no switch”	133	185	185	185	92	92	92

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
„early switch”	48	67	67	67	33	33	33
„switch”	65	90	90	90	45	45	45

\*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 59 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Worykonazol</b>							
„no switch” VOR i.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o.	46	77	77	77	154* (77)	154	154
„switch”	13	21	21	21	43	42	42
„zgon”	20	33	33	33	67	67	67
<b>AMFB/FLU</b>							
„no switch”	289	486	486	485	922	921	919
„no switch” FLU p.o.”	675	1 135	1 134	1 132	614	614	613
„switch”	134	226	226	225	214	214	213
„zgon”	390	657	656	655	622	622	621

\*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

### 7.5.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 60 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz minimalny

Parametr	Stan:aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]					Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
<b>Perspektywa NFZ</b>												
Koszty wotykonazolu p.o. [PLN]*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	16 787	16 861	16 927	9 088	9 128	9 164	-7 699	-7 733	-7 764		
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	14 195 922	14 567 731	14 935 228	16 241 676	14 242 520	14 601 063	2 045 755	325 211	-334 166		
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	297 324	301 462	305 483	292 757	296 746	300 620	-4 567	-4 716	-4 863		
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
<b>Perspektywa pacjenta</b>												
Koszty wotykonazolu p.o. [PLN]**	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	16 787	16 861	16 927	9 088	9 128	9 164	-7 699	-7 733	-7 764		

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®)**

**W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY I KANDYDEMII**

**BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**



Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]					Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Tabela G1 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]					Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
<b>Perspektywa NFZ</b>												
Koszty workonazolu p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	47 210	47 162	47 104	25 557	25 531	25 500	-21 653	-21 631	-21 604		
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	33 387 402	33 383 037	33 377 764	38 083 577	32 655 592	32 650 329	4 696 174	-727 445	-727 435		

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)					Scenariusz „nowy” (PLN)			Wydatki (+) / oszczędności (-) / inkrementalne (PLN)		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
Koszty wizyt ambulatoryjnych (PLN)	494 990	776 407	775 889	775 263	766 279	765 759	765 131	-10 128	-10 130	-10 133		
Całkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Perspektywa pacjenta												
Koszty workonazolu p.o. (PLN)*	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Koszty flukonazolu p.o. (PLN)	28 071	47 210	47 162	47 104	25 557	25 531	25 500	-21 653	-21 631	-21 604		
Koszty hospitalizacji (PLN)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Koszty wizyt ambulatoryjnych (PLN)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Całkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Scenariusz minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7.6. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [41], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

---

## 8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

---

Worykonazol w postaci doustnej jest w Polsce dostępny w postaci tabletek powlekanych i jest podawany w ramach leczenia szpitalnego.

W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) nie spowoduje to istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Refundacja worykonazolu w postaci doustnej w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (wyniki BIA wykazały dodatkowe wydatki w granicach około [REDACTED] rocznie w przypadku wprowadzenia refundacji tego leku).

Lek *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> podawany byłby doustnie, a więc w sposób, w jaki często praktykowane jest podawanie leków (w tym również leków przeciwgrzybiczych) – nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

## 9. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Wprowadzenie postaci doustnej pozwoli poszerzyć liczbę opcji terapeutycznych dogodnych dla pacjentów.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Wprowadzenie postaci doustnej pozwoli poszerzyć liczbę opcji terapeutycznych dogodnych dla pacjentów.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Postać doustna leku podawanego w ramach leczenia szpitalnego.
Grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Postać doustna leku podawanego w ramach leczenia szpitalnego.
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie postaci doustnej jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ).

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Długotrwałe leczenie, przekraczające 6 miesięcy, wymaga przeprowadzenia szczegółowej oceny korzyści i ryzyka
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

## 10. Wnioski końcowe

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) zawierającego worykonazol pozwoliłoby na uzyskanie dodatkowej opcji terapeutycznej dla pacjentów stosujących leki przeciwgrzybicze w formie doustnej.

Produkt *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> podawany doustnie może być stosowany w domu w porównaniu do leku podawanego dożylnie.

Worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* w tym w szczególności oporne na flukonazol *C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans* oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* [9].

Należy podkreślić, iż worykonazol jest dostępny w formie dożylnej i doustnej, co umożliwia zastosowanie terapii sekwencyjnej, która zmniejsza koszt leczenia i cechuje się większą wygodą.

## 11. Załączniki

### 11.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [35].

Parametr	Komentarz
<b>BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>- docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.1 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.2, 6.3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.4
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.1 (Tabela 49, Tabela 50)
3. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3.1 (Tabela 53), Kalkulator (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”)
4. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3.1 (Tabela 53), Kalkulator (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”)
5. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3.1 (Tabela 53), Kalkulator (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”)



Parametr	Komentarz
6. Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3.1 (Tabela 53), Kalkulator (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”)
Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.4
8. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> od Tabela 3 do Tabela 61
9. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6, rozdział 6
10. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>NUEVO_BIA_Wor_ykonazol.xlsm</i>
Oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3, rozdział 6.4, rozdział 7
Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4): ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. Ust. 5)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Analiza musi zawierać: 1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczna identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 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 14 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 14 i 15

### 11.1. Urzędowa marża detaliczna [41]

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 62 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)
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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [41].

### 11.2. Preparaty zawierające flukonazol (postać doustna)

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

Tabela 63 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających flukonazol w postaci doustnej (tabletki i kapsułki)

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]
Flucostat, kaps., 50 mg; 7 kaps.; 5909990490516	110.1*	14,11	11,64	8,29	5,82	4,74
Flucostat, kaps., 50 mg; 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.); 5909990490523	110.1*	26,84	23,27	15,21	11,63	4,35
Flucostat, kaps., 150 mg; 1 kaps.; 5909990490615	110.1*	5,98	4,99	3,49	2,49	4,65
Flucostat, kaps. twarde, 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990662371	110.1*	27,81	23,27	16,18	11,63	4,62
Flucostat, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909990662388	110.1*	106,45	93,08	59,91	46,54	4,28
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg; 7 szt.; 5909990912346	110.1*	11,61	11,61	5,81	5,8	3,32
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

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. twarda, 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
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

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]
Flukonazol Actavis, kaps. twarda, 50 mg; 7 kaps.; 5909990869688	110.1*	11,73	11,64	5,91	5,82	3,38
Flukonazol Actavis, kaps. twarda, 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
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

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]
Flumycón, kaps., 150 mg; 1 szt.; 5909991034115	110.1*	5,98	4,99	3,49	2,49	4,65
Flumycón, 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

### 11.3. Leki stosowane w przypadku zmiany terapii

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 64 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
<i>Z powodu wczesnej toksyczności, braku odpowiedzi na leczenie, z innych powodów</i>					
Amfoterycyna B (Abelcet®)	80%	0%	3 mg/kg	21	Leczenie szpitalne
Kaspofungin	20%	100%	70 mg/kg	1	Leczenie szpitalne

Zmiana leku i rzutu na inny (II rzut leczenia)	Worykonazol	AMFB:	Dawka/dobę	Czas trwania leczenia	Tryb leczenia
			50 mg/kg	20	
<b>Z powodu ciężkiej toksyczności nerek</b>					
Amfoterycyna B (Abelcet®)	5%	0%	3 mg/kg	21	Leczenie szpitalne
Kaspofungin	95%	100%	70 mg/kg	1	Leczenie szpitalne
			50 mg/kg	20	
<b>Z powodu hepatotoksyczności</b>					
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 65 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
<b>Przerwanie leczenia początkowego z powodu toksyczności</b>					
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
<b>Przerwanie leczenia początkowego z powodu braku skuteczności leczenia</b>					
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

#### 11.4. Charakterystyka pacjentów pod kątem choroby podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono choroby podstawowe pacjentów z inwazyjną aspergilozą wraz z liczbą pacjentów w oparciu o badanie GCA [15] 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 66 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%	[15]
Autoologiczny 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 liczbą pacjentów w oparciu o badanie Rex 2003 [33] zidentyfikowane na podstawie wytycznych ESCMID [11] 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 67 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%	[33]
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%	

### 11.5. 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 [15] pod kątem choroby podstawowej, u chorych z inwazyjną aspergilozą dopasowano odpowiednie poradnie, w których pacjenci poddani są leczeniu ambulatoryjnemu).

Tabela 68 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	[17, 43]
Przeszczep narządów twardych	Świadczenia w zakresie transplantologii	poradnia transplantologiczna	9,29	
AIDS	Świadczenia w zakresie leczenia AIDS	poradnia profilaktyczno- leczeniowa (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. [17]

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 [33] pod kątem choroby podstawowej, u chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii dopasowano odpowiednie poradnie, w których pacjenci poddani są leczeniu ambulatoryjnemu).

Tabela 69 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	[17, 43]
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. [17]

## 12. Spis tabel

Tabela 1 Przegląd dostępnych leków przeciwgrzybiczych w Polsce wraz z opinią ekspertów medycznych .....	11
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
Tabela 3 Kandydemia – dane epidemiologiczne.....	21
Tabela 4 Kandydemia – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna .....	22
Tabela 5 Odsetek pacjentów z neutropenią – dane epidemiologiczne .....	23
Tabela 6 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne .....	23
Tabela 7 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna [12] .....	24
Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii 2015-2017 .....	26
Tabela 9 Liczba pacjentów z kandydemią powyżej 2 roku życia poddanych hospitalizacji w 2014 roku .....	27
Tabela 10 Kalkulacja populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza 2015-2017 .....	29
Tabela 11 Liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą powyżej 2 roku życia poddanych hospitalizacji w 2014 roku .....	29
Tabela 12 Wielkość populacji docelowej – inwazyjna aspergiloza 2015-2017 .....	30
Tabela 13 Kalkulacja populacji z zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> .....	30
Tabela 14 Liczebność populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	31
Tabela 15 Liczebność populacji docelowej.....	31
Tabela 16 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	32
Tabela 17 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	32
Tabela 18 Udział substancji stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy – stan aktualny, scenariusz „istniejący”, scenariusz „nowy” .....	33
Tabela 19 Dane dotyczące zmiany terapii w oparciu o badanie GCA [15].....	34
Tabela 20 Udział substancji stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy – stan aktualny, scenariusz „istniejący”, scenariusz „nowy” .....	35
Tabela 21 Dane dotyczące zmiany terapii w oparciu o analizę Rotstein 2008 [34] .....	36
Tabela 22 Dawkowanie oraz długość leczenia worykonazolem i.v.....	37
Tabela 23 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i> .....	38
Tabela 24 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i> .....	39
Tabela 25 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii .....	39
Tabela 26 Ogólne informacje dotyczące długości leczenia worykonazolem p.o.....	39
Tabela 27 Długość leczenia worykonazolem i.v. oraz p.o. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy - zestawienie.....	40
Tabela 28 Długość leczenia worykonazolem i.v. oraz p.o. w leczeniu kandydemii – zestawienie .....	40
Tabela 29 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce .....	41
Tabela 30 Dawkowanie oraz długość leczenia amfoterycyną B .....	41
Tabela 31 Koszty jednostkowe flukonazolu p.o. ....	43
Tabela 32 Kalkulacja kosztów flukonazolu p.o. ....	43

Tabela 33 Długość leczenia flukonazolem i.v. oraz p.o.....	43
Tabela 34 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – inwazyjna aspergiloza.....	44
Tabela 35 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą.....	46
Tabela 36 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą w trakcie 12-tygodniowego horyzontu czasowego.....	46
Tabela 37 Choroby podstawowe oraz koszty świadczeń szpitalnych analizowanych jednostek chorobowych – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	47
Tabela 38 Średni koszt hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.....	48
Tabela 39 Średnia długość hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w trakcie 14-tygodniowego horyzontu czasowego.....	49
Tabela 40 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z inwazyjną aspergilozą.....	50
Tabela 41 Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.....	51
Tabela 42 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach.....	52
Tabela 43 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – inwazyjna aspergiloza.....	52
Tabela 44 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy NFZ - inwazyjna aspergiloza.....	53
Tabela 45 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy pacjenta - inwazyjna aspergiloza.....	53
Tabela 46 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	54
Tabela 47 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy NFZ - kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	54
Tabela 48 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy pacjenta - kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.....	55
Tabela 49 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego.....	56
Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego.....	57
Tabela 51 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy NFZ w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach.....	58
Tabela 52 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy pacjenta w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach.....	59
Tabela 53 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych.....	61
Tabela 54 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory.....	65
Tabela 55 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – analiza wrażliwości.....	66
Tabela 56 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny.....	69
Tabela 57 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny.....	70
Tabela 58 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny.....	70

Tabela 59 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny.....	71
Tabela 60 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz minimalny .....	72
Tabela 61 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz maksymalny.....	73
Tabela 62 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	82
Tabela 63 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających flukonazol w postaci doustnej (tabletki i kapsułki) .....	83
Tabela 64 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii inwazyjnej aspergilozy wraz z długością leczenia i dawkowaniem.....	86
Tabela 65 Leki stosowane w przypadku zmiany terapii z powodu różnych przyczyn w terapii kandydemii bez towarzyszącej neutropenii wraz z długością leczenia i dawkowaniem .....	87
Tabela 66 Charakterystyka pacjentów z inwazyjną aspergilozą pod kątem choroby podstawowej.....	88
Tabela 67 Charakterystyka pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii pod kątem choroby podstawowej	89
Tabela 68 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla inwazyjnej aspergilozy.....	89
Tabela 69 Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej dla kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.....	90

---

## 13. Spis diagramów i wykresów

---

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza "istniejącego" i scenariusza "nowego" .....	10
Wykres 1 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.....	34
Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.....	36
Wykres 3 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ.....	63
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta.....	64

## 14. 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](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. 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/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf)
3. Alastruey-Izquierdo A., Mellado E., Peláez T., Pemán J., Zapico S., Alvarez M., Rodríguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M.; FILPOP Study Group. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3380-7. doi: 10.1128/AAC.00383-13. Epub 2013 May 13.
4. Almirante B., Rodríguez D., Park B.J., Cuenca Estrella M., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 43: 1829–1836, 2005.
5. Arendrup M.C., Fuursted K., Gahrn-Hansen B., Jensen I.M., Knudsen J.D., Lundgren B., Schönheyder H.C., Tvede M. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* Sep 2005; 43(9): 4434–4440.
6. Asmundsdóttir L.R., Erlendsdóttir H., Gottfriedsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 40: 3489–3492, 2002.
7. ATC/DDD Index 2015 [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatni dostęp 30.03.2015 r.)
8. Baza Informacji o Lekach w Polsce Ministerstwa Zdrowia: <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start/> (stan na dzień 30.03.2015 r.).
9. Bitar D., Lortholary O., Le Strat Y., Nicolau J., Coignard B., Tattevin P., Che D., Dromer F. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jul;20(7):1163-9. doi: 10.3201/eid2007.140087.
10. Charakterystyka produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*®, 200 mg, tabletki powlekane (worykonazol).
11. Cornely D.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.
12. Fournieret-Vivier A., Lebeau B., Mallaret M.R., Brenier-Pinchart M.P., Brion J.P., Pinel C., Garban F., Pison C., Hamidfar R., Plantaz D., Pelloux H., Grillot R.J. Hospital-wide prospective mandatory surveillance of invasive aspergillosis in a French teaching hospital (2000-2002). *Hosp Infect.* 2006 Jan;62(1):22-8. Epub 2005 Oct 27.

13. Główny Urząd Statystyczny. *Prognoza ludności na lata 2014-2050*. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html>
14. Health Protection Agency. *Candidaemia reports, England, Wales, and Northern Ireland: 2003*. *Commun Dis Rep CDR Wkly* (serial online) 2004 (cited 21 October);14(43). Available at <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2004/cdr4304.pdf>.
15. 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.
16. <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/2/e17.full#F4>
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (ostatni dostęp: 30.03.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
18. 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.
19. 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.
20. Kullberg 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.
21. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses.* 2009 May;52(3):197-205. Review.
22. Marchlik WD, Kurnatowski P. Grzyby jako czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych. *Otorynolaryngologia* 2010, 9(2): 50-54.
23. Mortensen KL1, Johansen HK, Fursted K, Knudsen JD, Gahrn-Hansen B, Jensen RH, Howard SJ, Arendrup MC. A prospective survey of *Aspergillus* spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Nov;30(11):1355-63. doi: 10.1007/s10096-011-1229-7. Epub 2011 May 4.
24. Nawrot U. Aktualne problemy diagnostyki i terapii grzybic systemowych (Current problems of the diagnosis and therapy of systemic mycoses), [http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=942&art\\_type=11](http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=942&art_type=11)
25. Nawrot U., Pajaczkowska M., Fleischer M., i inni. Candidaemia in polish hospitals - a multicentre survey. *Mycoses.* 2013 Sep;56(5):576-81. doi: 10.1111/myc.12077. Epub 2013 Apr 8.
26. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Kraków 2015 (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. Odds F.C., Hanson M.F., Davidson A.D., Jacobsen M.D., Wright P., Whyte J.A., Gow N.A., Jones B.L.J. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *Med Microbiol.* 2007 Aug;56(Pt 8):1066-75.
30. Pemán J., Cantón E., Gobernado M.; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):23-30.
31. Pfaller M., Neofytos D., Diekema D., Azie N., Meier-Kriesche H.U., Quan S.P., Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec; 74(4):323-31. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003. Epub 2012 Oct 25.
32. Poikonen E., Lyytikäinen O., Anttila V.J., Ruutu P: Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis:* 985–990, 2003.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Sandven P., Bevanger L., Digranes A., Haukland H.H., Mannsaker T., Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol*44: 1977–1981, 2006.
37. Szczeklik A. Interna Szczeklika 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.
38. 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](http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art_type=11)
39. Tortorano A.M., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L., Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 May;27(5):359-66. Epub 2006 Apr 27.
40. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii.6343.html>
41. 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.
42. 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”).

43. 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”).
44. 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”).
45. 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.
46. 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.
47. 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 chemioterapii.
48. 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 chemioterapii (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia).

## 15. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia zakażeń grzybiczych (inwazyjna aspergiloza, kandydemia) w Polsce

Data zakończenia analizy: [REDAKTOR]