



# Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny  
zbytu leku **Voriconazol Polpharma (voriconazolum) we  
wskazaniach:**

- inwazyjna aspergiloza,
- kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,
  - ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*),
  - ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-16/2015

Data ukończenia: 17.06.2015 r.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b> – (ang. <i>adverse events</i> ) zdarzenia niepożądane
<b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b> - Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AIDS</b> – ( ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ) zespół nabytego niedoboru odporności
<b>AK</b> – Analiza Kliniczna
<b>AMFB</b> - (ang. amphotericin B) amfoterycyna B
<b>APD</b> – Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ATS</b> - American Thoracic Society
<b>AWA</b> – Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BAL</b> – (ang. bronchopulmonary lavage) popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe
<b>BCBS</b> - Blue Cross Blue Shield of Western New York
<b>BIA</b> – (ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ) analiza wpływu na budżet
<b>BSCH</b> - British Committee for Standards in Haematology
<b>CADTH</b> - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CED</b> - Committee to Evaluate Drugs
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> - (ang. <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CMPHU</b> - Committee for Medicinal Products for Human Use
<b>DDD</b> – (ang. <i>defined daily dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>ECIL</b> - European Conference on Infection in Leukaemia
<b>EMA</b> – (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja Leków
<b>ESCMID</b> - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>FDA</b> – (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FLU</b> - (ang. fluconazole) flukonazol
<b>GCA</b> - Global Comparative Aspergillosis Study
<b>GCS</b> - Global Candidemia Study
<b>GMMMG</b> - Greater Manchester Medicines Management Group
<b>GVHD</b> – (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i> ) choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>HAS</b> – <i>Haute Autorite de Sante</i>
<b>HR</b> – (ang. <i>Hazard Ratio</i> ) hazard względny
<b>HSCT</b> – (ang. <i>haematopoietic stem cell transplant</i> ) – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
<b>i.v.</b> – (ang. <i>intravenous</i> ) – dożylnie
<b>ICER</b> –(ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ) inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
<b>ICUR</b> – (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> ) inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
<b>IDSA</b> - Infectious Diseases Society of America
<b>IS</b> – istotne statystycznie
<b>ITT</b> – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr

126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** (ang. *mean difference*) średnia różnic

**MHRA** – (ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory*) Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*

**NNT** (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NS** – nieistotne statystycznie

**OIOM** – oddział intensywnej opieki medycznej

**OR** – (ang. *odds ratio*) iloraz szans

**p.o.** – (łac. *per os*) – doustnie

**PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

**PBAC** - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

**PHAC** - *Public Health Agency of Canada*

**PTAC** - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

**QALY** – (ang. *quality adjusted life-years*) lata życia skorygowane o jakość

**RACP** - Royal Australasian College of Physicians

**RCT** - (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne

**RD** – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – (ang. *relative risk*) ryzyko względne

**RSS** – (ang. *Risk-sharing Scheme*) instrument podziału ryzyka

**SAE** – (ang. *serious adverse events*) pierwszorzędowe ciężkie zdarzenia niepożądane

**SIGN** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SMC** - *Scottish Medicines Consortium*

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**UWHC** - *University of Wisconsin Hospitals and Clinics*

**VOR** – (ang. *voriconazole*) worykonazol

**WKH** - *Wolters Kluwer Health*

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	48
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>51</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	51
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	65
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	70

---

4.4.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	76
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>78</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	85
5.4. Obliczenia własne Agencji.....	92
5.5. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	94
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>96</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>96</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>98</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	98
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	103
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>107</b>
<b>11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>108</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>109</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>114</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>116</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosków wraz z analizami  
15.04.2015 r., znak PLR.4600.638.2015 i PLR.4600.639.2015.JM

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177;

Wnioskowane wskazanie:

- inwazyjna aspergiloza,
- kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,
- ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei),
- ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.,

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek wydawany w aptece na receptę/dostępny w ramach chemioterapii.

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie – w ramach chemioterapii
- Ryczałt - wydawany w aptece na receptę

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X    NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza efektywności klinicznej;
- analiza ekonomiczna;
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- analiza racjonalizacyjna;

Wnioskodawca:

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.,  
ul. Pelpińska 19  
83-200 Starogard Gdański  
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83 - 200 Starogard Gdański, Polska

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

---

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Voriconazol Polpharma;
  2. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Voriconazole Glenmark;
  3. Mylan S.A.S. - Voriconazole Mylan;
  4. Sandoz GmbH - Voriconazole Sandoz;
  5. STADA Arzneimittel AG - Voriconazole STADA;
  6. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Voriconazole Teva;
  7. Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG) - Voriconazole Tiefenbacher;
  8. STADA Arzneimittel AG – Voricostad.
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 15.04.2015 r., znak PLR.4600.638.2015 i PLR.4600.639.2015.JM 20.03.2015 r., Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

Voriconazol Polpharma, *voriconazolium*, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach: (1) inwazyjna aspergiloza, (2) kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, (3) ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*), (4) ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych, wymienionych poniżej:

- [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego, Worykonazol (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- [REDACTED], Analiza efektywności klinicznej worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- [REDACTED], Analiza ekonomiczna worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- [REDACTED], Analiza wpływu na budżet worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna dla leku *Voriconazol Polpharma*®, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- [REDACTED], Worykonazol (*Voriconazol Polpharma*®) stosowany w chemioterapii i na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń – odpowiedź na pismo znak –PLR.4600.638.2015.JM(1), Nuevo Health Technology Assesment, 2015.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 18.05.2015 r. AOTMiT poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 18.05.2015 r. znak AOTMiT-OT-4350-16/EZ/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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. 2012 poz. 388). Minister Zdrowia, pismem z dnia 19.05.2015 r. znak PLR.4600.638.2015.JM(1) poinformował o tym fakcie wnioskodawcę. Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 03.06.2015 r., przekazany przez Ministerstwo Zdrowia dnia 05.05.2015 r. pismem znak PLR.4600.638.2015.JM(2).

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia niezgodności względem wymagań minimalnych przekazał do Agencji dodatkowy dokument, odnoszący się do zidentyfikowanych braków oraz dokument programu MS Excel, zawierający uaktualniony model analizy wpływu na budżet.

Należy podkreślić, że załączone uzupełnienia w dalszym ciągu nie spełniają następujących wymagań:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**);

2. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (**§ 5. ust. 8 Rozporządzenia**);
3. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (**§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia**);
4. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (**§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**);
5. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (**§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia**);
6. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (**§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**) – uwaga dotyczy wskazania: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii;
7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia 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 (**§6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia**), a co za tym idzie analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań określonych w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (**§6. ust. 5 Rozporządzenia**).

Szerszy opis powodów, dla których stwierdzono brak spełnienia ww. punktów Rozporządzenia został uwzględniony w dalszej części AWA.

Ponadto, we wszystkich częściach analiz ich autorzy zrezygnowali z uwzględnienia w wynikach danych dotyczących dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań: 1) ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz 2) ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. Oznacza to, że przedłożone analizy są nieadekwatne do ocenianych wniosków refundacyjnych. Wnioskodawca wyjaśnił, że przegląd systematyczny dowodów naukowych prowadzony był dla wszystkich wnioskowanych stanów klinicznych, a zidentyfikowane badania kliniczne dla pominiętych w analizach wskazań zostały wykluczone z analizy głównej ze względu na ich niską jakość. Uzasadnia to więc pominięcie przedstawienia wyników analizy ekonomicznej dla wymienionych wskazań. Nie stanowi to jednak podstaw do pominięcia wyników analizy wpływu na budżet.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna dotychczas nie była przedmiotem oceny Agencji.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były już inne technologie stosowane w danym wskazaniu.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Itraconazolum, fluconazolum</b>			
<b>itraconazol</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 roku i wcześniejszych. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. Wprawdzie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych w tym, w szczególności, wyników randomizowanych badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone opiniami ekspertów doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku.</p>	brak
<b>itraconazolum, fluconazolum</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: itraconazolum, fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego”. Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• itraconazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku.</li> <li>• fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.</p>	brak
<b>Fluconazolum</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowane, w zakresie wskazań do</p>	brak

	353/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r	stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających substancję czynną flukonazol we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie alemtuzumabu lub analogów puryn jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakażeń. Oparte o przegląd systematyczny wytyczne Freifeld 2011 r. rekomendują profilaktykę przeciw infekcjom grzybiczym Candida w grupach pacjentów, narażonych na zakażenia inwazyjne. Należy zaznaczyć, że flukonazol nie jest aktywny wobec grzybów z rodzaju Aspergillus. W przypadku zakażeń kropidlakiem zaleca się stosowanie itraconazolu.	
<b>Itraconazolum</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ. <u>Uzasadnienie:</u> Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tego produktu leczniczego w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.	brak
Leki hematologiczne i hematologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12	Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.	brak
<b>Posaconazolum</b>			
Posaconazolum	Opinia RP nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Noxafil (posaconazolum) w zakresie następujących wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: (1) u pacjentów poniżej 18 r.ż. przygotowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; (2) u pacjentów poniżej 18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarninowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; (3) we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów poniżej 18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; (4) pacjenci poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej.	brak

		<p><u>Uzasadnienie:</u> Ocen skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów poniżej 18 r.ż. oparta jest o dowody naukowe miernej i niskiej jakości, pochodzące głównie z analizy podgrup chorych pediatrycznych biorących udział w badaniach z udziałem dorosłych, badań retrospektywnych lub opisów przypadków. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania posaconazolu w porównaniu z itraconazolem i voriconazolem w profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w populacji pediatrycznej są podobne. Europejskie rekomendacje kliniczne, sformułowane w oparciu o systematycznych przegląd piśmiennictwa, dopuszczają stosowanie posaconazolu w omawianych wskazaniach pod warunkiem ograniczenia stosowania leku do chorych w wieku 13 lub więcej lat.</p>	
Posaconazolum	<p>Rekomendacja nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> We wnioskowanym wskazaniu pozakonazol nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem. Dodatkowo wyniki meta-analiz nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie, że skuteczność zastosowanego w tym badaniu komparatora (flukonazolu) jest w tym wskazaniu większa od placebo. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itraconazolem, którego skuteczność jest prawdopodobnie większa od flukonazolu. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu, we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie, uwzględniając wyniki dodatkowych analiz podgrup chorych i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itraconazolu, w ramach ściśle monitorowanego programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zgodnie z przedstawionymi dowodami naukowymi nie wykazano różnic pomiędzy grupami pozakonazolu i flukonazolu względem wystąpienia zgonów podczas obserwacji, zgonów w okresie 112 dni, zgonów w okresie leczenia dla pozakonazolu nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem w wnioskowanym wskazaniu. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itraconazolem, który odznacza się szerszym spektrum działania niż flukonazol. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wyniki analiz w podgrupach i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznając za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itraconazolu, w ramach programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.</p>
Posaconazolum	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2014 z dnia 24</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczegółowo</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą</p>



	<p>marca 2014 r</p> <p>Rekomendacja nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014</p>	<p>zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej; drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (pozakonazol) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zebrane dowody naukowe (w tym słabej jakości pojedyncze badanie randomizowane) potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem lub itraconazolem. Na prawdopodobną większą skuteczność pozakonazolu w porównaniu z wskazują także wyniki analiz wtórnych. W stanowiącym podstawę decyzji badaniu randomizowanym populację leczoną ograniczono do chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią (<math>\leq 500/\text{mm}^2</math>). Wyniki analiz podgrup wskazują na szczególną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>	<p>neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, z kategorią dostępności: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe w postaci pojedynczego randomizowanego badania słabej jakości potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem i itraconazolem. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ograniczono populację leczoną do chorych z nowo rozpoznanymi: AML lub MDS i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią (<math>\leq 500/\text{mm}^2</math>). Wyniki analizy podgrup wskazują na szczególną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka, co powinno stanowić warunek refundacji.</p>
--	---	--	---

## 2.4. Problem zdrowotny

### Inwazyjna aspergiloza

#### **Definicja**

Aspergiloza obejmuje szeroki zakres jednostek chorobowych wywołanych przez gatunki z rodzaju *Aspergillus* (kropidlak). *Aspergillus* to grzyb pleśniowy z rodziny *Trichocomaceae* powszechnie występujący w środowisku. Kontakt z gatunkami *Aspergillus* w środowisku może prowadzić do reakcji alergicznych i nadwrażliwych gospodarzy lub destrukcyjnych, inwazyjnych płucnych i rozsianych chorób u pacjentów z wysoce upośledzoną odpornością. [Murray 2011, Szczeklik 2014]

#### **Epidemiologia**

*Aspergillus* występuje powszechnie na całym świecie, jego zarodniki są wszechobecne w powietrzu, glebie i obumarłych szczątkach roślin. W środowisku szpitalnym *Aspergillus* może występować w powietrzu, słuchawkach prysznicowych, szpitalnych zbiornikach wodnych i roślinach doniczkowych. Układ oddechowy stanowi najczęstsze i najważniejsze wrota zakażenia. [Murray 2011]

Inwazyjna aspergiloza stanowi 10-20% wszystkich infekcji grzybiczych. Infekcje potencjalnie zagrażające życiu związane są z zaburzoną odpornością i najczęściej dotyczą pacjentów z neutropenią, po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) i organów, z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub poddanych immunosupresji. Największa liczba przypadków (10-20%) i najwyższa śmiertelność (60-90%) dotyczy pacjentów po allogenicznym HSCT i u biorców po przeszczepie płuc/serca. Według badań 3,6% pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej zapada na inwazyjną aspergilozę, 80% z tych przypadków jest śmiertelnych. [FUNGINOS 2006]

#### **Obraz kliniczny**

Objawy inwazyjnej aspergilozy są nieswoiste, takie jak gorączka, ból opłucnowy, krwioplucie. W badaniu radiologicznym widoczne są liczne guzki, niektóre o cechach rozpadu; rzadziej obserwowany obraz nacieku obejmujący segment lub płat płuca. Zmiany umiejscowione są obwodowo i przylegają do opłucnej (mogą przypominać zawały płuca). U osób z neutropenią progresja zmian następuje bardzo szybko. W tomografii komputerowej widoczne są ogniskowe zacielenia miąższowe otoczone obłoczkami o mniejszym wysyceniu. [Szczeklik 2014]

#### **Diagnostyka**

Rozpoznanie możliwe jest za pomocą badania mikroskopowego stwierdzającego obecność grzybnii w materiale z biopsji płuca i wyhodowanie *Aspergillus* z danej próbki. W diagnostyce stosowany jest również test wykrywający antygen kropidlaka (galaktomannan) we krwi lub w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL). Wynik pozytywny płwociny ma małą wartość z uwagi na częstą kolonizację. Zdecydowanie lepszym materiałem jest BAL, który należy badać na obecność *Aspergillus* – u chorych w stanie immunosupresji dodatni wynik testu (ocena mikroskopowa, posiew i test wykrywający antygen) wskazują na inwazyjną aspergilozę. [Szczeklik 2014]

#### **Leczenie i cele leczenia**

W celu minimalizacji ekspozycji na spory *Aspergillus* pacjenci powinni przebywać w pomieszczeniach, w których powietrze jest filtrowane. Lekiem z wyboru jest vorikonazol podawany do momentu ustąpienia zmian w RTG, maksymalnie przez okres 5 miesięcy (zwykle przez kilka tygodni). Leczenie alternatywne stanowi amfoterycyna B; w przypadku nefrotoksyczności preparatu nielipidowego należy zastosować terapię preparatem lipidowym. W cięższych postaciach choroby lub w razie poprawy stanu pacjenta można rozważyć podanie intrakonazolu, a u chorych z pojedynczym ogniskiem inwazyjnej aspergilozy – jego wycięcie w ostonie leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów z opornością lub nietolerancją amfoterycyny lub azoli stosuje się kaspofunginę lub mikafunginę albo pozakonazol. Ważnymi składowymi leczenia aspergilozy jest obniżenie immunosupresji i/lub odbudowa mechanizmów odpornościowych gospodarza. Wtedy, gdy jest to możliwe rekomenduje się chirurgiczne usunięcie zajętych obszarów [Murray 2011, Szczeklik 2014]

#### **Przebieg naturalny i rokowanie**

Inwazyjna aspergiloza może mieć postać powierzchniowo inwazyjną, miejscowo inwazyjną płucną lub rozsianą. Bardziej ograniczone postaci inwazji obejmują martwiczą płucną aspergilozę. Aspergiloza może powodować świszczenia, duszności oraz krwioplucie. Większość pacjentów z przewlekłą martwiczą płucną aspergilozą ma zasadniczą strukturalną chorobę płucną. Jest to przewlekłe zakażenie, które może

miejscowo przyjmować charakter destrukcyjny. Inwazyjna płucna aspergiloza oraz rozsiana aspergiloza są chorobami wyniszczającymi, obserwowanymi u pacjentów z poważną neutropenią i z upośledzoną odpornością. U pacjentów występują gorączka i nacieki płucne, często z towarzyszącym opłucnowym bólem w klatce piersiowej i krwiopluciem. Śmiertelność z powodu tego zakażenia, mimo określonego leczenia przeciwgrzybiczego zazwyczaj przekracza 70%. [Murray 2011]

#### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

##### **Definicja**

Kandydemia dotyczy zakażenia ogólnoustrojowego grzybami z gatunku *Candida* (dodatni posiew krwi świadczący o zakażeniu). [Szczeklik 2014]

Neutropenia - stan hematologiczny polegający na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l. [Murray 2011, Szczeklik 2014]

##### **Epidemiologia**

Grzyby z gatunku *Candida* występują na całym świecie u ludzi i w przyrodzie. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Candida albicans*, rzadziej inne gatunki. *Candida* występuje powszechnie na skórze, w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym osób zdrowych. Do najczęstszych czynników ryzyka zachorowania należy zaliczyć neutropenię, żywienie pozajelitowe i uzależnienie od dożylnie przyjmowanych narkotyków. Wrotami zakażenia może być przewód pokarmowy, uszkodzona skóra, kaniule wprowadzone na długi czas do naczyń, rzadziej aspiracja z jamy ustnej do dolnych dróg oddechowych. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida* jako części normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10 na każde 1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego wywołane przez *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi). [Murray 2011, Szczeklik 2014]

Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Śmiertelność w przypadku kandydemii wynosi od 20-40%. Według eksperta, prof. Lecha Cierpki, neutropenia występuje u 7-10% pacjentów z rozpoznaną kandydemią. [FUNGINOS 2006]

##### **Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny zależy od zakresu infekcji (zmiany skórne mogą również pojawiać się podczas rozsiewu drogą krwi):

- Zakażenia błon śluzowych (pleśniawki) – białe „serowate” plamki na powierzchni błony śluzowej. Występują również inne postaci, np. typ rumieniowaty (powierzchnie czerwone, płaskie, bolesne), leukoplakia drożdżakowa (białe zgrubienia nabłonka) oraz zapalenia kąćców ust;
- Miejscowe zakażenia skóry (swędząca wysypka z rumieniowatymi pęcherzykowo-krostowatymi zmianami);
- Zakażenie układu oddechowego (kaszel, gorączka, duszność);
- Grzybica paznokci oraz zanokcica;
- Przewlekła śluzówkowo-skórna kandydoza;
- Kandydoza pęcherza moczowego (bezobjawowa);
- Kandydoza nerek (ropnie nerek, martwica brodawkowata lub *fungus ball* moczowodu albo miedniczek nerkowych);
- Zapalenie otrzewnej wywołane *Candida* (może prowadzić do kandydozy krwiotwórczej);
- Kandydoza ośrodkowego układu nerwowego (objawy podobne do bakteryjnego zapalenia opon mózgowych);
- Kandydoza serca (przypomina bakteryjne zapalenie wsierdzia, z gorączką oraz nowym lub zmiennym szmerem serca);
- Kandydoza krwiopochodna oka (zapalenia naczyńiówki, siatkówki i wewnętrzne oka);
- Zakażenie kości i stawów wywołane *Candia* (kręgowo zapalenie szpiku z miejscowym bólem i niską gorączką).

[Murray 2011]

##### **Diagnostyka**



Kandydoza płuc – RTG klatki piersiowej ukazuje zagęszczenie płata płuca lub liczne ogniska zacienień mięszszowych w różnych częściach płuc. Rozpoznanie możliwe również za pomocą badania mikroskopowego wycinka płuc. [Szczeklik 2014]

### Leczenie i cele leczenia

Dla chorych w stabilnym stanie klinicznym, którzy ostatnio nie otrzymywali azoli, zaleca się flukonazol lub anidulafunginę. W przypadku niestabilnego stanu klinicznego i kandydemii z nieznanym gatunkiem *Candida* stosuje się następujące opcje: amfoterycynę B, echinokandyne, flukonazol, worykonazol bądź skojarzone leczenie flukonazolem i amfoterycyną B.

Leczenie kandydemii u pacjentów ze znanym gatunkiem *Candida*:

- *C. albicans* i *C. tropicalis* – flukonazol, amfoterycyna B lub echinokandyne,
- *C. parapsilosis* – flukonazol lub amfoterycyna B, echinokandyne są mniej aktywne,
- *C. glabrata* – amfoterycyna B, echinokandyne lub flukonazol,
- *C. krusei* – echinokandyne lub amfoterycyna B,
- *C. lusitaniae* – flukonazol.

Jeżeli w lokalnym środowisku powyżej 10% szczepów *Candida* stanowią inne niż *C. albicans* lub *C. albicans* jest oporny na flukonazol, należy stosować echinokandyne lub amfoterycynę B.

Istotne jest usunięcie cewników i drenów. Leczenie należy kontynuować przez 2 tygodnie od ostatnich dodatnich posiewów krwi. [Murray 2011, Szczeklik 2014]

### Przebieg naturalny i rokowanie

*Candida* mogą wywoływać zakażenia każdego narządu (kandydozy). Zakres infekcji obejmuje od powierzchniowych śluzówkowych lub skórnych kandydoz, do szeroko rozsiianych drogą krwi, włączając narządy docelowe, takie jak wątroba, śledziona, serce i mózg. Spośród pacjentów z zakażeniem krwi wywołanym przez *Candida* około 49% umiera z powodu zakażenia, 12% umiera z powodu choroby zasadniczej, a 39% przeżywa hospitalizację. [Murray 2011, Szczeklik 2014]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2 Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177
Kod ATC	J02AC03
Postać	tabletki powlekane
Substancja czynna	voriconazolum
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	hamowanie zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów

Zródło: ChPL Voriconazol Polpharma

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 maja 2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w: <ul style="list-style-type: none"><li>• leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,</li> <li>leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>). Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp.</li> </ul> <p>Produkt Voriconazol Polpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL Voriconazol Polpharma,</p> <p>Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz, rzadko, do występowania zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i>.</p> <p>Jednoczesne podawanie z ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitalem, może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu.</p> <p>Jednoczesne podawanie z efawirenzem w dużej dawce (400 mg raz na dobę lub większej), ponieważ efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takiej dawce.</p> <p>Jednoczesne podawanie z rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej), ponieważ rytonawir znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takiej dawce.</p> <p>Jednoczesne podawanie a kaloidów sporyszu (ergotaminy, dihydroergotaminy), które są substratami CYP3A4 ze względu na to, że zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu.</p> <p>Jednoczesne podawanie z syrolimusem, może znacząco zwiększać jego stężenie w osoczu.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z zieleń dziurawca.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Stosowanie u dorosłych i podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała <math>\geq</math> 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)</p> <p>Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.</p> <p>Dawka nasycająca- schemat (pierwsze 24 godziny): 400 mg co 12 godzin (pacjenci o masie ciała 40 kg i większej) lub 200 mg co 12 godzin (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg).</p> <p>Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach) 200 mg dwa razy na dobę (pacjenci o masie ciała 40 kg i większej) lub 100 mg dwa razy na dobę (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg).</p>
<b>Status leku sierociego</b>	NIE

Źródło: ChPL Voriconazol Polpharma, <http://www.ema.europa.eu/ema/>

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek wydawany w aptece na receptę/dostępny w ramach chemioterapii
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zakres wskazań zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. w leczeniu: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i> ), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp.
<b>Poziom odpłatności</b>	Wydawany w aptece na receptę – ryczałt, Dostępny w ramach chemioterapii - bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	brak

Źródło: Wnioski refundacyjne

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 28.05.2015 r Agencja przeprowadziła wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono łącznie 9 wytycznych odnoszących się do inwazyjnej aspergilozy oraz 11 dotyczących kandydemii. Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych (PTZS)

Przegląd interwencji rekomendowanych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>INWAZYJNA ASPERGILOZA</b>		
Europa	European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-4) <sup>3</sup> , 2014	Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnej aspergilozy u dzieci z nowotworem układu krwiotwórczego lub po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Zaleca się stosowanie amfoterycyny B liposomalnej (BI), amfoterycyny B lipidowej (BII), VOR (AI) i echinokandyny+polienów lub triazolów (CIII).
Australia	Royal Australasian College of Physicians (RACP), 2014	<p>Rekomendacje dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwionośnego i HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergiloza inwazyjna płucna lub pozapłucna: worykonazol (poziom rekomendacji B) lub amfoterycyna B (poziom rekomendacji C) – ewentualnie kaspofungina (poziom rekomendacji D),</li> <li>• Inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B: worykonazol (poziom rekomendacji D) – w tym <i>Aspergillus terreus</i> i <i>Aspergillus nidulans</i>,</li> <li>• Inwazyjna aspergiloza z prawdopodobną lub potwierdzoną opornością na azole: liposomalna amfoterycyna B (poziom rekomendacji D),</li> <li>• Terapia ratująca lub w przypadku infekcji opornych: amfoterycyna B liposomalna (poziom rekomendacji D) lub posakonazol (poziom rekomendacji D) lub kaspofungina (poziom rekomendacji D) – ograniczone dowody na skuteczność terapii skojarzonej.</li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie worykonazolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli: 6 mg/kg/12h przez 24h, a następnie 4 mg/kg doustnie/12h,</li> <li>• Dzieci: 2–&lt;12 lub 12–14 lat ważące &lt;50 kg: 9 mg/kg/12h przez 24h, następnie 8 mg/kg/12h lub 9 mg/kg (max 350 mg) doustnie/12h,</li> <li>• Młodzież ważąca &gt; 50 kg: dawkowanie jak u dorosłych.</li> </ul> <p>Monitorowanie aktywności terapeutycznej VOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane u pacjentów hematologicznych (np. transplantacja allogeniczna, ostra białaczka limfoblastyczna) objętych profilaktyką VOR (poziom rekomendacji B),</li> <li>• powinno być rozważone u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego (poziom rekomendacji D),</li> <li>• rekomendowane u pacjentów z inwazyjną aspergilozą wymagających leczenia VOR (poziom rekomendacji B), może być korzystne również w przypadku innych infekcji grzybiczych (poziom rekomendacji D)</li> </ul>

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

		<ul style="list-style-type: none"> <li>najniższy wymagany poziom docelowy to <math>\geq 1-2</math> mg/L (poziom rekomendacji C)</li> <li>poziom docelowy <math>&gt;5-6</math> mg/L związany jest z neurotoksycznością, tj. zaburzenie widzenia, halucynacje, encefalopatia (poziom rekomendacji C),</li> <li>zaobserwowano niespójną korelację między wyższymi dawkami docelowymi a podwyższonymi wynkami testów wątrobowych (poziom rekomendacji D)</li> <li>jest szczególnie zalecane u dzieci, ze względu na mniej przewidywalną farmakokinetykę (poziom rekomendacji B)</li> <li>zmiana dawkowania w trakcie monitrowania powinno być ponownie brana pod uwagę ze względu na nieliniową farmakokinetykę VOR.</li> </ul>
Europa	European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-5) <sup>a</sup> 2013	<p>W terapii pierwszorzędowej zaleca się: stosowanie worykonazolu (poziom dowodów AI, w przypadku początkowej terapii doustnej – CII), AmBisome (BI), ABLC (BII), kaspofunginy (CII), itraconazolu (CII), ABCD (CI), terapii skojarzonej VOR + anidulafunginę*** (CI), inne terapie skojarzone (CIII). Nie rekomenduje się stosowania d-AMB.</p> <p>W terapii ratującej zaleca się stosowanie worykonazolu (BII), AmBisome (BII), ABLC (BII), kaspofunginy (BII), itraconazolu (CIII), terapie skojarzone (BII), pozakonazol (BII)</p>
USA	University of Wisconsin Hospitals and Clinics (UWHC), 2011/2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brakuje danych jednoznacznie wskazujących na przewagę terapeutyczną związanej z lipidami amfoterycyny B nad konwencjonalną formą tego leku w pełnych dawkach (<math>\geq 1</math> mg/kg/dzień),</li> <li>Worykonazol wydaje się być lepszy od wszystkich form amfoterycyny B stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Echinokandyny również wykazują skuteczność w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na konwencjonalną terapię przeciwgrzybiczą,</li> <li>Ostatnie badania na zwierzętach i dane kliniczne sugerują, że terapia skojarzona (worykonazol + echinokandyny) może być skuteczniejsza niż osobne leczenie tymi lekami.</li> </ul>
USA	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV w ramach terapii podstawowej rekomenduje się VOR (poziom rekomendacji IV- na podstawie raportów komitetów eksperckich lub opinii/praktyki klinicznej właściwych instytucji).
USA	Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2008	Worykonazol 6 mg/kg dwa razy dziennie, a następnie 4 mg/kg dwa razy dziennie jest leczeniem z wyboru (duża siła i jakość dowodów - A I). Zaleca się rozpoczęcie leczenia preparatem pozajelitowym u pacjentów ciężko chorych (AIII). Brakuje zaleceń w zakresie czasu trwania terapii pozajelitowej oraz całkowitego czasu trwania terapii.
Anglia	British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2010	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odradza się stosowanie przeciwgrzybiczej terapii empirycznej epizodów neutropenii z gorączką, odpornej na działanie antybiotyków (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Należy minimalizować toksyczność terapii empirycznej, ponieważ większość pacjentów przeważnie nie ma potwierdzonej inwazyjnej infekcji grzybiczej. W związku z tym wybór dla terapii empirycznej sprowadza się do liposomalnej amfoterycyny B (lecz nie w podwyższonych dawkach początkowych) lub kaspofunginy (mniejsza toksyczność od amfoterycyny B) (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Nie zaleca się konwencjonalnej amfoterycyny B w eradykacji potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej infekcji grzybiczej z uwagi na nieakceptowalną toksyczność (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>W prawdopodobnych lub potwierdzonych inwazyjnych infekcji grzybiczych mózgowia worykonazol jest rekomendowany z uwagi na lepszą penetrację centralnego ośrodkowego nerwowego (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Odradza się stosowanie terapii skojarzonej w inwazyjnych infekcjach grzybiczych (w tym infekcji opornych) ze względu na niepotwierdzoną skuteczność (stopień dowodów A, poziom 1b).</li> </ul>
USA	American Thoracic Society (ATS), 2010	<p>Terapia zasadnicza (opcje terapeutyczne do wyboru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Worykonazol dożylnie (6 mg/kg/12h przez 1 dzień, następnie 4 mg/kg/12 h do poprawy, później worykonazol doustnie (200 mg/12h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/dzień) do stabilizacji symptomów klinicznych i radiograficznych,</li> <li>Liposomalna amfoterycyna B dożylnie (3–5 mg/kg/dzień) do poprawy, później worykonazol doustnie (200 mg/12h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/dzień) do stabilizacji symptomów klinicznych i radiograficznych.</li> </ul> <p>Terapia ratująca (opcje terapeutyczne do wyboru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaspofungina dożylna (70 mg dzień 1, następnie 50 mg/dzień dożylnie) lub dożylnie mykafungina (100–150 mg/dzień) do poprawy, następnie worykonazol doustnie (200 mg/12 h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/d) do stabilizacji choroby,</li> <li>Pozakonazol (200 mg 4x/dzień, następnie 400 mg 2x/dzień doustnie do stabilizacji choroby),</li> <li>Zaleca się kontrolowanie poziomu galaktomannanu, odwrócenie immunosupresji (neutropenia)</li> </ul>
Szwajcaria	Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS), 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia podstawowa: rekomendowane jest intensywne działanie diagnostyczne mające na celu ustalenie etiologii infekcji,</li> <li>Ograniczona skuteczność terapii ratującej sugeruje stosowanie właściwego leczenia „upfront”</li> <li>VOR jest pierwszym wyborem w terapii „upfront”. Należy mieć jednak na uwadze: różnice osobnicze w zakresie farmakokinetyki VOR, monitorowanie parametrów krwi u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie lub u których podejrzewa się wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. Terapia alternatywna to AMFB liposomalna lub</li> </ul>

		<p>konwencjonalna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się kontynuowanie terapii do osiągnięcia stabilizacji choroby.</li> <li>• Zmiana na itraconazol lub VOR podawany doustnie po stwierdzeniu oznak poprawy stanu pacjenta (jeśli jest to możliwe) pozwala na zredukowanie kosztów terapii.</li> <li>• Rekomenduje się rutynowe monitorowanie poziomu itraconazolu we krwi.</li> <li>• Terapia ratująca (oporna aspergiloza inwazyjna) – Kaspofungina, VOR (jeśli nie były wcześniej stosowane) lub AMFB</li> <li>• Rekomenduje się terapię skojarzoną kaspofungina z VOR lub liposomalną AMFB u pacjentów w stanie krytycznym z inwazyjną aspergilozą</li> <li>• Powinno się rozważyć przejście na monoterapię doustną u pacjentów z symptomami poprawy stanu klinicznego.</li> </ul>
<b>KANDYDEMIA BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII</b>		
USA	Wolters Kluwer Health (WKH), UpToDate, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór terapii przeciwgrzybiczej w inwazyjnej kandydozie, w tym kandydemii zaeży od wielu czynników: wcześniejszego narażenia na azole, szczepu <i>Candida</i>; danych jednostki medycznej na temat aktualnej podatności na leczenie przeciwgrzybiczej, stopnia nasilenia choroby oraz chorób współtowarzyszących: neutropenii, przebytych operacji w obrębie jamy brzusznej, oporności na leki przeciwgrzybicze, inne</li> <li>• <u>Stabilna kandydemia u pacjentów bez neutropenii</u> (jednostki medyczne, w których występowanie <i>C. glabrata</i> or <i>C. krusei</i> jest mniejsze niż 15%): przewaga flukonazolu nad echinokandynami (2B)</li> <li>• <u>Pacjenci z/bez neutropenii z kandydemią</u> niestabilną klinicznie lub pacjenci z ryzykiem infekcji mikroorganizmami opornymi na azole: przewaga echinokandyn nad flukonazolem w terapii wstępnej (2B). U pacjentów z ryzykiem oporności na echinokandyny rekomendowana jest postać lipidowa AMFB.</li> <li>• Terapia pacjentów z samą kandydemią powinna być kontynuowana przez 14 dni po negatywnym posiewie krwi.</li> <li>• Zaleca się usunięcie centralnych cewn ków dożylnych</li> <li>• Nie zaleca się empirycznej terapii przeciwgrzybiczej w przypadku większości pacjentów przebywających na OIOM.</li> <li>• Nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej w warunkach IOM (2C)</li> <li>• Wytyczne odnoszą się do VOR jako opcje terapeutycznej w przypadku infekcji niektórymi szczepami <i>Candida</i>, nie wydają jednak rekomendacji odnoszących się do stosowania tego leku w kandydemii.</li> </ul>
USA	European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-4) <sup>a</sup> , 2014	<p>Wytyczne leczenia kandydemii u dzieci z nowotworem układu krwiotwórczego lub po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Zaleca się stosowanie mykafunginy (BII), kaspofunginy (BII), amfoterycyny B liposomalnej (BII), amfoterycyny B lipidowej (CII), flukonazolu (BII) i worykonazolu (BII u dzieci pow. 2 r.ż.)</p>
USA	ECIL-5 2013 <sup>a</sup>	<p>Przed identyfikacją patogenu zaleca się stosowanie mykafunginy (poziom dowodów: AI); anidulafunginy (AI); kaspofunginy (AI); AmBisome (AI); ABLC, ABCD (BII); d-AMB (CI); flukonazolu (AI), worykonazolu (AI)</p> <p>W przypadku pacjentów hematologicznych silniej rekomenduje się mykafunginy (AII), anidulafunginy (AIII), kaspofunginy (AII), AmBisome (AII) i d-AMB (CII), w tym samym stopniu zaleca się ABLC, ABCD (BII), w mniejszym stopniu wskazany jest flukonazol (CII) i worykonazol (BII).</p> <p><u>W zależności od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego kandydemii zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>C. albicans</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci ogółem: Echinokandyny (AI) Flukonazol (AI)* Worykonazol (AI) LAMB (AI) / ABCD (AII) / ABLC (AII) / d-AMB (CI),</li> <li>○ Pacjenci hematologiczni: Echinokandyny (AII)** Flukonazol (CIII) Worykonazol (CIII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CII)</li> </ul> </li> <li>• <i>C. glabrata</i>: Echinokandyny (AI) LAMB (BI) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci ogółem Echinokandyny (AI) LAMB (BI) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)</li> <li>○ Pacjenci hematologiczni: Echinokandyny (AII)** LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CII)</li> </ul> </li> <li>• <i>C. krusei</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci ogółem: Echinokandyny (AII) Worykonazol (BI) LAMB (BI) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)</li> <li>○ Pacjenci hematologiczni: Echinokandyny (AIII) Worykonazol (CIII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CII)</li> </ul> </li> <li>• <i>C. parapsitosis</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci ogółem: Echinokandyny (BII) Flukonazol (AI) Worykonazol (BI) LAMB (BI) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)</li> <li>○ Pacjenci hematologiczni: Echinokandyny (BIII) Flukonazol (AIII) Worykonazol (CIII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CII)</li> </ul> </li> </ul>
Europa	European Society of Clinical Microbiology and Infectious	<p><u>W zakażeniu <i>Candida</i> u dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po HSCT:</u> W terapii celowanej zakażeń <i>Candida</i> dostępne dowody naukowe wskazują na stosowanie echinokandyn z siłą dowodów AI dla anidulafunginy, kaspofunginy oraz mikafunginy (zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia oporności na leczenie). Odnosnie preparatów amfoterycyny B, postać konwencjonalna nie jest zalecana (DII), natomiast postać liposomalna jest obciążona ryzykiem licznych działań niepożądanych (poziom dowodów BI). W odniesieniu do rozbieżności natury epidemiologicznej, stosowanie flukonazolu raczej nie jest zalecane (poziom dowodów CI). W</p>



	<b>Diseases (ESCMID)<sup>b</sup>, 2012</b>	zakresie długości stosowania poszczególnych terapii, w rozsianej postaci kandydemii stosowanie postaci liposomalnej amfoterycyny B zaleca się przez okres 8 tygodni (AIII), flukonazolu i azoli powyżej 3 miesięcy (BIII). <u>W zakażeniu <i>Candida</i> u dorosłych pacjentów bez neutropenii:</u> W terapii celowanej silnie rekomenduje się leczenie z użyciem echinokandyn, natomiast zastosowanie liposomalnej formy amfoterycyny B oraz worykonazolu jest umiarkowanie rekomendowane. Siła dowodów naukowych dla flukonazolu jest ograniczona. Długość leczenia powinna wynosić minimum 14 dni od eradykacji zakażenia w oparciu o negatywny wynik posiewu krwi. Zmiana z terapii dożylnych na doustną, u pacjentów stabilnych, przeprowadzona po 10 dniach jest oceniona, jako bezpieczna. Schematem preferowanym powinna być liposomalna postać amfoterycyny B +/- flucytozyna, a alternatywę stanowi flukonazol lub worykonazol. Nie zaleca się stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B, ze względu na profil działań niepożądanych.
USA	<b>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), 2012</b>	W terapii celowanej zakażeń <i>Candida</i> dostępne dowody naukowe wskazują na stosowanie echinokandyn z siłą dowodów A1 dla anidulafunginy, kaspofunginy oraz mikafunginy (zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia oporności na leczenie). Odnosnie preparatów amfoterycyny B, postać konwencjonalna nie jest zalecana (DII), natomiast postać liposomalna jest obciążona ryzykiem licznych działań niepożądanych (poziom dowodów BI). W odniesieniu do rozbieżności natury epidemiologicznej, stosowanie flukonazolu raczej nie jest zalecane (poziom dowodów CI). W zakresie długości stosowania poszczególnych terapii, w rozsianej postaci kandydemii stosowanie postaci liposomalnej amfoterycyny B zaleca się przez okres 8 tygodni (AIII), flukonazolu i azoli powyżej 3 miesięcy (BIII). W terapii celowanej w kandydemii silnie rekomenduje się leczenie z użyciem echinokandyn, natomiast zastosowanie liposomalnej formy amfoterycyny B oraz worykonazolu jest umiarkowanie rekomendowane. Siła dowodów naukowych dla flukonazolu jest ograniczona. Długość leczenia powinna wynosić minimum 14 dni od eradykacji zakażenia w oparciu o negatywny wynik posiewu krwi. Zmiana z terapii dożylnych na doustną, u pacjentów stabilnych, przeprowadzona po 10 dniach jest oceniona, jako bezpieczna. Schematem preferowanym powinna być liposomalna postać amfoterycyny B +/- flucytozyna, a alternatywę stanowi flukonazol lub worykonazol. Nie zaleca się stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B, ze względu na profil działań niepożądanych.
USA	<b>University of Wisconsin Hospitals and Clinics (UWHC), 2011/2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie ma danych wskazujących na przewagę terapeutyczną amfoterycyny B związanej z lipidami nad jej konwencjonalną formą w dawkach (0,3-0,6 mg/kg/dzień),</li> <li>W kandydemii echinokandyny mogą być niewiele lepsze niż konwencjonalna amfoterycyna B,</li> <li>W przypadku infekcji <i>C. albicans</i> flukonazol (400 – 800 mg/dzień) skuteczność terapeutyczna flukonazolu jest porównywalna do konwencjonalnej amfoterycyny B (i przypuszczalnie również echinokandyn)</li> <li>W przypadku infekcji niezwiązanych z <i>C. albicans</i> flukonazol (inne szczepy są mniej podatne na działanie tego leku)</li> <li>Ostatnio zatwierdzono worykonazol w leczeniu kandydemii, aczkolwiek doświadczenie kliniczne w tym zakresie jest ograniczone (aktualne dane ograniczone są do terapii ratującej)</li> </ul>
USA	<b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011</b>	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV stosowanie VOR, posakonazolu lub echinokandyn powinno być ograniczone do przypadków, w których organizm jest oporny na flukonazol i podatny na nowy lek, nie odpowiada na leczenie flukonazolem pomimo podatności na ten lek, lub w przypadku oporności na terapię flukonazolem (poziom rekomendacji IV - na podstawie raportów komitetów eksperckich lub opinii/praktyki klinicznej właściwych instytucji).
USA	<b>Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>c</sup>, 2011</b>	Wytyczne odnoszą się do populacji pacjentów: pediatrycznych, pacjentów z HIV, dorosłych bez neutropenii (OIOM), dorosłych onkohematologicznych, dorosłych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych - HSCT oraz po przeszczepie narządu łitego. W leczeniu celowanym w onkohematologii zaleca się stosowanie kaspofunginy (AII), mykafunginy (AII), anidulafunginy (AIII), L-AmB (AII) i flukonazolu (BII1) <u>W leczeniu celowanym wśród pacjentów bez neutropenii</u> zaleca się stosowanie kaspofunginy (AI), mykafunginy (AI), anidulafunginy (AI), L-AmB (AI3) AmB-d (AI), flukonazolu (AI), worykonazolu (AI)
USA	<b>American Thoracic Society (ATS), 2010</b>	Kandydemia stabilna klinicznie (opcje terapeutyczne do wyboru): <ul style="list-style-type: none"> <li>Flukonazol (400 mg/dzień lub ~6 mg/kg/dzień),</li> <li>Kaspofungina (70 mg dzień 1, następnie 50 mg/dzień),</li> <li>Mykafungina (100 mg/dzień),</li> <li>Anidulafungina (200 mg dzień 1, następnie 100 mg/dzień),</li> </ul> Ponadto zaleca się: zaleca się usunięcie wszystkich centralnych cewników dożylnych, ew. przejście na drugą stronę jeśli dostęp centralny jest konieczny, badanie wzroku przez wykwalifikowanego lekarza, kontynuowanie leczenia przez 2 tyg. po ostatnim pozytywnym posiewie krwi; jeśli lokalne występowanie gatunków innych niż <i>C. albicans</i> wynosi ponad 10% należy rozważyć zastosowanie echinokandyn. Kandydemia niestabilna klinicznie (opcje terapeutyczne do wyboru): <ul style="list-style-type: none"> <li>Konwencjonalna amfoterycyna B (0,6–1,0 mg/kg/dzień),</li> <li>Lipidowa amfoterycyna B amphotericin B (3–5 mg/kg/dzień),</li> <li>Kaspofungina (70 mg dzień 1, następnie 50 mg/dzień),</li> <li>Mykafungina (100 mg/d)</li> <li>Anidulafungina (200 mg dzień 1, następnie 100 mg/dzień)</li> <li>Worykonazol (6 mg/kg/12 h x 2, następnie 3 mg/kg/12 h)</li> <li>Wysoka dawka flukonazolu (800 mg/dzień lub ~12 mg/kg/dzień)</li> <li>Terapia łączona flukonazol (800 mg/dzień) + amfoterycyna B (0,6–1,0 mg/kg/d), przez pierwsze 5–6 dni.</li> </ul>

		Ponadto zaleca się: badanie wzroku przez wykwalifikowanego lekarza, kontynuowanie leczenia przez 2 tyg. po ostatnim pozytywnym posiewie krwi; jeśli lokalne występowanie gatunków innych niż <i>C. albicans</i> wynosi ponad 10% należy rozważyć zastosowanie wyłącznie amfoterycyny B lub echinokandyn.
Anglia	British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2010	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odradza się przeciwgrzybiczą terapię empiryczną epizodów neutropenii z gorączką, odpornej na działanie antybiotyków (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Należy minimalizować toksyczność terapii empirycznej, ponieważ większość pacjentów przeważnie nie ma potwierdzonej inwazyjnej infekcji grzybiczej. W związku z tym wybór dla terapii empirycznej sprowadza się do liposomalnej amofteryliny B (lecz nie w podwyższonych dawkach początkowych) lub kaspofunginy (mniejsza toksyczność od amfoterycyny B) (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Nie zaleca się konwencjonalnej amfoterycyny B w eradykacji potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej infekcji grzybiczej z uwagi na nieakceptowalną toksyczność (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>W prawdopodobnych lub potwierdzonych inwazyjnych infekcji grzybiczych mózgowia worykonazol jest rekomendowany z uwagi na lepszą penetrację centralnego ośrodkowego nerwowego (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> <li>Odradza się stosowanie terapii skojarzonej w inwazyjnych infekcjach grzybiczych (w tym infekcji opornych) ze względu na niepotwierdzoną skuteczność (stopień dowodów A, poziom 1b).</li> </ul>
Szwajcaria	Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS), 2006	<p><u>Terapia empiryczna kandydemii:</u> W stanie hemodynamicznie stabilnym, bez neutropenii, z niewielkim ryzykiem oporności na szczepu <i>Candida</i>. Terapia alternatywna to AMFB konwencjonalna, kaspofungina i VOR.</p> <p><u>Terapia w przypadku infekcji o znanym czynniku etiologicznym:</u> <i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i> lub <i>C. parapsilosis</i>, flukonazol jest lekiem z wyboru, przejście na terapię doustną jest zalecane w sytuacji poprawy stanu klinicznego. Leczenie alternatywne: AMFB konwencjonalna, kaspofungina, VOR <i>C. glabrata</i> (niezależnie od oporności na flukonazol) lub <i>C. krusei</i>: kaspofungina lub AMFB konwencjonalna w pierwszej linii leczenia. Alternatywą jest postać lipidowa AMFB lub VOR. Oporna na flukonazol infekcja <i>C. glabrata</i> może stać się również oporna na VOR, dlatego podatność powinna być sprawdzona przed podaniem VOR. W momencie osiągnięcia stabilnego stanu klinicznego pacjenta, który może przyjmować leki doustnie, zaleca się przejście na itraconazol lub VOR..</p>

<sup>a</sup>**siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do E (słabe dowody, nie zaleca się stosowania). **Jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

<sup>b</sup>**siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do D (słabe dowody, nie zaleca się stosowania) **jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

<sup>c</sup>**siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do E (słabe dowody, nie zaleca się stosowania) **jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie). 1 DIII przy nefrotoksycznym leczeniu towarzyszącym, EIII przy zaburzeniu nerek; 2 terapia malejąca (step-down); 3 leczenie alternatywne, w przypadku nietolerancji lub braku dostępu do innych leków przeciwgrzybiczych, u pacjentów stabilnych przejście na flukonazol (AI); 4 Z wyjątkiem pacjentów poważnie chorych lub u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli; 5 opinia ekspertów (głosowanie większościowe); 6 z wyjątkiem pacjentów, u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli.

\*CI u pacjentów poważnie chorych

\*\*AIII dla anidulafunginy

\*\*\*rekomendacja tymczasowa

Leczenie **inwazyjnej aspergilozy** obejmuje szereg leków przeciwgrzybiczych, w tym najczęściej wymieniane są AMFB, VOR kaspofungina, itraconazol, pozakonazol. Stopień rekomendacji zależy od wielu czynników, m.in. od rodzaju terapii (podstawowa, ratująca) i stanu klinicznego pacjenta (HSCT, nowotwory krwiotwórcze, przeszczepy) oraz oporności i odpowiedzi klinicznej na poszczególne leki przeciwgrzybicze. Najmocniej rekomendowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jest VOR, w nieco mniejszym stopniu AMFB. Wytyczne sugerują wiele możliwych i akceptowalnych konfiguracji terapeutycznych z wymienionymi powyżej lekami przeciwgrzybiczymi.

W przypadku **kandydemii** wybór terapii również zależy od wielu czynników, m.in. od wcześniejszego narażenia pacjenta na azole, szczepu *Candida*; podatności na leczenie przeciwgrzybicze, stopnia nasilenia choroby, występowania chorób współtowarzyszących (przede wszystkim wszelkich zaburzeń odporności), przebytych operacji czy oporności na leki przeciwgrzybicze. Wśród najczęściej wymienianych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w kandydemii znajdują się FLU, echinokandyn, AMFB, VOR i anidulafunginy. W stabilnej klinicznie **kandydemii u pacjentów bez neutropenii** silnie rekomenduje się flukonazol, nieco mniej echinokandyn, a w niestabilnej kandydemii podkreśla się przewagę echinokandyn nad flukonazolem, zaś alternatywą jest AMFB i VOR (oba leki mają umiarkowaną rekomendację w tym wskazaniu). Ponadto zaleca usunięcie wszystkich centralnych cewników dożylnych, badanie wzroku przez

wykwalifikowanego lekarza oraz kontynuowanie leczenia przez 2 tyg. po ostatnim pozytywnym posiewie krwi. Wytyczne sugerują wiele możliwych i akceptowalnych konfiguracji terapeutycznych z wymienionymi powyżej lekami przeciwgrzybiczymi (w dużej mierze zależne od oporności poszczególnych szczepów *Candida* na ww. leki przeciwgrzybicze oraz stanu klinicznego pacjenta).



**Tabela 6 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Lech Cierpka
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Inwazyjna aspergiloza: VOR, liposomalna AMFB, kaspofungina, itraconazol, posakonazol, Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: Flukonazol, Itraconazol, VOR, posakonazol, flucytozyna, AMFB Ciężkie oprone na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C Krusei): flukonazol, echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, andiolfungina), AMFB, VOR, Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> : AMFB, posakonazol”
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	„Inwazyjna aspergiloza: liposomalna AMFB, kaspofungina, itraconazol, posakonazol, Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: Flukonazol, Itraconazol, posakonazol, flucytozyna, Ciężkie oprone na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C Krusei): echinokandyny, AMFB, Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> : nie ma wskazań do stosowania innych leków niż wcześniej wymienione w tych infekcjach. Dane z literatury.”
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„Inwazyjna aspergiloza: AMFB, Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: Flukonazol, Ciężkie oprone na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C Krusei): AMFB, Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> : AMFB.”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	„Inwazyjna aspergiloza: VOR (zalecenia prof. Danuty Dzierżanowskiej), Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: kaspofungina i VOR (zalecenia prof. Danuty Dzierżanowskiej), Ciężkie oprone na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C Krusei): kaspofungina (zalecenia prof. Danuty Dzierżanowskiej), Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> : AMFB i posakonazol (zalecenia prof. Danuty Dzierżanowskiej).”
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	„Inwazyjna aspergiloza: VOR, liposomalna AMFB, kaspofungina, itraconazol, posakonazol, Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: Flukonazol, Itraconazol, VOR, posakonazol, flucytozyna, AMFB Ciężkie oprone na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C Krusei): flukonazol, echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, andiolfungina), AMFB, VOR, Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> : AMFB, posakonazol”

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla worykonazolu, we wnioskowanych wskazaniach wskazano amfoterycynę B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz schemat leczenia AMFB + FLU w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Uzasadnienie wnioskodawcy dla wyboru komparatora przedstawia Tabela 7.

Tabela 7 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>INWAZYJNA ASPERGILOZA</b>		
<b>AMFB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amfoterycyna B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne do worykonazolu spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci;</li> <li>eksperti kliniczni i wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie AMFB jako tańszą alternatywę dla worykonazolu;</li> <li>preparat Fungizone (amfoterycyna B) stanowi najtańszą opcję terapeutyczną i jest dostępny w Polsce;</li> <li>nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby porównanie kaspofunginy z worykonazolem w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą,</li> <li>są dostępne w ramach leczenia szpitalnego i aptecznego i stanowią istniejącą praktykę kliniczną w Polsce.</li> </ul>	wybór zasadny – argumenty przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne ze stanem faktycznym
<b>KANDYDEMIA BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII</b>		
<b>AMFB + flukonazol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzasadnienie dotyczące AMFB jak wyżej,</li> <li>flukonazol od dawna stosowany jest w praktyce klinicznej w Polsce i stanowi najtańszą opcję terapeutyczną.</li> </ul>	wybór zasadny – argumenty przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne ze stanem faktycznym

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili w dniu 27.03.2015 wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanej technologii (opis strategii wyszukiwania – patrz Rozdz. 3.3.1.1.). Do przeglądu włączono wszystkie opracowania z zakresu czasowego od 2008 r. do 27.03.2015 r.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 29.05.2015 r. przeszukania Agencja odnalazła łącznie 7 dokumentów odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa worykonazolu w zakresie wskazanej populacji oraz porównywanych interwencji (VOR vs AMFB oraz VOR vs AMFB/FLU). Wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne zostały uwzględnione w AK wnioskodawcy. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii zestawiono w Tabeli 9. Zaprezentowane w poniższej tabeli wyniki i wnioski odnoszą się wyłącznie do badań porównujących wnioskowaną interwencję z właściwymi dla niniejszej analizy komparatorami.

Tabela 8 Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną worykonazolu we wnioskowanych wskazaniach.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Jørgensen 2014 (Cochrane)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Institute for Health Research (NIHR)</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej worykonazolu w porównaniu z amfoterycyną B i flukonazolem w prewencji i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworem i neutropenią; <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa; <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 01.2014 r.;</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z nowotworem i neutropenią; <b>Interwencja:</b> VOR vs AMFB konwencjonalna/liposomalna lub flukonazol, wszystkie interwencje dożylnie lub doustnie); <b>Punkty końcowe:</b> zgony niezależnie od przyczyny, inwazyjna infekcja grzybicza, kolonizacja, zastosowanie dodatkowej terapii przeciwgrzybiczej, rezygnacje z badania, działania niepożądane; <b>Metodyka:</b> RCT <b>Przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE via Pubmed; <b>Kryteria wykluczenia:</b> RCT odnoszące się wyłącznie do zapobiegania lub leczenia kandydoz jamy ustnej, RCT z niewłaściwymi metodami randomizacji (np. alokacja na podstawie daty urodzeń); <b>Język publikacji:</b> bez ograniczeń;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT – VOR vs AMFB konwencjonalna <b>Wyniki:</b> AMFB stosowano pomimo braku wskazań do wstępnego leczenia w celu przeciwdziałania efektom ubocznym. Wybór komparatora skutkował znaczną różnicą w długości terapii lekami stosowanymi w badaniu (77 dni dla VOR vs 10 dni dla AMFB) oraz uniemożliwił porównanie tych dwóch interwencji pod względem korzyści i szkodliwości. <b>Wnioski:</b> Liposomalna AMFB jest istotnie bardziej skuteczna niż worykonazol w terapii empirycznej infekcji grzybiczych u pacjentów z rakiem i towarzyszącą neutropenią. W przypadku leczenia aspergilozy nie ma badań klinicznych, które porównują VOR z AMFB podawaną w optymalnych warunkach. W profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów otrzymujących allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, nie było różnicy między VOR a flukonazolem w zakresie przeżywalności niezależnej od grzybicy oraz inwazyjnych infekcji grzybiczych.</p>
<p><b>Freemantle 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Przeprowadzenie systematycznego przeglądu wraz z analizą sieciową (z badań RCT dotyczących leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W przeglądzie oceniano również, profilaktykę oraz leczenie empiryczne. ; <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa; <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> od 2000 r. do 2010 r..</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego, pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne w przypadku HSCT lub GVHD, inne grupy ryzyka (m.in. pacjenci z HIV, pacjenci leczeni sterydami); <b>Interwencja:</b> AMFB (wszystkie postacie), itraconazol, worykonazol, pozakonazol, kaspofungina, mykafungina; <b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność/przeżycie (niezależnie od przyczyny i związana z leczeniem) i pełna odpowiedź na leczenie i/lub zachorowalność związana z infekcją; <b>Metodyka:</b> RCT; <b>Przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane L brary, Web of Science, the Health Management Information Consortium (HMIC); <b>Kryteria wykluczenia:</b> pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przeciwgrzybicze lub poddani byli terapii skojarzonej lub profilaktycznej, pacjenci z kandydozą i innymi infekcjami wywołanymi przez drożdżaki, porównanie tych samych leków stosowanych w innych dawkach, wyłącznie populacja pediatryczna; <b>Język publikacji:</b> angielski;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT – VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy; <b>Wyniki i wnioski:</b> W terapii celowanej worykonazol ma przewagę nad AMFB w zakresie przeżywalności ogólnej, a worykonazol i AMFB liposomalna miały przewagę nad AMFB i AMFB w postaci dyspersji koloidalnej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie;</p>
<p><b>Blyth 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Przeprowadzenie systematycznego przeglądu terapii przeciwgrzybiczych u dzieci z potwierdzoną/prawdopodobną lub podejrzaną inwazyjną chorobą grzybiczą; <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa;</p>	<p><b>Populacja:</b> Niemowlęta i dzieci (&gt;28 dni do 16 r.ż.) z potwierdzoną / prawdopodobną lub podejrzaną inwazyjną chorobą grzybiczą.; <b>Interwencja:</b> AMFB (wszystkie postacie), azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol i rawukonazol), echinokandydy lub przeciwciała molekularne; <b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność (niezależnie od przyczyny i związana z inwazyjną infekcją grzybiczą), pełne rozpoznanie inwazyjnej infekcji grzybiczej), gorączka, progresja choroby, częściowe rozpoznanie inwazyjnej infekcji grzybiczej, przełom w</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2 RCT odnoszące się do VOR zostały odrzucone ze względu na niedostępność danych; <b>Wyniki i wnioski:</b> W wyn ku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono RCT dla worykonazolu w analizowanej populacji dziecięcej. W dwóch badaniach RCT włączano populację dziecięcą ale wyniki dla tej grupy nie były dostępne. W związku, z czym obie próby kliniczne zostały wykluczone z przeglądu.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2008, Issue 3), MEDLINE (od 1966 r. do września 2008 r.), EMBASE ( od 1980 r. do września 2008 r.) i CINAHL (od 1988 r. do września 2008 r.)</p>	<p>infekcji grzybiczej wymagający zmiany leku, zdarzenia niepożądane, inne.  <b>Metodyka:</b> RCT;  <b>Przeszukiwane bazy:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL;  <b>Kryteria wykluczenia:</b> profilaktyka inwazyjnych infekcji grzybiczych;  <b>Język publikacji:</b> bez ograniczeń;</p>	
<p><b>Wang 2010</b>   <u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health, Harvard Pharmacoeconomics Program.   Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena tolerancji i hepatotoksyczności ogólnoustrojowych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. (przegląd systematyczny i metaanaliza RCT)  <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa;  <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 31.08.2009 r.;</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z prawdopodobnym lub potwierdzonym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym (<i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>) lub przewlekła gorączka neutropeniczna.;  <b>Interwencja:</b> AMFB, itraconazol, flukonazol, worykonazol, kaspofungina, mikafulgin i anidulafungina;  <b>Punkty końcowe:</b> rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych, podwyższony poziom enzymów wątrobowych;  <b>Metodyka:</b> RCT;  <b>Przeszukiwane bazy:</b> Medline, Embase, Cochrane Library;  <b>Kryteria wykluczenia:</b> populacje wyłącznie pediatryczne i noworodki, badania nad farmakokinetyką, badania mikologiczne, interakcje lek-lek, pacjenci asymptomatyczni otrzymujący profilaktykę przeciwgrzybiczą, grzybice powierzchniowe i śluzówkowo-skinne, terapie łączone, zatrucia związane z wlewem lub uszkodzeniem nerek;  <b>Język publikacji:</b> angielski;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2 RCT – bezpieczeństwo VOR;  <b>Wyniki:</b> Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych RR wynosi: 14,7 (95% CI: 10,5–18,9) oraz dla podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych: RR wynosi 21,5 (95%CI: 17; 25,2). Przy czym należy zaznaczyć, iż wysokie ryzyko podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych nie prowadziło do rezygnacji z badania..  <b>Wnioski:</b> U pacjentów poważnie chorych ryzyko związane z reakcją hepatotoksyczności z użyciem worykonazolu nie jest większe niż to związane z zastosowaniem innych środków przeciwgrzybiczych.</p>
<p><b>Mills 2009</b>   <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Ltd   Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej terapii przeciwgrzybiczych u chorych z kandydemią;  <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa;  <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> od początku maja 2009 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci (&gt;18 r.ż) z kandydemią  <b>Interwencja:</b> AMFB, flukonazol, itraconazol, mikonazol, worykonazol, posakonazol, rawukonazol, flucytozyna, kaspofungina, mykafungina, anidulafungina)  <b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź na leczenie, śmiertelność niezależna od przyczyny, zgony związane z infekcją grzybiczą, zdarzenia niepożądane;  <b>Metodyka:</b> RCT;  <b>Przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substances Databank, Psychinfo and Web of Science;  <b>Kryteria wykluczenia:</b> miejscowe zakażenia grzybicze, aspergiloza, kryptokokoza i grzybice endemiczne, leki nie zalecane przez wytyczne IDSA, włączając ketokonazol;  <b>Język publikacji:</b> bez ograniczeń;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT –VOR vs AMFB konwencjonalna/flukonazol;  <b>Wyniki:</b> Przeprowadzona metaanaliza dla porównania: triazole vs amfoterycyna B dla punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie wykazała wyższą skuteczność triazole w porównaniu do amfoterycyny B obliczony RR wynosi 0,87 (95% CI: 0,78; 0,96). Pojedynczy RR z badania Kullberg 2005 dla ww. punktu końcowego wynosi 0,99 (95% CI: 0,77; 1,30) i jest zbliżony z RR obliczonym w analizie wnioskodawcy. W odniesieniu do zgonów przeprowadzona metaanaliza dla porównania triazole vs amfoterycyna B nie wykazała znamienności statystycznej - RR wyniósł 0,88 (95% CI: 0,74, 1,05). Wynik ten jest zbliżony z RR obliczonym w analizie wnioskodawcy. Przeprowadzona przez autorów badania analiza sieciowa (MTC) dla odpowiedzi na leczenie wykazała podobną skuteczność dla wszystkich analizowanych interwencji. Profile bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi interwencjami różniły się między sobą w szczególności w grupie amfoterycyny B, gdzie odnotowywano znacznie więcej przypadków działań niepożądanych.  <b>Wnioski:</b> Azole i echinokandyny są porównywalnie skuteczne w leczeniu inwazyjnej kandydozy, zgodnie z wytycznymi IDSA. AMFB stanowi</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Gafer-Gilli 2008</b>                      Źródło finansowania:                      brak danych                      Wskazane przez                      wnioskodawcę</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej dostępnych terapii przeciwgrzybiczych w leczeniu kandydemii.;  <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa;  <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> Cochrane Cancer Network Register of Trials , Cochrane, EMBASE (od stycznia 1980 r do października 2007 r.), PubMed (od stycznia 1966 do października 2007 r.) oraz doniesienia konferencyjne dotyczące zakażeń grzybiczych z 3 ostatnich lat.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z kandydemią  <b>Interwencja:</b> flukonazol vs inne leczenie przeciwgrzybicze;  <b>Punkty końcowe:</b> brak danych;  <b>Metodyka:</b> RCT  <b>Przeszukiwane bazy:</b> Cochrane Cancer Network Register of Trials , Cochrane, EMBASE, PubMed;  <b>Kryteria wykluczenia:</b> kandydoza przełyku, kandydoza jamy ustnej i gardła, lub przewlekłe kandydozy (kandydoza wątroby i śledziony) empiryczne przeciwgrzybicze leczenie pacjentów z neutropenią, którzy mieli gorączkę pomimo długotrwałego leczenie przeciwbakteryjnego, porównania różnych dawek tych samych leków; interwencje w postaci środków biologicznych (np. przeciwciała);  <b>Język publikacji:</b> bez ograniczeń;</p>	<p>skuteczną, acz bardziej toksyczną alternatywę.</p> <p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT  <b>Wyniki i wnioski:</b> Przeprowadzona analiza statystyczna dla punktów końcowych: zgony, niepowodzenie leczenia, rezygnacje z badania oraz zaburzenia ze strony nerek są zbieżne z przeprowadzoną analizą wnioskodawcy.</p>

### 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

##### 3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

Identyfikacja dowodów wtórnych (niezależne przeglądy systematyczne, raporty HTA) została oparta na przeszukaniu następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;
- CRD.

Wyszukiwanie badan pierwotnych wnioskodawca przeprowadził w poniższych źródłach:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;
- CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database.
- Przegląd rejestrów klinicznych: [www.clinical.trials.gov](http://www.clinical.trials.gov);
- Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- Czasopisma medyczne: Mikologia Lekarska, Zakażenia; International Journal of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Infection, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases;
- Strony organizacji: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), German Society of Hematology and Oncology (GSHO);
- Konsultacje z ekspertem medycznymi;
- Rejestr badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (wyszukiwanie badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji; do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „voriconazole”).

W celu identyfikacji informacji przydatnych do analizy profilu bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj.:

- EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków),
- FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Strategia wyszukiwania jest odpowiednio czuła i poprawnie zbudowana. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też właściwymi operatorami Boole'a. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów. Zakres źródeł podstawowych przeszukany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wnioskodawca podał przedział czasowy objęty wyszukiwaniem jedynie w odniesieniu do badań wtórnych (od 2008 r. do 27 marca 2015 r.), z przedstawionego opisu nie wynika jakie ramy czasowe zastosowano w celu identyfikacji badań pierwotnych. Weryfikację odnalezionych



publikacji przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół określający predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z analizy. Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, w drugim zaś weryfikowano pełne teksty publikacji. Na etapie przeglądu abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Selekcja badań do analizy przeprowadzana była niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale trzeciego analityka. Z informacji przedstawionych przez wnioskodawcę nie wynika, czy również co najmniej dwóch analityków uczestniczyło w identyfikacji słów kluczowych oraz przeszukiwaniu baz informacji medycznych.

Jako datę przeprowadzenia przeglądu w ramach AK wnioskodawcy podano 27.03. 2015 r.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania: 01.06.2015), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo vorikonazolu we wnioskowanych wskazaniach w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library.

W przeprowadzonym aktualizującym wyszukiwaniu Agencji zidentyfikowano dodatkową publikację, która kwalifikuje się do włączenia do analizy, zarówno w ramach przeglądu badań wtórnych jak i pierwotnych, której Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie głównej:

Wingard J. R., Ribaud P., Schlamm H. T., Herbrecht R. (2008) Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2309-12.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z inwazyjną aspergilozą powyżej 2 roku życia;</li> <li>pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, powyżej 2 roku życia.</li> </ul>	Populacja pacjentów nie zgodna ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego; populacja azjatycka (ze względu m.in. na inny metabolizm leków)	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	VOR doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie.	VOR podawany: <ul style="list-style-type: none"> <li>w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną;</li> <li>niezgodnie z praktyką kliniczną.</li> </ul>	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amfoterycyna B (AMFB);</li> <li>schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol.</li> </ul>	Inne niż wybrane w analizie problemu decyzyjnego	Komparatory zdefiniowane prawidłowo.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie; wskaźnik przeżycia; zgony; niepowodzenie leczenia; ciężkie działania niepożądane; rezygnacje z badania; działania niepożądane.	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki.	-
Typ badań	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>z randomizacją w schemacie grup równoległych;</li> <li>w przypadku dodatkowej oceny bezpieczeństwa i uzupełnienia analizy skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne &gt;100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania pierwotne bez randomizacji;</li> <li>badania bez grupy kontrolnej;</li> <li>badania przedkliniczne;</li> <li>Publikacja w języku innym niż predefiniowane;</li> <li>badania w postaci abstraktów i posterów; konferencyjnych, listy, komentarze.</li> </ul>	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.

#### Uwagi analityków Agencji

- Kryteria włączenia dla publikacji w zakresie populacji nie uwzględniają wskazań „ciężkie oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei)” oraz „pacjenci z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. Wnioskodawca uzasadnia, że

---

zawęził populację w stosunku do wskazania z charakterystyki produktu leczniczego preparatu Voriconazol Polpharma z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych dla wskazań. Według Agencji omawiane wskazania powinny być uwzględnione w kryteriach włączenia dla populacji, a „brak wystarczających dowodów naukowych dla wskazań” powinien wynikać ze spełnienia kryteriów wykluczenia dla typu badań. Tylko taka konstrukcja kryteriów selekcji pozwala na logiczne wnioskowanie, że przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych obejmuje wszystkie 4 wskazania refundacyjne.

- Kryteria selekcji badań pierwotnych wykluczają populację azjatycką, natomiast próba GCS obejmuje ośrodki zlokalizowane w Azji, w tym m.in. Hong Kongu, Tajlandii, Tajwanie i Korei Południowej, co świadczy o niekonsekwencji autorów przeglądu, wykonywanego na potrzeby niniejszej analizy.

### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo vorikonazolu w porównaniu z wybranymi komparatorami w analizowanych wskazaniach:

- **Global Comparative Aspergillosis Study (GCA) (Herbrecht 2002, Patterson 2005, Herbrecht 2015, Wingard 2008)** –VOR vs AMFB (konwencjonalna) w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą;
- **Global Candidemia Study (GCS) (Kullberg 2005, PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005, Oude Lashof 2012)** - VOR vs AMFB + flukonazol w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>INWAZYJNA ASPERGILOZA</b>				
<p><b>GCA</b></p> <p>Herbrecht 2002 Patterson 2005 Herbrecht 2015 Wingard 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane, otwarte, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> Centralna randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją, zasada minimalizacji;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, (zaślepienie badacza odpowiedzialnego za dane);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5;</p> <p><b>Analiza:</b> ITT, mITT;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> 95 ośrodków z 19 państw (Europa, Australia, USA, Kanada, Meksyk, Brazylia, Indie);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, pełny opis;</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 12 tygodni;</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority, superiority;</i></p>	<p><b>VOR vs AMFB</b> (konwencjonalna)</p> <p>VOR podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w dniu 1., następnie 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni, dalej pacjenci przechodzili na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie.</p> <p>AMFB podawana dożylnie w dawce od 1,0-1,5 mg na kg masy ciała raz dziennie</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci w wieku od 12 r.ż. z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą oraz z upośledzoną odpornością z powodu: allogenicznego/autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, nowotworów układu krwiotwórczego; anemii aplastycznej; zespołu mielodysplastycznego; innych zaburzeń odporności (AIDS, stosowanie kortykosteroidów, przeszczep narządu litego),</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła aspergiloza, grzybnik kropidlakowy (aspergilloma) lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna,</li> <li>• leczenie systemowe przez ponad 96 godzin &gt; 0,5 mg amfoterycyny B na kg m.c. dziennie (w tym pochodne lipidowe) lub &gt; 200 mg itraconazolu na dobę podczas poprzedzających badanie 14 dni,</li> <li>• stosowanie leków powodujących interakcje (np, ryfampicyna), gdzie wystąpiła nadwrażliwość na leki z grupy azoli lub amfoterycyny B,</li> <li>• poziom aminotransferazy, bilirubiny, fosfatazy a kalicznej wyższy przynajmniej 5 razy od górnej granicy normy,</li> <li>• poziom kreatyniny w surowicy &gt; 2,5 mg na decylitr (221 μmol na litr),</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymywali sztuczne oddychanie oraz pacjenci, u których długość życia wynosiła mniej niż 72 godziny,</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji ITT/mITT/safety:</b> Podział pacjentów wg definicji aspergilozy przyjętej przez autorów badania GCA: N = 391/277/379 n = 197/144/194 (VOR); n = 194/133/185 (AMFB); Podział pacjentów wg definicji aspergilozy przez EORTC/MSG 2008 N = 343 n = 179 (VOR); n = 164 (AMFB);</p>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozytywna odpowiedź na leczenie;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• pozytywna odpowiedź na leczenie,</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie,</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie,</li> <li>• negatywna odpowiedź na leczenie,</li> <li>• stabilizacja choroby,</li> <li>• niepowodzenie leczenia,</li> <li>• niejednoznaczna odpowiedź na leczenie;</li> </ul>
<b>KANDYDEMIA BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII</b>				

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

<p><b>GCS</b>  <b>Kullberg 2005</b>  <b>PharmaWebsynop</b>  <b>sis-final-16-</b>  <b>September 2005</b>  <b>Oude Lashof</b>  <b>2012</b></p> <p><u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>  Pfizer</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane, otwarte, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Centralna randomizacja przy pomocy systemu komputerowego (2:1), randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją;  <b>Zaślepienie:</b> brak (analizowane interwencje różniły się formą podania, nie było możliwe zastosowanie zaślepienia po randomizacji);  <b>Skala Jadad:</b> 3/5;  <b>Analiza:</b> ITT, mITT, bezpieczeństwo;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> 27 krajów, 103 ośrodki (Ameryka Południowa, Ameryka Północna, Indie, Europa, Azja);  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres leczenia:</b> Do 12 tygodni po zakończeniu terapii;  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i>;</p>	<p><b>VOR vs AMFB/FLU</b></p> <p>VOR podawany doustnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez 12 h., następnie 3 mg/kg masy ciała dwa razy przez co najmniej 3 dni. Po 3 dniach pacjenci mogli przechodzić na doustną postać VOR w dawce 200 mg dwa razy dziennie.</p> <p>AMFB podawana w dawce od 0,7-1,0 mg na kg masy ciała w infuzji od 2 do 6 godzin. Pts. następnie przechodzili na flukonazol podawany doustnie lub doustnie w dawce 400 mg/kg masy ciała raz dziennie (minimum po 3 dniach, a maksimum po 7 dniach terapii AMFB).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z udokumentowaną kandydemią czyli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatni wynik posiewu krwi dla <i>Candida species</i> pobrany do 96 h przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• objawy kliniczne zgodne z zakażeniem w ciągu 48 h przed rozpoczęciem badania zdefiniowane jako: temperatura <math>&gt; 37,8</math> °C odnotowana przynajmniej 2 razy w odstępie co najmniej 4 h od siebie lub temperatura <math>\geq 38,6</math> °C odnotowana przynajmniej 1 raz;</li> <li>• ciśnienie skurczowe <math>&lt; 90</math> mmHg lub spadek skurczowego ciśnienia o co najmniej 30 mm Hg od wartości początkowej;</li> <li>• lub objawy reakcji zapalnej po stronie zakażonych <i>Candida species</i>; zgoda na udział w badaniu;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie przez przynajmniej 2 dni systemowego leczenia przeciwgrzybiczego w ciągu 96 h przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• niepowodzenie wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego zakażeń <i>Candida</i> w ramach badania;</li> <li>• mało prawdopodobne przeżycie nie dłużej niż 24 h;</li> <li>• stosowanie leków powodujących interakcje, gdzie wystąpiła nadwrażliwość na leki z grupy azoli lub amfoterycyny B;</li> <li>• ciąża;</li> <li>• poziom neutrofilii <math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math>;</li> <li>• AIDS, anemia aplastyczna, przewlekła choroba ziarniniakowa, umiarkowana;</li> <li>• lub ciężka wątroba choroby (fosfataza alkaliczna, aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa lub stężenia bilirubiny całkowitej <math>&gt; 5</math> razy od górnej granicy normy);</li> <li>• lub ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt; 220</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>).</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji(ITT/mITT/safety):</b>  N = 312/370/403  n = 283/248/272 (VOR)  n = 139/122/131(AMFB/FLU)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii (ZT);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym;</li> <li>• wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych (po zakończeniu terapii, w 2 i 6 tyg. po zakończeniu terapii);</li> <li>• wskaźnik niepowodzenia leczenia po zakończeniu terapii;</li> <li>• ujemny posiew krwi;</li> <li>• 14-tygodniowe przeżycie;</li> <li>• rezygnacje z badania;</li> <li>• ciężkie działania niepożądane;</li> <li>• działania niepożądane;</li> </ul>
---	---	---	---	--

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

**Tabela 11. Definicje punktów końcowych, ocenianych w próbach klinicznych włączonych do AK wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Definicja
<b>GCA</b>	
<b>Wskaźnik przeżycia</b>	3 miesięczny wskaźnik przeżycia pacjentów. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.
<b>Zgony</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon z podziałem na przyczynę po 12 tyg. obserwacji.
<b>Pozytywna odpowiedź na leczenie</b>	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź na leczenie i częściowa odpowiedź na leczenie. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria całkowitej odpowiedzi na leczenie. Poprawa objawów klinicznych i poprawa >90% zmian wywołanych przez aspergilozę widocznych w badaniu radiologicznym.
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria częściowej odpowiedzi na leczenie. Kliniczna poprawa >50% objawów widocznych w badaniu radiologicznym.
<b>Negatywna odpowiedź na leczenie</b>	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria negatywnej odpowiedzi na leczenie: stabilizacja choroby, niepowodzenie leczenia i niejednoznaczna odpowiedź na leczenie. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.
<b>Stabilizacja choroby</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak poprawy choroby względem wartości wyjściowych lub poprawa <50%.
<b>Niepowodzenie leczenia</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie choroby.
<b>Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono niejednoznaczną odpowiedź na leczenie.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania i nie zostali włączeni do analizy mITT oraz odsetki pacjentów, którzy przyjęli dawkę badanego leku, ale nie ukończyli badania.
<b>Działania niepożądane</b>	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, zaburzenia widzenia, halucynacje lub uczucie splątania oraz reakcje skórne
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane najprawdopodobniej z zastosowanym leczeniem.
<b>GCS</b>	
<b>14- tyg. wskaźnik przeżycia</b>	Przeżycie po 14-tygodniach od włączenia do badania
<b>Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia. Zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (ang. data-review committee-DRC), za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu <i>Candida</i> z krwi w 12 tygodniu po zakończeniu terapii.
<b>Wskaźnik sukcesu leczenia w zależności od ocenianego patogenu grzybiczego</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii w zależności od ocenianego patogenu: <i>C. albicans</i> ; <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> .
<b>Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym (zakończenie terapii lub 2, 6 tygodniu po zakończeniu terapii, jeśli ocena w 12 tygodniu po zakończeniu terapii nie była dostępna).
<b>Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia po zakończeniu terapii lub w 2, lub w 6 tygodniu od zakończenia leczenia. Definicja punktu końcowego zgodna z DRC.
<b>Wskaźnik niepowodzenia leczenia</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano niepowodzenie leczenia.
<b>Ujemny posiew krwi</b>	Czas do wystąpienia ujemnego posiewu krwi od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu.

Źródło: Herbrecht 2002, Patterson 2005, Herbrecht 2015, Kullberg 2005, PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005, Oude Lashof 2012, AK wnioskodawcy

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania oceniające skuteczność praktyczną VOR stosowanego we wnioskowanych wskazaniach:

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

- 1) **Heintz 2011** (prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VOR w leczeniu inwazyjnych infekcji grzybiczych w praktyce klinicznej):
  - Populacja: 264 pacjentów (36% z aspergilozą płucną, 27,7% z kandydemią, 22,7% z innymi zakażeniami grzybiczymi), u 45,4% pacjentów występowała długotrwała neutropenia, średnia wieku 50 lat,
  - Interwencja: VOR w dawce 50 lub 200 mg doustnie (53% pacjentów), dożylnie (22%), dożylnie lub doustnie (25%);
  - Okres leczenia: 1-193 dni (mediana = 22 dni);
- 2) **Jacobs 2012** (wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy):
  - Populacja: 113 pacjentów z prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozą (64% leczonych VOR), najczęściej występujące choroby współtowarzyszące: allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (18,6%), białaczka (45%), inne nowotwory hematologiczne (20,3%);
  - Interwencja: VOR w dawce 200 mg/2 razy dziennie doustnie (47 pacjentów), dożylnie (32 pacjentów), dożylnie lub doustnie (34 pacjentów); u 36% pacjentów w kombinacji lub sekwencyjnie z innym leczeniem przeciwgrzybiczym;
  - Okres leczenia: 1-183 dni (średnia = 63 dni).
- 3) **Eiden 2007** (retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo VOR po 4 latach dostępności leku we Francji)
  - Populacja: 187 pacjentów (178 dorosłych i 9 dzieci), pacjenci z aspergilozą płucną (49%), pacjenci z zapaleniem płuc (6%), leczenie profilaktyczne (5%), kandydoza jamy ustnej (4%), kandydemia rozsiana (3%), inne inwazyjne infekcje (2%), aspergiloza rozsiana (1%), inne (24%); choroby współistniejące: nowotwory krwi (33%), choroby płuc (12%) i choroby serca (12%); mediana wieku = 49,6 lat;
  - Interwencja: VOR w dawce od 200 do 600 mg/dzień (53% otrzymywało VOR w dawce od 200 do 400 mg/dzień);
  - Okres leczenia: 4 lata.

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Próba kliniczna **GCA** to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo VOR w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B w leczeniu pacjentów powyżej 12. r.ż. z inwazyjną aspergilozą. Randomizację przeprowadzono centralnie posługując się zasadą minimalizacji (*minimization technique*) Bezpośrednie porównanie VOR z AMFB przebiegało w układzie grup równoległych, w proporcji pacjentów 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą ośrodek badawczy, miejsce infekcji (płucne lub inne), chorobę towarzyszącą (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, choroba hematologiczna lub inne nowotwory układu krwiotwórczego), status neutropenii (neutropenia lub brak neutropenii). W badaniu nie zastosowano zaślepienia (zaślepienie dotyczy jedynie badacza odpowiedzialnego za dane). Przedstawiony w publikacjach opis utraty pacjentów z próby zawiera informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania w poszczególnych ramionach, wraz z podaniem przyczyny wykluczenia. Z uwagi na powyższe, próbie klinicznej GCA przyznano 3/5 punktów w skali Jadad. Badane grupy są zbilansowane pod względem liczebności poszczególnych ramion, a populacja włączona do badania liczy 391 pacjentów (analiza ITT). W badaniu testowano brak podrzędności VOR względem AMFB w przypadku gdy różnica absolutna pomiędzy VOR a AMFB dla punktu końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie wynosi >20% przy dolnej granicy przedziału ufności (hipoteza *non-inferiority*), oraz nadrzędność VOR względem AMFB w przypadku gdy różnica jest powyżej zera pomiędzy proporcją całkowitej lub częściej odpowiedzi na leczenie w grupie VOR, a proporcją w grupie AMFB przy granicy przedziału ufności (hipoteza *superiority*). Zastosowano analizę

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

mITT dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem pozytywnej odpowiedzi na leczenie oraz utraty pacjentów z badania, dla których udało się zachować populację ITT.

Druga z prób klinicznych, **GCS**, jest również randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem, przeprowadzonym w układzie grup równoległych, która ocenia skuteczność i bezpieczeństwo VOR w porównaniu ze schematem leczenia AMFB, a następnie FLU w leczeniu pacjentów powyżej 12. r.ż. z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Randomizacji dokonano centralnie za pomocą systemu komputerowego. Bezpośrednie porównanie VOR z AMFB/FLU przebiegało w układzie grup równoległych, w proporcji pacjentów 2:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy (region 1: Ameryka Południowa, Ameryka Północna i Indie; region 2: Europa oraz południowo-wschodnia Azja). Badacze oraz pacjenci nie wiedzieli przed włączeniem do badania i randomizacją, jakie otrzymają leczenie. W omawianej próbie nie zastosowano zaślepienia (podane interwencje różniły się sposobem podania). Przedstawiony przez autorów badania opis utraty pacjentów uwzględnia liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania w poszczególnych ramionach, oraz podaje przyczynę ich wykluczenia. Na podstawie powyższych danych próba kliniczna GCS otrzymała 3/5 punktów w skali Jadaad. Liczebność w ramieniu interwencji jest dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej, a całkowita populacja włączona do badania wynosi 312 pacjentów (analiza ITT). W badaniu testowano brak podrzędności VOR względem AMFB/FLU w przypadku, gdy dolna granica przedziału ufności przy mocy testu wynoszącym 0,80 wykaże różnice w odpowiedzi na leczenie „wskaźnik sukcesu leczenia” pomiędzy analizowanymi grupami (VOR vs AMFB/FLU) przy marginesie porównywalności (*margin*) wynoszącym powyżej -15%. Zastosowano analizę mITT.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Próby kliniczne GCA i GCS są średniej wiarygodności (3 punkty w skali JADAD) - brak zastosowania metody podwójnego zaślepienia;
- W próbie GCA analiza ITT została zachowana wyłącznie dla punktu końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie i utrata pacjentów z badania. W przypadku pozostałych punktów z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione na populację mITT oraz populację safety. W badaniu GSC nie zachowano analizy ITT dla analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa;
- W badaniach GCA i GCS ocenianą interwencję stanowi VOR podawany w postaci doustnej w dawce 200 mg dwa razy na dobę. VOR mógł być podawany zarówno w postaci dożylną jak i w postaci doustnej. Ta druga postać leku charakteryzuje się wysoką biodostępnością (96%), co daje możliwość zmiany pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie uzasadnione. Wnioskodawca zwraca uwagę, że w badaniu GCA mediana czasu trwania leczenia VOR wynosiła 77 dni (zakres od 2 do 84 dni), w tym w postaci dożylną tylko 10 dni (zakres od 2 do 78 dni);
- Ocenianym komparatorem w niniejszej analizie jest AMFB. W badaniu GCA w przypadku wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji leku na początku badania możliwa była zmiana na inną terapię przeciwgrzybiczą i jej dalsze kontynuowanie w trakcie badania. Łącznie na inne leczenie przeszło 159 pacjentów. (52 w grupie VOR i 107 w grupie AMFB). Zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego w badaniu GCA jest zgodne z praktyką kliniczną;
- Wnioskodawca zwrócił również uwagę na fakt, że zgodnie z ChPL produkt Voriconazol Polpharma® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat, a do badania GCA i GCS włączono pacjentów > 12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą. Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie GCA uczestniczyli również pacjenci poniżej 18 roku życia. Wnioskodawca nie odnalazł prób klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. (badania w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki).



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

- W badaniu GCS wyniki dla punktu końcowego ujemny posiew krwi przedstawiono w sposób szczątkowy, co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej.

### Ograniczenia wskazane przez Agencję

Wszystkie ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję pokrywają się z ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa i ilościowa w AK wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonego do analizy badania zaprezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej. W przypadku analizy punktów końcowych o cechach dychotomicznych w analizie efektywności klinicznej VOR przedstawiano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną RB, a w przypadku stwierdzenia istotności statystycznej obliczano parametry bezwzględne, tj. NNT lub NNH. Ciągłe punkty końcowe zademonstrowano w postaci średniej różnicy (MD). W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych. Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” podano wartość hazardu względnego (HR). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) i/lub poziom istotności statystycznej  $\leq 0,05$ . W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto. Ilościowej synteza badań w AK wnioskodawcy została wykonana za pomocą programu *Review Manager 5.2*.

#### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

##### Skuteczność kliniczna - inwazyjna aspergiloza

Skuteczność VOR w porównaniu z konwencjonalną AMFB w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oceniano tylko w jednej próbie klinicznej GCA (szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Tabeli 12 i 13).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania VOR vs AMFB – 3-miesięczny wskaźnik przeżycia (GCA)

Punkt końcowy	n/N (%)		HR (95% CI)	
	VOR	AMFB		
<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG KRYTERIÓW AUTORÓW BADANIA GCA</b>				
3-miesięczny wskaźnik przeżycia u pacjentów z	inwazyjną aspergilozą	42/144 (29%)	56/133 (42,1)	<b>0,59 (0,40; 0,88)</b>
	możliwą aspergilozą	19/77 (24,7)	35/92 (38,0)	0,57 (0,33; 1,00)
	potwierdzoną aspergilozą	22/67 (32,8)	21/41 (51,2)	0,55 (0,30; 1,00)
<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG WYTYCZNYCH EORTC/MSG 2008</b>				
3-miesięczny wskaźnik przeżycia u pacjentów z	aspergilozą	47/179 (26,3)	67/164 (40,9)	<b>0,57 (0,39; 0,82)</b>
	prawdopodobną aspergilozą	10/55 (18,2)	16/51 (31,4)	0,53 (0,25; 1,15)
	możliwą aspergilozą	24/89 (27,0)	42/89 (47,2)	0,61 (0,37; 1,00)
	potwierdzoną aspergilozą	13/35 (37,1)	10/24 (42,1)	0,44 (0,19; 1,00)
	możliwą lub potwierdzoną aspergilozą	37/124 (29,8)	51/113 (45,1)	<b>0,58 (0,38; 0,88)</b>
	allogenicznym HSCT	13/41 (31,7)	22/34 (64,7)	<b>0,35 (0,17; 0,66)</b>

Przedstawione powyżej dane świadczą o korzystnym wpływie ocenianej interwencji na zwiększenie szansy przeżycia pacjentów z aspergilozą definiowaną zarówno według kryteriów autorów badania GCA, jak i według wytycznych EORTC/MSG 2008. Odsetek ogólnej populacji pacjentów, który przeżył 3-miesięczny okres badania był znamienne statystycznie wyższy w ramieniu VOR niż w grupie otrzymującej AMFB (**HR: 0,59; (95% CI: 0,40; 0,88)** i **HR: 0,57; (95% CI: 0,39; 0,82)**), odpowiednio dla definicji aspergilozy wg GCA i EORTC/MSG 2008). Istotność statystyczną odnotowano również dla

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

subpopulacji z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (**HR: 0,58; (95% CI: 0,38; 0,88)**) oraz dla subpopulacji z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych (AHSCT) (**HR: 0,35; (95% CI: 0,17; 0,66)**) – wyniki dotyczą wyłącznie konfiguracji danych dla aspergilozy definiowanej wg wytycznych EORTC/MSG 2008. Dla pozostałych grup pacjentów, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie omawianego wskaźnika, przy czym odsetek osób przeżywających był w każdym przypadku większy w ramieniu VOR niż w ramieniu komparatora.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania VOR vs AMFB – zgony i odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii (GCA)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
	VOR	AMFB			
<b>Zgony*</b> (populacja mITT)	<b>z powodu aspergilozy</b>	22/144 (15,3)	39/133 (29,3)	<b>0,52 (0,33; 0,83)</b>	<b>8 (5; 25)</b>
	<b>niezwiązane z aspergilozą pomimo dowodów aktywnego zakażenia Aspergillus</b>	13/144 (9,0)	9/133 (6,8)	1,33 (0,59; 3,02)	-
	<b>niezwiązane z aspergilożą i brak szczątkowych dowodów zakażenia Aspergillus</b>	8/144 (5,6)	4/133 (3,0)	1,85 (0,57; 5,99)	-
	<b>z przyczyn nieokreślonych</b>	9/144 (6,3)	4/133 (3,0)	2,08 (0,66; 6,59)	-
<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG KRYTERIÓW AUTORÓW BADANIA GCA</b>					
<b>Pozytywna odpowiedź na leczenie u pacjentów z:</b>	<b>aspergilożą (populacja ITT) - ogółem</b>	98/197 (49,7)	54/194 (27,8)	<b>1,79 (1,37; 2,33)</b>	<b>5 (4; 8)</b>
	<b>aspergilożą (populacja mITT) - ogółem</b>	76/144 (52,8)	42/133 (31,6)	<b>1,67 (1,25; 2,24)</b>	<b>5 (3; 10)</b>
	<b>potwierdzoną aspergilożą</b>	30/67 (44,8)	8/41 (19,5)	<b>2,29 (1,17; 4,51)</b>	<b>4 (3; 13)</b>
	<b>prawdopodobną aspergilożą</b>	46/77 (59,7)	34/92 (37,0)	<b>1,62 (1,17; 2,23)</b>	<b>5 (3; 13)</b>
	<b>neutropenią</b>	33/65 (50,8)	19/60 (31,7)	<b>1,60 (1,03; 2,49)</b>	<b>6 (3; 50)</b>
	<b>bez neutropenii</b>	43/79 (54,3)	23/73 (31,5)	<b>1,73 (1,17; 2,56)</b>	<b>5 (3; 13)</b>
	<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG WYTYCZNYCH EORTC/MSG 2008</b>				
	<b>aspergilożą - ogółem</b>	98/179 (54,7)	49/164 (29,9)	<b>1,83 (1,40; 2,40)</b>	<b>4 (3; 27)</b>
	<b>potwierdzoną aspergilożą</b>	13/35 (37,1)	6/24 (25,0)	<b>1,49 (0,66; 3,36)</b>	<b>9 (3; 10)</b>
	<b>prawdopodobną aspergilożą</b>	49/88 (55,1)	23/89 (25,8)	<b>2,13 (1,43; 3,17)</b>	<b>4 (3; 7)</b>
<b>możliwą aspergilożą</b>	36/55 (65,5)	20/51 (39,2)	<b>1,67 (1,13; 2,47)</b>	<b>4 (3; 13)</b>	
<b>możliwą lub potwierdzoną aspergilożą</b>	62/124 (50,0)	22/113 (25,7)	<b>1,95 (1,36; 2,79)</b>	<b>5 (3; 9)</b>	
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (populacja mITT)</b>	30/144 (20,8)	22/133 (16,5)	1,26 (0,77; 2,07)	-	
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (populacja mITT)</b>	46/144 (31,9)	20/133 (15,0)	<b>2,22 (1,33; 3,40)</b>	<b>6 (4; 15)</b>	
<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG KRYTERIÓW AUTORÓW BADANIA GCA</b>					
<b>Negatywna odpowiedź na leczenie u pacjentów z</b>	<b>Aspergilożą (populacja mITT)</b>	68/144 (47,2)	91/133 (68,4)	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>	<b>5 (3; 10)</b>
	<b>DEFINICJA ASPERGILOZY WG WYTYCZNYCH EORTC/MSG 2008</b>				
	<b>Aspergilożą - ogółem</b>	81/179 (45,3)	115/164 (70,1)	<b>0,65 (0,53; 0,78)</b>	<b>4 (3; 7)</b>
	<b>z możliwą aspergilożą</b>	19/55 (34,5)	31/51 (60,8)	<b>0,57 (0,37; 0,87)</b>	<b>4 (3; 13)</b>
	<b>z możliwą lub potwierdzoną aspergilożą</b>	62/124 (50,0)	84/113 (74,3)	<b>0,67 (0,55; 0,83)</b>	<b>5 (3; 9)</b>
<b>Stabilizacja choroby (populacja mITT)</b>	8/144 (5,6)	8/133 (6,0)	0,92 (0,36; 2,39)	-	
<b>Niepowodzenie leczenia (populacja mITT)</b>	55/144 (38,2)	78/133 (58,6)	<b>0,65 (0,51; 0,84)</b>	<b>5 (4; 12)</b>	
<b>Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie (populacja mITT)</b>	5/144 (3,5)	5/133 (3,8)	0,92 (0,27; 3,12)	-	

\*dokument EMA "Vfend: EPAR - Scientific Discussion"

Wyniki uzyskane po 12 tygodniach leczenia (Tabela 13) wskazują na znamiennej statystycznie niższą śmiertelność z powodu aspergilozy w grupie VOR w odniesieniu do grupy AMFB. Liczba zgonów w ramieniu VOR zmniejszyła się o 48% względem ramienia AMFB (**RR: 0,52; (95% CI: 0,33; 0,83)**). Różnice między ocenianą interwencją a komparatorem w liczbie zgonów niezwiązanych z aspergilożą i zgonów z przyczyn nieokreślonych nie były istotne statystycznie.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. pozytywnej odpowiedzi na leczenie, wykazano znamienne przewagę VOR nad komparatorem. Należy zaznaczyć, że dla omawianego punktu końcowego w badaniu GCA wykazano zarówno hipotezę *superiority*, jak i *non-inferiority* w populacji mITT zgodnej z definicją aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA. W odniesieniu do wszystkich pacjentów z aspergilozą definiowaną wg kryteriów autorów badania GCA prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnej odpowiedzi na leczenie w grupie VOR było o 79% (populacja ITT) i 67% (populacja mITT) większe względem tego prawdopodobieństwa w grupie AMFB; a parametry RB wyniosły odpowiednio **1,79 (95% CI: 1,37; 2,33)** i **1,67 (95% CI: 1,25; 2,24)**. W przypadku aspergilozy definiowanej wg wytycznych EORTC/MSG 2008 odsetek wszystkich pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie wyniósł 54,7% dla pacjentów leczonych VOR oraz tylko 29,9% dla pacjentów otrzymujących AMFB (**RR: 1,83; (95% CI: 1,40; 2,40)**). Istotną statystycznie przewagę VOR nad AMFB w zakresie pozytywnej odpowiedzi na leczenie uzyskano również dla wszystkich 8 analizowanych subpopulacji wyodrębnionych w ramach obu przyjętych definicji aspergilozy (pacjenci z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą/możliwą lub potwierdzoną/neutropenią/bez neutropenii). Wyższa skuteczność VOR w odniesieniu do AMFB jest zatem niezależna od stopnia prawdopodobieństwa występowania aspergilozy i wyjściowej neutropenii.

Znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii uzyskano także w zakresie następujących punktów końcowych (populacja mITT), tj. częściowej odpowiedzi na leczenie: (**RB: 2,22; (95% CI: 1,33; 3,40)**), niepowodzenia leczenia: (**RR: 0,65; (95% CI: 0,51; 0,84)**) oraz negatywnej odpowiedzi na leczenie (**RR: 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)**). W tym ostatnim przypadku znamienne przewagę VOR nad AMFB wykazano także dla osób z aspergilozą definiowaną wg wytycznych EORTC/MSG 2008, w tym dla populacji ogółem (**RR: 0,65; (95% CI: 0,53; 0,78)**) oraz subpopulacji z możliwą aspergilozą (**RR: 0,57; (95% CI: 0,37; 0,87)**) i z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (**RR: 0,67; (95% CI: 0,55; 0,83)**).

Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

#### Uwagi Agencji

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie głównej wyników badania:

Wingard J. R., Ribaud P., Schlamm H. T., Herbrecht R. (2008) Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2309-12.

W odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1) wnioskodawca uzasadnia, że wyniki zawarte w powyższej publikacji zostały przedstawione łącznie dla obu analizowanych grup terapeutycznych, a zatem nie mogą stanowić podstawy analizy statystycznej ocenianej interwencji względem technologii alternatywnej. Analiza badania przeprowadzona przez Agencję wykazała, że w badaniu stwierdzono różnice istotne statystycznie między VOR a AMFB w odniesieniu do zgonów niezależnych od przyczyny i zgonów związanych z inwazyjną aspergilozą po 12 tyg. terapii. Wnioskodawca przedstawił analogiczne wyniki dotyczące wspomnianych punktów końcowych na podstawie próby GCA obejmującej badania: Herbrecht 2002, Patterson 2005 i Herbrecht 2015. Z uwagi na powyższe odrzucenie publikacji Wingard 2008 przez wnioskodawcę pozostaje bez konsekwencji dla analizy głównej. Badanie Wingard 2008 zawiera analizę statystyczną różnic między VOR i AMFB oraz opiera się na danych z badania Herbrecht 2002, dlatego, zdaniem Agencji, powinno być uwzględnione ramach próby GCA.

#### Skuteczność kliniczna - kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Skuteczność VOR w bezpośrednim porównaniu ze schematem leczenia obejmującym AMFB, po której podawano flukonazol (AMFB/FLU) w leczeniu kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii oceniano tylko w jednym badaniu klinicznym GCS (szczegółowe wyniki badania znajduje się w Tabeli 14 i 15).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

**Tabela 14 Wyniki analiz skuteczności klinicznej dla porównania VOR vs AMFB – 14-tygodnowe przeżycie (GCS) i zgony (GCS - Lashof 2012)**

Punkt końcowy	n/N (%)		HR (95% CI)	
	VOR	AMFB/FLU		
14-tygodnowe przeżycie	88/248 (36,0)	51/122 (42,0)	0,82 (0,58; 1,16)	
Zgony pacjentów z: (po 14 tyg. od randomizacji)	umiarkowaną niewydolnością nerek	15/32 (47)	7/13(54)	-
	ciężką niewydolnością nerek	5/9 (56)	4/4 (100)	-

Powyższe dane świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie 14-tygodniowego przeżycia, przy czym w grupie VOR raportowano o 6% mniej zgonów niż w grupie AMFB/FLU. Po 14 tygodniach od randomizacji analizowano również śmiertelność w odniesieniu do subpopulacji z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

**Tabela 15 Wyniki analiz skuteczności klinicznej dla porównania VOR vs AMFB dla populacji mITT – wskaźniki sukcesu i niepowodzenia leczenia (GCS)**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB (95% CI)	Różnica pomiędzy VOR a AMFB/FLU (95%CI)	
	VOR	AMFB/FLU			
Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii	101/248 (41)	50/122 (41)	0,99 (0,77; 1,29)	0% (-10,6; 10,6)	
Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym	162/248 (65)	87/122 (71)	0,92 (0,79; 1,06)	-5,6% (-15,8; 4,2)	
Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych	po zakończeniu terapii	173/248 (70)	90/122 (74)	0,95 (0,83; 1,08)	-
	2 tygodnie po zakończeniu terapii	130/248 (52)	64/122 (53)	1,00 (0,81; 1,23)	-
	6 tygodni po zakończeniu terapii	110/248 (44)	56/122 (46)	0,97 (0,76; 1,23)	-
Wskaźnik niepowodzenia leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym	86/248 (34,7)	35/122 (28,7)	1,21 (0,87; 1,68)	-	
Niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii	65/248 (26,2)	26/122 (21,3)	1,23 (0,82; 1,83)	-	

Zgodnie z wynikami próby klinicznej GCS porównywane interwencje nie różnią się znamienne w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. wskaźnika sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii. Należy jednak podkreślić, że dla omawianego punktu końcowego została spełniona hipoteza *non-inferiority*, co pozwala uznać VOR za technologię „nie mniej” skuteczną od AMFB/FLU (dolna granica przedziału ufności przy mocy testu wynoszącym 0,80 wykazała różnice w odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami powyżej wartości marginesu porównywalności wynoszącym -15%).

Brak istotności statystycznej, zarówno w przypadku parametrów RR/RB, jak i różnicy w odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami, wykazano w odniesieniu do pozostałych wskaźników sukcesu leczenia, tj. raportowanych w ostatnim możliwym punkcie czasowym, po zakończeniu terapii (w tym po 2 i 6 tyg. od zakończeniu terapii, a także w zakresie wskaźników niepowodzenia leczenia: w ostatnim możliwym punkcie czasowym i po zakończeniu terapii).

W omawianej próbie klinicznej interwencje VOR i AMFB/FLU analizowano także w zakresie upływu czasu do wystąpienia ujemnego posiewu krwi (od momentu randomizacji do zgonu). Dla obu interwencji wartość mediany dla tego punktu końcowego wyniosła 2 dni (danych nie przedstawiono w formie tabelarycznej).

#### Skuteczność praktyczna – inwazyjna aspergiloza i kandydemia

Skuteczność praktyczną VOR oceniano w 2 badaniach obserwacyjnych: **Heintz 2011** i **Jacobs 2012** (dane dotyczące populacji, interwencji i okresu leczenia zamieszczono w rozdz.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Wyniki tych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Skuteczność praktyczna VOR (Heintz 2011 i Jacobs 2012)

Punkt końcowy		n/N (%)	
<b>HEINTZ 2011</b>			
<b>Sukces leczenia</b>	ogółem	195/226 (86,3)	
	aspergiloza płucna	83/92 (90,2)	
	kandydemia	60/71 (84,5)	
	inne infekcje grzybicze	39/45 (86,7)	
<b>Wyleczenie</b>	Ogółem	90/226 (39,8)	
	Aspergiloza płucna	35/92 (38,0)	
	Kandydemia	37/71 (52,1)	
	inne infekcje grzybicze	15/45 (33,3)	
<b>Poprawa</b>	Ogółem	105/226 (46,5)	
	Aspergiloza płucna	48/92 (52,2)	
	Kandydemia	23/71 (32,4)	
	inne infekcje grzybicze	24/45 (53,3)	
<b>Niepowodzenie leczenia</b>	Ogółem	31/226 (13,7)	
	Aspergiloza płucna	9/92 (9,8)	
	Kandydemia	11/71 (15,5)	
	inne infekcje grzybicze	6/45 (13,3)	
<b>Odpowiedź mikrobiologiczna na leczenie</b>	sukces leczenia	<i>A. flavus</i>	15/23 (65,2)
		<i>A. fumigatus</i>	8/10 (80,0)
		<i>C. albicans</i>	29/40 (72,5)
		<i>C. glabrata</i>	19/24 (79,2)
		<i>C. krusei</i>	8/14 (57,1)
		<i>C. tropicalis</i>	4/4 (100,0)
		inne	20/24 (83,3)
	niepowodzenie leczenia	<i>A. flavus</i>	8/23 (34,8)
		<i>A. fumigatus</i>	2/10 (20,0)
		<i>C. albicans</i>	11/40 (27,5)
		<i>C. glabrata</i>	5/24 (20,8)
		<i>C. krusei</i>	6/14 (42,9)
		<i>C. tropicalis</i>	0 (0)
		inne	4/24 (16,7)
<b>JACOBS 2012</b>			
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	skuteczna	ogółem	57/113 (50,4)
		VOR w monoterapii	42/72 (58,3)
		VOR w terapii skojarzonej	2/14 (14,3)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	13/27 (48,1)
	pełna	ogółem	41/113 (36,3)
		VOR w monoterapii	31/72 (43,1)
		VOR w terapii skojarzonej	0/14 (0)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	10/27 (37,0)
	częściowa	ogółem	16/113 (14,2)
		VOR w monoterapii	11/72 (15,3)
		VOR w terapii skojarzonej	2/14 (14,3)

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Punkt końcowy		n/N (%)
nie skuteczna	VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	3/27 (11,1)
	ogółem	56/113 (49,6)
	VOR w monoterapii	30/72 (41,7)
	VOR w terapii skojarzonej	12/14 (85,7)
	VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	14/27 (51,9)
stabilna	ogółem	13/113 (11,5)
	VOR w monoterapii	8/72 (11,1)
	VOR w terapii skojarzonej	1/14 (7,1)
	VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	4/27 (14,8)
niepowodzenie	ogółem	43/113 (38,1)
	VOR w monoterapii	22/72 (30,1)
	VOR w terapii skojarzonej	11/14 (78,6)
	VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	10/27 (37,0)

Zgodnie z wynikami badania **Heintz 2011**, pozytywny efekt leczenia VOR uzyskano u 90,2% pacjentów z aspergilozą płucną oraz u 84,5% pacjentów z kandydemią. Najwyższą skuteczność leku odnotowano w przypadku osób zainfekowanych szczepami *A. fumigatus* (80%), *C. glabrata* (79,2%) i *C. tropicalis* (100%) i *C. albicans* (72,5%). Według danych z badania **Jacobs 2012**, w grupie 72 pacjentów z inwazyjną aspergilozą leczonych wyłącznie VOR pozytywną odpowiedź na leczenie raportowano w 58,3% przypadkach.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Inwazyjna aspergiloza

W badaniu GCA analizę bezpieczeństwa klinicznego VOR w porównaniu AMFB oceniano po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii. Szczegółowe wyniki tej analizy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki analiz bezpieczeństwa klinicznego dla porównania VOR vs AMFB – utrata pacjentów z badania, działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane (GCA)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)/IS (p)
	VOR	AMFB		
<b>UTRATA PACJENTÓW Z BADANIA</b>				
Utrata pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy mITT (populacja ITT)	50/197 (25,4)	52/194 (26,8)	0,95 (0,68; 1,32)	-
Utrata pacjentów, którzy przyjęli dawkę leku <sup>a</sup> (populacja mITT safety)	80/194 (41)	97/185 (52)	<b>0,79 (0,63; 0,98)</b>	<b>10 (5; 100)</b>
<b>DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (populacja mITT safety<sup>b</sup>)</b>				
Zaburzenia widzenia	87/194 (44,8)	8/185 (4,3)	<b>10,37 (5,17; 20,79)</b>	<b>3 (3; 4)</b>
Halucynacje lub uczucie splątania	13/194 (7,0)	5/185 (3,0)	2,48 (0,90; 6,82)	-
Gorączka lub dreszcze	6/194 (3,1)	46/185 (24,9)	<b>0,12 (0,05; 0,28)</b>	<b>5 (4; 7)</b>
Reakcje skórne	16/194 (8,2)	6/185 (3,2)	<b>2,54 (1,02; 6,36)</b>	<b>20 (10; ∞)</b>
<b>CIĘŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (populacja mITT safety<sup>b</sup>)</b>				
Ciężkie działania niepożądane ogółem	28/184 (13,4)	45/185 (24,3)	<b>0,55 (0,36; 0,85)</b>	<b>10 (6; 34)</b>
Niewydolność nerek	2/184 (1,03)	19/185 (10,3)	<b>0,10 (0,02; 0,42)</b>	<b>12 (8; 20)</b>
Hipokaliemia	0/184 (0)	6/185 (3,2)	0,13 (0,03; 0,63)*	-

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)/IS (p)
	VOR	AMFB		
Inne zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hipoalbuminemia, pogorszenie niewydolności nadnerczy lub kwasica metaboliczna)	4/184 (2,1)	2/185 (1,08)	1,87 (0,37; 9,39)	-
Zaburzenia wątroby	7/184 (3,8)	4/185 (1,08)	1,67 (0,50, 5,53)	-
Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	1/184 (0,5)	7/185 (3,8)	0,21 (0,05; 0,84)*	-
Duszność	0/184 (0)	4/185 (1,08)	0,13 (0,02; 0,91)*	-
Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	4/184 (2,1)	1/185 (0,5)	3,21 (0,55, 18,70)*	-
Niedociśnienie	1/184 (0,5)	0/185 (0)	7,05 (0,14;355,90)*	-
Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	2/184 (1,03)	1/185 (0,5)	1,86 (0,19, 18,04)*	-
Wysypka	1/184 (0,5)	0/185 (0)	7,05 (0,14;355,90)*	-
Zaburzenia neurologiczne (postępująca encefalopatia, omamy lub zespół Guillain-Barré)	2/184 (1,03)	1/185 (0,5)	1,86 (0,19; 18,04)*	-
Zaburzenia widzenia	2/184 (1,3)	0/185 (0)	7,09 (0,44;113,87)*	-

<sup>a</sup>dokument EMA "Vfend : EPAR - Scientific Discussion<sup>b</sup>wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę porównywanych interwencji

\*Obliczenie metodą OR Peto

Z powyższych danych wynika, że ryzyko utraty z badania pacjentów, którzy przyjęli dawkę leku było znamienne mniejsze w grupie VOR (41%) niż w grupie AMFB (52%) (**RR: 0,79; (CI 95%: 0,63; 0,98)**). Według badaczy, główną przyczyną utraty pacjentów z badania był zgon. Natomiast w odniesieniu do pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy mITT (populacja ITT) utrata z badania między porównywanymi interwencjami nie była istotna statystycznie.

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują na znamienne różnice między grupą leczoną VOR a grupą otrzymującą komparator w zakresie zdarzeń niepożądanych. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych odnotowanych w ramieniu VOR (343 zdarzenia na 184 pacjentów) była mniejsza w porównaniu z ramieniem AMFB (421 zdarzeń na 185 pacjentów). W związku z tym, że wyniki przedstawiono jako liczbę zdarzeń, dla omawianego punktu końcowego nie wykonano analizy statystycznej. U pacjentów leczonych VOR, w porównaniu z terapią AMFB, istotnie statystycznie rzadziej raportowano gorączkę lub dreszcze (**RR: 0,12; (CI 95%: 0,05; 0,28)**), natomiast zdecydowanie częściej występowały zaburzenia widzenia (**RR: 10,37; (95% CI: 5,17; 20,79)**) i reakcje skórne (**RR: 2,54; (CI 95%: 1,02; 6,36)**). W zakresie ciężkich działań niepożądanych znamienne statystycznie przewagę VOR nad AMFB odnotowano w odniesieniu do działań ogółem (**RR: 0,55; (CI 95%: 0,36; 0,85)**) i raportowanych jako niewydolność nerek (**RR: 0,10; (CI 95%: 0,02; 0,42)**).

Dla pozostałych działań niepożądanych (halucynacje lub uczucie splątania) i ciężkich działań niepożądanych (hipokaliemii, układowych działań niepożądanych, duszności, niedociśnienia, wysypki oraz zaburzeń metabolicznych, wątroby, przewodu pokarmowego, hematologicznych, neurologicznych i widzenia) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Tabela 18 Wyniki analiz bezpieczeństwa klinicznego dla porównania VOR vs AMFB/FLU po 12 tyg. obserwacji – (GCS)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)/IS (p)
	VOR	AMFB/FLU		
<b>REZYGNACJE PACJENTÓW Z BADANIA (populacja safety*)</b>				
Rezygnacje pacjentów z badania ogółem	150/272 (55)	72/131 (55)	1,00 (0,83; 1,21)	-
Rezygnacje z powodu zgonu	56/272 (21)	35/131 (27)	0,77 (0,53; 1,11)	-
Rezygnacje z powodu niesatysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej	8/272 (3,0)	3/131 (2,0)	1,28 (0,35; 4,76)	-
Rezygnacje z powodu działań niepożądanych	Ogółem	40/272 (15)	<b>2,14 (1,07; 4,28)</b>	<b>13 (8; 50)-</b>
	Związane z zastosowanym leczeniem	17/272 (6,0)	1,36 (0,55; 3,38)	-
	Niezwiązane z zastosowanym lekiem	23/272 (9,0)	<b>3,69 (1,13; 12,08)</b>	<b>17 (10; 50)</b>
Rezygnacje z powodu nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	Ogółem	13/272 (5,0)	1,25 (0,46; 3,44)	-
	Związane z zastosowanym lekiem	8/272 (3,0)	1,93 (0,41; 8,94)	-
	Niezwiązane z zastosowanym lekiem	5/272 (2,0)	0,80 (0,19; 3,31)	-
Utrata z okresu obserwacji	7/272 (3,0)	3/131 (2,0)	1,12 (0,30; 4,28)	-
Rezygnacje z innych powodów	26/272 (10)	17/131 (13)	0,74 (0,41; 1,31)	-
<b>DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (populacja mITT)</b>				
Zaburzenia ze strony wątroby	63/272 (23)	32/131 (24)	0,95 (0,65; 1,37)	-
Sepsa	57/272 (21)	33/131 (25)	0,83 (0,57; 1,21)	-
Zaburzenia ze strony nerek	22/272 (8,0)	28/131 (21)	<b>0,38 (0,23; 0,64)</b>	<b>8 (5; 17)</b>
Gorączka	41/272 (15)	24/131 (18)	0,82 (0,52; 1,30)	-
Dreszcze	8/272 (3,0)	10/131 (8,0)	<b>0,39 (0,16; 0,95)</b>	<b>20 (10; ∞)</b>
Wymioty	24/272 (9,0)	17/131 (13)	0,68 (0,38; 1,22)	-
Wysypka	16/272 (6,0)	7/272 (5,0)	1,10 (0,46; 2,61)	-
Zaburzenia widzenia	11/272 (4,0)	1/131 (1,0)	5,30 (0,69; 40,60)	-
<b>CIĘŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE (populacja safety*)</b>				
Ciężkie działania niepożądane ogółem	125/272 (46)	74/131 (57)	<b>0,81 (0,67; 0,99)</b>	<b>10 (5; ∞)</b>

\*wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę badanego leku

Z powyższych danych wynika, że różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie punktów końcowych związanych z rezygnacją pacjentów z badania w większości przypadków nie są istotne statystycznie. Wyjątek stanowią różnice w odniesieniu do rezygnacji z powodu działań niepożądanych ogółem oraz działań niezwiązanych z zastosowanym lekiem – w obu przypadkach raportowano znamienne więcej rezygnacji w ramieniu VOR (odpowiednio RR: **2,14; (1,07; 4,28)** i RR: **3,69; (CI 95%: 1,13; 12,08)**). Według autorów badania GCS rezygnacje z badania w grupie AMFB są zaniżone, ponieważ pacjenci mogli przejść na FLU bez sklasyfikowania, jako niepowodzenie leczenia (zgodnie z protokołem badania). Najczęstszą przyczyną rezygnacji był zgon – raportowany w grupie VOR o 6% rzadziej niż w grupie AMFB/FLU (wynik nieistotny statystycznie).

W niniejszej analizie nie przedstawiono oceny statystycznej dla działań niepożądanych ogółem, ponieważ dane dla tego punktu końcowego autorzy badania przedstawili jako liczbę zdarzeń. U pacjentów stosujących VOR, w porównaniu z grupą otrzymującą AMFB/FLU, znamienne rzadziej raportowano zaburzenia ze strony nerek (RR: **0,38; (CI 95%: 0,23; 0,64)**) oraz dreszcze (RR: **0,39; (CI 95%: 0,16; 0,95)**). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. zaburzeń ze strony wątroby, sepsy, gorączki, wymiotów, wysypki i zaburzeń widzenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami, przy czym w grupie VOR najczęściej raportowano zaburzenia ze strony wątroby (23%), a w grupie AMFB/FLU – sepsę (25%).



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL produktu leczniczego Voriconazol Polpharma

Profil bezpieczeństwa VOR został oparty na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2 000 pacjentów (w tym 1 655 pacjentów z badań klinicznych). Populacja obejmowała pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przetyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. **Najczęściej obserwowanymi (>1/10) zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów stosujących VOR były: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, bóle głowy, gorączka, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, chromatopsja, światłowstręt) i obrzęk obwodowy.** Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne lub umiarkowane. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic, analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy i płci.

**Zaburzenia widzenia:** w badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30% pacjentów leczonych VOR. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia.

**Reakcje skórne:** w badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych VOR były z reguły dotyczyły to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia VOR rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

**Testy czynności wątroby:** nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności zmiany dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Na etapie badań farmakokinetycznych oraz programów leków ostatniej szansy (ang. *compassionate use*) profil działań niepożądanych u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych.

#### Badania oceniające bezpieczeństwo VOR

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał dodatkowo 3 publikacje, w których oceniano bezpieczeństwo VOR w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym aspergilozy i kandydemii: **Heintz 2011, Jacobs 2012 i Eiden 2007** (opis badań w rozdz. 3.3.1.). Wyniki tych badań zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19 Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Heintz 2011 i Jacobs 2012

Punkt końcowy		VOR n/N(%)	
<b>HEINTZ 2011</b>			
Zgony (niezwiązane z leczeniem)		26/264 (9,8)	
AE	ogółem	111/264	
	związane z leczeniem	32/264	
	zaburzenie widzenia	4/264	
SAE	ogółem	53/264	
	związane z leczeniem	5/264	
<b>JACOBS 2012</b>			
Zgony	ogółem	59/113 (52,2)	
	wszystkie	VOR w monoterapii	35/72 (48,6)
		VOR w terapii skojarzonej	10/14 (71,4)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	14/27 (51,9)
	Związane z chorobą	ogółem	34/113 (57,6)



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Punkt końcowy		VOR n/N(%)	
	towarzyszącą	VOR w monoterapii	20/72 (57,1)
		VOR w terapii skojarzonej	6/14 (60,0)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	8/27 (57,1)
	Związane z infekcją grzybiczą	ogółem	8/113 (13,6)
		VOR w monoterapii	3/72 (8,6)
		VOR w terapii skojarzonej	1/14 (10,0)
	Związane z chorobą towarzyszącą i infekcją grzybiczą	VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	4/27 (28,6)
		ogółem	11/113 (18,6)
		VOR w monoterapii	6/72 (17,1)
	Związane z chorobą towarzyszącą i inną przyczyną	VOR w terapii skojarzonej	3/14 (30,0)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	2/27 (14,3)
		ogółem	6/113 (10,2)
	AE	VOR w monoterapii	6/72 (17,1)
		VOR w terapii skojarzonej	0/14 (0)
		VOR zamieniony na inną terapię przeciwgrzybiczą	0/27 (0)
związane z leczeniem		22/119	
związane z wątrobą		12/119	
	związane z nerkami	4/119	
	inne (uczucia splątania, halucynacje, dysfagia, neutropenia, nieokreślone zaburzenia neurologiczne, dysuria, ból żołądka, encefalopatia)	10/119	
	nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	33/119 (28,6)	
SAE związane z leczeniem (halucynacje, encefalopatia, toksyczna nefropatia, neurotoksyczność i hepatotoksyczność)		3/119	

Tabela 20 Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Eiden 2007

Punkt końcowy		Liczba zdarzeń (% wszystkich zdarzeń)
Zgony	ogółem	21 (9,3)
	związane z leczeniem	6 (2,6)
AE	SAE	126 (55,6)
	zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	52 (23)
	zaburzenia widzenia	42 (18)
	wysypka	39 (17)
	zaburzenia neurologiczne	33 (14)
	zaburzenia sercowo-naczyniowe	22 (10)
	zaburzenia hematologiczne	18 (8)
	zaburzenia nerkowe	9 (4)

Profil bezpieczeństwa VOR wynikający z powyższych danych jest zbieżny z informacjami o bezpieczeństwie zawartymi w ChPL Voriconazol Polpharma, a także z wynikami badań klinicznych włączonych do analizy głównej wnioskodawcy.

Strony internetowe urzędów i agencji ds. leków

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa VOR dokonano przeszukania stron internetowych następujących organizacji:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),

W **bazie danych FDA** wnioskodawca zidentyfikował komunikaty zawierające informacje o zdarzeniach niepożądanych raportowanych w okresie IV - VI.2011. Nowymi zagrożeniami raportowanym w długim okresie stosowania leku były fluorozą i zapalenie okostnej. Informacje o występowaniu zapalenia okostnej znajdują się w ChPL Voriconazol Polpharma.

Na **stronie internetowej EMA** odnaleziono 2 dokumenty dotyczące bezpieczeństwa VOR:

- informację Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) zwracającą uwagę na przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry,
- opinię Komitetu Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) z IX.2012 r. sugerującą aktualizację punktu 4.8. w ChPL „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” poprzez dodanie informacji o występowaniu zapalenia okostnej jako zdarzenia niepożądanego.

Na **stronie URPL** odnaleziono komunikat z IX.2010 r. odnoszący się do ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry związanego długotrwałą terapią produktem leczniczym Vfend. Rozdział 4.4. ChPL „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” został uzupełniony o informacje na temat raportowanych przypadków wystąpienia ww. nowotworu.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję przeszukania aktualizacyjnego w dniu 12.06.2015 r. nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach FDA, EMA i URPL.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa VOR w zestawieniu z komparatorem AMFB we wskazaniu: leczenie inwazyjnej aspergilozy oraz z komparatorem w postaci schematu leczenia AMFB, a następnie FLU, we wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W jego wyniku zidentyfikowano 2 próby kliniczne:

- Global Comparative Aspergillosis Study (GCA) (Herbrecht 2002, Patterson 2005, Herbrecht 2015, Wingard 2008) –VOR vs AMFB (konwencjonalna) w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą;
- Global Candidemia Study (GCS) (Kullberg 2005, PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005, Oude Lashof 2012) - VOR vs AMFB + flukonazol w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

#### Skuteczność kliniczna

##### Inwazyjna aspergiloza

Na podstawie danych z próby GCA stwierdzono istotną statystycznie **wyższą korzyść z zastosowania VOR nad AMFB** w zakresie:

- 3-miesięcznego wskaźnika przeżycia: HR: 0,59; (95% CI: 0,40; 0,88) i HR: 0,57; (95% CI: 0,39; 0,82) (odpowiednio dla definicji aspergilozy wg GCA i EORTC/MSG 2008). Istotność wskazano także dla subpopulacji z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (HR: 0,58; (95% CI: 0,38; 0,88)) oraz dla subpopulacji z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych (AHSCT) (HR: 0,35; (95% CI: 0,17; 0,66)) w obu przypadkach definicja aspergilozy wg EORTC/MSG 2008;
- zgonów (RR: 0,52; (95% CI: 0,33; 0,83))

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

- pozytywnej odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy), parametry RB wyniosły odpowiednio 1,79 (95% CI: 1,37; 2,33) - ITT i 1,67 (95% CI: 1,25; 2,24) – populacja mITT.
- w zakresie następujących punktów końcowych (populacja mITT), tj. częściowej odpowiedzi na leczenie: (RB: 2,22; (95% CI: 1,33; 3,40)), niepowodzenia leczenia: (RR: 0,65; (95% CI: 0,51; 0,84)) oraz negatywnej odpowiedzi na leczenie (RR: 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)). W tym ostatnim przypadku znamienne przewagę VOR nad AMFB wykazano także dla osób z aspergilozą definiowaną wg wytycznych EORTC/MSG 2008, w tym dla populacji ogółem (RR: 0,65; (95% CI: 0,53; 0,78)) oraz subpopulacji z możliwą aspergilozą (RR: 0,57; (95% CI: 0,37; 0,87)) i z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (RR: 0,67; (95% CI: 0,55; 0,83)).

Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

#### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Na podstawie danych z próby GCS stwierdzono:

- brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie 14-tygodniowego przeżycia, przy czym w grupie VOR raportowano o 6% mniej zgonów niż w grupie AMFB/FLU.
- VOR jest technologię „nie mniej” skuteczną od AMFB/FLU w zakresie wskaźnika sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii
- brak istotności statystycznej w odniesieniu do pozostałych wskaźników sukcesu leczenia, tj. raportowanych w ostatnim możliwym punkcie czasowym, po zakończeniu terapii (w tym po 2 i 6 tyg. od zakończeniu terapii, a także w zakresie wskaźników niepowodzenia leczenia: w ostatnim możliwym punkcie czasowym i po zakończeniu terapii.

W omawianej próbie klinicznej interwencji VOR i AMFB/FLU analizowano także w zakresie upływu czasu do wystąpienia ujemnego posiewu krwi (od momentu randomizacji do zgonu). Dla obu interwencji wartość mediany dla tego punktu końcowego wyniosła 2 dni (danych nie przedstawiono w formie tabelarycznej).

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

##### Inwazyjna aspergiloza

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej **GCA** wskazała znamienne statystyczną wyższą korzyść z zastosowania **VOR nad AMFB** w zakresie ryzyka utraty pacjentów z badania (RR: 0,79; (CI 95%: 0,63; 0,98)) i zdarzeń niepożądanych, tj. gorączki lub dreszczy (RR: 0,12; (CI 95%: 0,05; 0,28)). Oceniana technologia jest znamienne gorsza od komparatora w przypadku zdarzeń niepożądanych, takich jak zaburzenia widzenia (RR: 10,37; (95% CI: 5,17; 20,79)) i reakcje skórne (RR: 2,54; (CI 95%: 1,02; 6,36)). W zakresie ciężkich działań niepożądanych znamienne statystycznie przewagę VOR nad AMFB odnotowano w odniesieniu do działań ogółem (RR: 0,55; (CI 95%: 0,36; 0,85)) i raportowanych jako niewydolność nerek (RR: 0,10; (CI 95%: 0,02; 0,42)).

Dla pozostałych działań niepożądanych (halucynacje lub uczucie splątania) i ciężkich działań niepożądanych (hipokaliemii, układowych działań niepożądanych, duszności, niedociśnienia, wysypki oraz zaburzeń metabolicznych, wątroby, przewodu pokarmowego, hematologicznych, neurologicznych i widzenia) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

##### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej GCs wskazała, że w zakresie rezygnacji pacjentów z badania w większości przypadków różnice między VOR a AMFB/FLU nie są istotne statystycznie. Wyjątek stanowią różnice w odniesieniu do rezygnacji z powodu działań niepożądanych ogółem oraz działań niezwiązanych z zastosowanym lekiem – w obu przypadkach

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

raportowano znamienne więcej rezygnacji w ramieniu VOR (odpowiednio RR: 2,14; (1,07; 4,28) i RR: 3,69; (CI 95%: 1,13; 12,08))

U pacjentów stosujących VOR, w porównaniu z grupą otrzymującą AMFB/FLU, znamienne rzadziej raportowano zaburzenia ze strony nerek (RR: 0,38; (CI 95%: 0,23; 0,64)) oraz dreszcze (RR: 0,39; (CI 95%: 0,16; 0,95)). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. zaburzeń ze strony wątroby, sepsy, gorączki, wymiotów, wysypki i zaburzeń widzenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami, przy czym w grupie VOR najczęściej raportowano zaburzenia ze strony wątroby (23%), a w grupie AMFB/FLU – sepsę (25%).

#### Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał 3 publikacje, analizujące bezpieczeństwo paliwizumabu w profilaktyce chorób wywołanych infekcją RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

**Heintz 2011:** prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VOR w leczeniu inwazyjnych infekcji grzybiczych w praktyce klinicznej,

**Jacobs 2012:** wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy,

**Eiden 2007:** retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo VOR po 4 latach dostępności leku we Francji.

Profil bezpieczeństwa VOR wynikający z powyższych badań jest zbieżny z informacjami o bezpieczeństwie zawartymi w ChPL Voriconazol, a także z wynikami badań klinicznych włączonych do analizy głównej wnioskodawcy.

#### Informacje z ChPL Voriconazol Polpharma

Najczęściej obserwowanymi (>1/10) zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów stosujących VOR były: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, bóle głowy, gorączka, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, chromatopsja, światłowstręt) i obrzęk obwodowy.

#### Strony internetowe urzędów i agencji ds. leków

Na stronie FDA odnaleziono komunikat o występowaniu zapalenia okostnej po zastosowaniu VOR.

Na stronie EMA odnaleziono informację o wystąpieniu raka kolczystokomórkowego skóry po terapii VOR oraz opinię w sprawie uzupełnienia ChPL produktu o dane dotyczące występowania zapalenia okostnej jako zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu tego leku.

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z IX.2010 r. odnoszący się do ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry związanego długotrwałą terapią produktem leczniczym Vfend.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

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

Tabela 21. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Publikacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horyzont czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
<i>Selleslag 2009</i>	Belgia/ £ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą	Worykonazol Kaspofungina Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Czas trwania leczenia zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i> zgodnie z wartościami z badań brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model farmakoekonomiczny (deterministyczny). Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2008.	Całkowite koszty: VOR: 11 996 £ Kaspofungina: 13 657 £ Δ koszty: -1 661 £	Worykonazol jest kosztowo-efektywną opcją w porównaniu do kaspofunginy w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.
<i>Greene 2007</i>	Stany Zjednoczone/ \$ Społeczna	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą płuc (dobrze odgraniczone nacieki guzkowe z lub bez objawu „halo” (ha-lo- sign)	Worykonazol Amfoterycyna B (AMFB) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni). Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, badanie GCA, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: wyceny świadczeń z roku 2004	<u>Z „halo”:</u> Całkowite koszty na pacjenta: VOR: 40 380 \$ AMFB: 48 985 \$ Δ koszty: -8 605 \$ Efekty (odsetek przeżyć): VOR: 75% CAB: 65% Δ efekty: 10% ICER: VOR terapia dominująca <u>Bez „halo”:</u> Całkowite koszty na pacjenta: VOR: 48 133 \$ AMFB: 45 938 \$ Δ koszty: 2 195 \$ Efekty (odsetek przeżyć): VOR: 66% CAB: 40% Δ efekty: 26% ICER: 8 442 \$	Wśród pacjentów z inwazyjną aspergilozą płuc, Ci ze „halo” mają lepsze przeżycie i niższe koszty w porównaniu z pacjentami bez „halo”. U pacjentów z „halo” odsetek przeżyć jest wyższy i koszty są niższe w grupie VOR w porównaniu do AMFB stosowanych w I linii leczenia.
<i>Dominguez-Gil 2007</i>	Hiszpania/ € Płatnika (szpital)	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą	Worykonazol Kaspofungina Terapię drugiego rzutu	Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Czas trwania	Model farmakoekonomiczny. Źródła danych	Całkowite koszty: VOR: 6 041,93 € Kaspofungina: 7 174,05 €	Worykonazol jest kosztowo-efektywną opcją w porównaniu do

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

			(zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiący różne leki przeciwgrzybicze.	leczenia zakażenia grzybiczego wywołanego przez <i>Aspergillus</i> zgodnie z wartościami z badania <i>Fungcost</i> (średnia długość 20,94 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2006.	Δ koszty: -1 132,12 €	kaspofunginy u pacjentów z inwazyjną aspergilozą z masą ciała <103,42 kg.
<i>Ament 2007</i>	Holandia/ € Płatnika (szpital)	Dorośli biorcy HSCT (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> , przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych) z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą	VOR/L-AMB + L-AMB/VOR +kaspofungina Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiący różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) i dożywotni brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni) oraz cykle Markowa (dożywotni). Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów. Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2005.	Całkowite koszty: VOR/kaspofungina: 6 631 € VOR/D-AMB: 6 957 € VOR/L-AMB: 8 239 € VOR/L-AMB + kaspofungina: 10 141 € L-AMB/VOR: 16 005 € L-AMB/kaspofungina: 16 460 € L-AMB/VOR +kaspofungina: 17 542 € Efekty (przeżycie, lata życia): VOR/kaspofungina: 1,276 VOR/D-AMB: 1,247 VOR/L-AMB: 1,247 VOR/L-AMB + kaspofungina: 1,307 L-AMB/VOR: 1,115 L-AMB/caspofungin: 1,109 L-AMB/VOR +caspofungin: 1,162 ICER (€/LYG): VOR/kaspofungina: VOR/D-AMB: zdominowana VOR/L-AMB: zdominowana VOR/L-AMB + kaspofungina: 111 901 L-AMB/VOR: zdominowana L-AMB/caspofungin: zdominowana L-AMB/VOR +caspofungin: zdominowana	Probabilistyczna analiza korzyści pieniężnych netto wykazała, że worykonazol/ kaspofungina jest strategią, która ma największe prawdopodobieństwo bycia strategią najbardziej opłacalną.
<i>Jansen 2006</i>	Niemcy/ € Społeczna i płatnika (szpital)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą	1. Worykonazol <i>i.v.</i> , następnie worykonazol <i>p.o.</i> (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiący różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) oraz dożywotni brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni) oraz cykle Markowa (dożywotni). Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis</i> (GCA), opinie ekspertów (8 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2005.	Całkowite koszty (12 tygodni): VOR: 25 353 €/22 090 € CAB: 20 092 €/19 637 € Δ koszty: 5 261 €/2 453 € Całkowite koszty (dożywotni): VOR: 30 026 €/26 440 € CAB: 26 596 €/26 058 € Δ koszty: 3 430 €/382 € Efekty (przeżycie całkowite, LW, <i>life-weeks</i> ): VOR: 174,4 CAB: 119,4 Δ efekty (VOR vs CAB) :55	W leczeniu inwazyjnej aspergilozy worykonazol jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z CAB.



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

						ICER (dożywni): 62,34 €/6,94 €	
<i>Garbino 2006</i>	Szwajcaria/ CHF (Swiss francs) Płatnika (szpital)	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą	1. Worykonazol, następnie amfoterycyna B (CAB) 2. Amfoterycyna B (CAB), następnie worykonazol Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny przygotowany w programie <i>Microsoft Excel</i> . Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis (GCA)</i> . Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2004.	Całkowite koszty : VOR: 37 878 CHF AmBd: 49 861 CHF Δ koszty: -11 983 CHF Efekty (odsetek pacjentów, którzy przeżyli): VOR: 70,8% CAB/FLU: 57,9% Δ efekty: 12,9% ICER: VOR terapia dominująca nad CAB	Biorąc pod uwagę, że worykonazol w leczeniu początkowym jest zarówno tańszy oraz ma lepsze wyniki zdrowotne, leczenie worykonazolem jest strategią dominującą dla terapii początkowej w inwazyjnej aspergilozie, pomimo bardzo niskich kosztów nabycia amfoterycyny B.
<i>Wenzel 2005</i>	Stany Zjednoczone/ \$ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą	1. Worykonazol <i>i.v.</i> , następnie worykonazol <i>p.o.</i> (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (AmBd) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni). Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis (GCA)</i> , opinie ekspertów (5 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2002.	Całkowite koszty : VOR: 30 664 \$ AmBd: 34 144 \$ Δ koszty: -3 481 \$ Efekty (prawdopodobieństwo przeżycia): VOR: 0,71 CAB/FLU: 0,58 Δ efekty: 0,13 ICER: VOR jest trapią dominująca	Inkrementalna analiza koszty-efektywność wskazuje na dominację worykonazolu zarówno pod względem kosztów (terapia tańsza) jak i wyników zdrowotnych (lepsze efekty).
<i>Lewis</i>	Stany Zjednoczone/ \$ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą	1. Worykonazol <i>i.v.</i> , następnie worykonazol <i>p.o.</i> (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (AmBd) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny Markowa (12-tygodni). Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis (GCA)</i> . Źródła danych kosztowych: taryf kator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2003.	Całkowite koszty : VOR: 784 405 \$ AmBd: 852 238 \$ Δ koszty: -67 833 \$ Całkowite koszty/pacjenta : VOR: 5 447,26\$ AmBd: 6 407,81\$ Δ koszty: -960,55 \$ VOR jest tańszą terapią	Dane pokazują, jak ważna jest ocena całkowitych kosztów leków, w przypadku, gdy porównujemy koszty schematów leczenia, nie tylko leczenia początkowego. Leczenie początkowe worykonazolem ma kosztową przewagę nad AmBd w całkowitych kosztach leczenia przeciwgrzybiczego przypadających na pacjenta.
<i>Jansen 2005</i>	Holandia/ € Społeczna	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą	1. Worykonazol <i>i.v.</i> , następnie worykonazol <i>p.o.</i> (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB) 3. Itrakonazol (ITR)	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) oraz dożywni brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny (12-tygodni) oraz cykle Markowa (dożywni). Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis (GCA)</i> , opinie ekspertów	Całkowite koszty (12 tygodni): VOR: 26 794 € CAB: 24 509 € ITR: 22 007 € Δ koszty (VOR vs CAB): 2 285 € Całkowite koszty (dożywni):	W leczeniu inwazyjnej aspergilozy worykonazol jest terapią dominującą nad CAB oraz kosztowo- efektywną w porównaniu z ITR.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

			Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.		(3 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2003.	VOR: 32 651 € CAB: 33 616 € ITR: 29 115 € Δ koszty (VOR vs CAB): -965 € Efekty (przeżycie całkowite, LW, <i>life-weeks</i> ): VOR: 174,0 CAB: 116,1 ITR: 150,4 Δ efekty (VOR vs CAB) :57,9 ICER: VOR terapia dominująca nad CAB	
Rotstein 2004	Kanada/ \$ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą.	1. Worykonazol <i>i.v.</i> , następnie worykonazol <i>p.o.</i> (dawka dzienna 400 mg) 2. Amfoterycyna B (CAB) Terapię drugiego rzutu (zmiana terapii, tzw. „switch”) stanowiły różne leki przeciwgrzybicze.	Analiza koszty – efektywność (CEA) 12 tygodni (84 dni) brak dyskontowania (horyzont < 1 roku)	Model decyzyjny. Źródła danych o efektywności: <i>Global Comparative Aspergillosis (GCA)</i> , opinie panelu ekspertów (15 ekspertów). Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny świadczeń z roku 2002.	Całkowite koszty : VOR: 38 319 \$ CAB: 42 495 \$ Δ koszty: 4 176 \$ Efekty (prawdopodobieństwo przeżycia): VOR: 0,708 CAB: 0,579 Δ efekty: 0,129 ICER: VOR terapia dominująca	Worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zwiększa szanse skutecznego leczenia, poprawy przeżycia i może stanowić strategię ograniczenia kosztów w Kanadzie.

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

Tabela 22. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy – kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

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

CAB - *conventional amphotericin B deoxycholate*

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania worykonazolu podawanego doustnie (Voriconazol Polpharma) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### Technika analityczna

Wybraną techniką analityczną była analiza efektywności kosztów, w której dla wskazania inwazyjna aspergiloza jednostką efektu były zyskane lata życia, natomiast dla wskazania kandydemii bez towarzyszącej neutropenii jednostką efektu były zyskane dni życia.

### Porównywane interwencje

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były:

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

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

Dla wskazania leczenie inwazyjnej aspergilozy przyjęto 12 tygodniowy oraz dożywni horyzont czasowy (1-tygodniowe cykle Markowa symulujące dożywni horyzont czasowy), natomiast dla wskazania leczenie kandydemii bez towarzyszącej neutropenii przyjęto 14 tygodniowy horyzont czasowy (98 dni lub czas do zgonu, jeśli nastąpi przed dniem 98).

### Dyskontowanie

Autorzy analizy wnioskodawcy założyli brak dyskontowania analiz dla obydwu wskazań.

### Koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii tj.:

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

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

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

## Model

### Inwazyjna aspergiloza

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy wykonano w oparciu o skonstruowany model decyzyjny z 12 tygodniowym horyzontem czasowym, a następnie 1-tygodniowe cykle Markowa symulujące dożywni horyzont czasowy, przygotowany w programie *TreeAge Pro*. Został on oparty na modelach opisanych w odnalezionych analizach ekonomicznych: *Wenzel 2005*, *Jansen 2005*, *Jansen 2006* oraz wynikach badania *GCA*, z których zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń.

### 12 tygodniowe drzewo decyzyjne

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

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

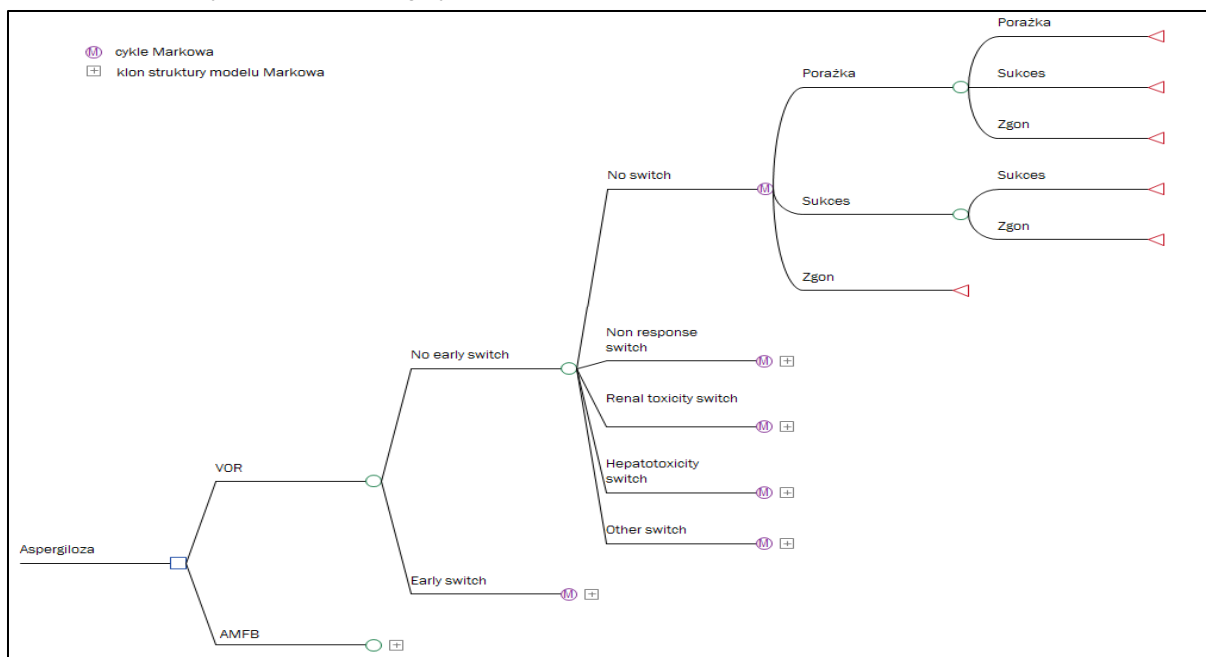
- kontynuacja leczenia bez zmiany terapii („*no switch*”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu braku odpowiedzi na leczenie I rzutu („*non response switch*”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy z powodu wystąpienia toksyczności nerek („*renal toxicity switch*”);
- zmiana na inny lek przeciwgrzybiczy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

### Cykle Markowa w horyzoncie dożywnim

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

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

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze



Rysunek 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego – inwazyjna aspergiloza

Poniżej przedstawiono założenia autorów analizy wnioskodawcy, na których opiera się model dla inwazyjnej aspergilozy:

- "W analizie podstawowej przyjęto 12 tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu GCA) oraz dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy będzie odpowiadał horyzontowi dożywotniemu, ze względu na wysoką śmiertelność obserwowaną w tej grupie pacjentów). Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 1 tygodnia.
- Zastosowano korektę do połowy cyklu, w celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła u nich ciężka toksyczność, mogli doświadczyć tylko jednej zmiany na inne leczenie przeciwgrzybicze. Zmiana leczenia następowała w przeciągu 12 tygodni i leczenie odbywało się w szpitalu (leczenie II rzutu tzw. terapia ratunkowa, założenie potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- Leczenie zakończone sukcesem zdefiniowano, jako całkowite lub częściowe ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych aspergilozy określone w badaniu GCA. Dla cykli Markowa prawdopodobieństwo leczenia zakończonego sukcesem przyjęto, jako stałe w przeciągu tygodnia.
- Pacjentom, u których wystąpił sukces leczenia przypisywano takie samo przeżycie, jakie obserwowano u pacjentów z analogiczną chorobą wyjściową, u których nigdy nie wystąpiła aspergiloza.
- Pełny kurs leczenia początkowego (w tym zużycie zasobów), jaki obserwowano w ciągu 12 tygodni obserwacji w badaniu GCA został przypisany do wszystkich pacjentów, u których nie zmieniono terapii („no-switch”) niezależnie od efektu leczenia uzyskanego w 12 tygodniu (tzn. „sukces”, „porażka”, „zgon”).
- Pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia („porażka”) w 12 tygodniu, bez zmiany terapii („no-switch”), kontynuują leczenie począwszy od 13 tygodnia (cykle Markowa) aż do zgonu lub uzyskania pozytywnego wyniku leczenia („sukces”).
- Pacjenci, u których wystąpiła zmiana leczenia („switch”) zastosowano skrócony przebieg terapii pierwszego rzutu, a następnie pełny kurs terapii drugiego rzutu niezależnie od wyników leczenia po 12 tygodniach.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

- Jedynie pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w 12 tygodniu, którzy zmienili terapię („switch”) kontynuowali leczenie po zmianie począwszy od 13 tygodnia (cykle Markowa) aż do śmierci lub uzyskania pozytywnego wyniku leczenia („sukces”).

Tabela 23. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy (inwazyjna aspergiloza).

Parametry ogólne					
Parametr	VOR	AMFB	Średnia ważona	Źródła danych	
Liczba pacjentów	144	133	-	Herbrecht 2002	
Średni wiek	48,5	50,5	49,46~49		
Liczba mężczyzn (%)	98 (68,1)	89 (66,9)	-		
Waga pacjentów [kg]	70,4	71,0	70,69~71		
Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)					
Parametr	VOR		AMFB		Źródła danych
	n	p	n	p	
Liczba pacjentów	144	-	133	-	Analizy ekonomiczne (m.in. Jansen 2005, Rotstein 2004, Wenzel 2005, Jansen 2006) w oparciu o badanie Herbrecht 2002
„early switch”	4	0,028 (=4/144)	26	0,195 (=26/133)	
„no early switch”	140	0,972 (=140/144)	107	0,805 (=107/133)	
„no switch”	103	0,736 (=103/140)	35	0,327 (=35/107)	
„nonresponse switch”	19	0,136 (=19/140)	20	0,187 (=20/107)	
„renal toxicity switch”	0	0	41	0,383 (=41/107)	
„hepatotoxicity switch”	4	0,029 (=4/140)	3	0,028 (=3/107)	
„other switch”	14	0,100 (=14/140)	8	0,075 (=8/107)	
Czas do wystąpienia zmiany terapii (inwazyjna aspergiloza)					
Parametr	VOR	AMFB	Źródła danych		
Czas do wcześniejszej zmiany terapii z powodu ciężkiej toksyczności	3 dni	3 dni	w oparciu o badanie Herbrecht 2002		
Czas do zmiany terapii z powodu innych przyczyn	26 dni	16 dni			
Tygodniowe prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu					
Parametr	Stan	VOR (CI)	AMFB (CI)	Źródła danych	
„Sukces”	„early switch”	0,056 (0,01; 0,10)	0,040 (0,01; 0,08)	Herbrecht 2002, Jansen 2005, Jansen 2006	
	„no switch”	0,069 (0,03; 0,11)	0,019 (0,01; 0,04)		
	„nonresponse switch”	0,025 (0,01; 0,07)	0,018 (0,00; 0,04)		
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,040 (0,00; 0,08)		
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,056 (0,02; 0,10)	0,040 (0,00; 0,08)		
„other switch”	0,069 (0,03; 0,11)	0,080 (0,04; 0,12)			
„Zgon”	„early switch”	0,025 (0,01; 0,05)	0,039 (0,00; 0,08)		
	„no switch”	0,030 (0,01; 0,05)	0,055 (0,02; 0,10)		
	„nonresponse switch”	0,049 (0,02; 0,09)	0,055 (0,02; 0,10)		
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,038 (0,00; 0,08)		
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,030 (0,01; 0,05)	0,076 (0,04; 0,12)		
„other switch”	0,026 (0,01; 0,05)	0,022 (0,00; 0,04)			
„Porażka” (=kontynuacja leczenia)	„early switch”	0,914 (0,87; 0,99)	0,921 (0,98; 0,96)		
	„no switch”	0,906 (0,87; 0,95)	0,926 (0,89; 0,97)		
	„nonresponse switch”	0,925 (0,89; 0,97)	0,927 (0,89; 0,97)		
	„renal toxicity switch”	0,000 (0,00; 0,00)	0,921 (0,88; 0,96)		
	„hepatotoxicity toxicity switch”	0,914 (0,87; 0,95)	0,884 (0,82; 0,94)		
„other switch”	0,905 (0,87; 0,95)	0,898 (0,83; 0,96)			
Parametry kosztowe – koszty jednostkowe w leczeniu inwazyjnej aspergilozy					
Parametr	Koszty jednostkowe			Źródła danych	
	Persp. NFZ [PLN]	Persp. wspólna [PLN]			
Worykonazol					
VOR i.v.		w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, dane NFZ]	
VOR p.o.				[dane od firmy Zlecającej, dane NFZ]	
Pozostałe leki przeciwgrzybicze					
Amfoterycyna B		w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, dane NFZ]	
Pozostałe leki stosowane w II rzucie		w ramach hospitalizacji	w ramach hospitalizacji	[opinia ekspertów, dane NFZ]	
Koszty hospitalizacji		12 357,10	12 357,10	[opinia ekspertów, Herbrecht 2002, dane NFZ]	
Leczenie ambulatoryjne					
Wizyta ambulatoryjna związana z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta		70,91	70,91	[Herbrecht 2002, dane NFZ]	
Długość stosowania					
Parametr	Worykonazol (i.v. i p.o.)		Amfoterycyna B		



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

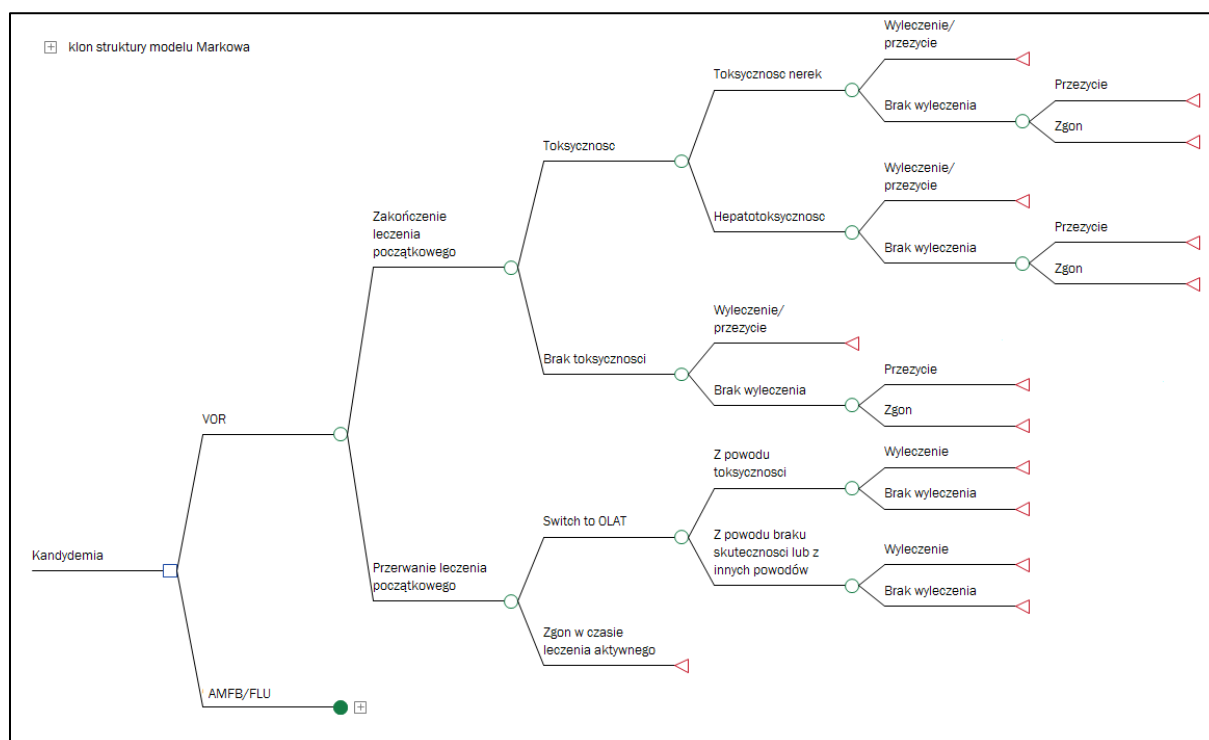
	Liczba dni przyjmowania VOR p.o.	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych
W przypadku braku zmiany terapii („no switch”)	50	1	2	1	3
W przypadku zmiany terapii z powodu toksyczności lub z innych przyczyn	12	2	2	2	3
Wczesna toksyczność („early toxicity”)	-	3	2	3	3

### Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej worykonazolu w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii skonstruowano model decyzyjny z 14 tygodniowym horyzontem czasowym (w takim okresie autorzy badania GCS oceniali śmiertelność u pacjentów z kandydemią). Został on oparty na modelu opisanym w odnalezionej analizie ekonomicznej Rotstein 2008 oraz wynikach badania GCS, z których zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń.

Rozważono następujące ścieżki: zakończenie leczenia początkowego, zmiana leczenia („switch”), toksyczność (tj. nerek, wątroby lub inna), wyleczenie i przeżycie.

Schemat modelu drzewa decyzyjnego przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 2** Struktura modelu farmakoekonomicznego – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

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

- "W analizie podstawowej przyjęto 14 tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu GCS pod kątem śmiertelności).
- Ścieżki w modelu, efekty kliniczne oraz zużyte zasoby opracowano na podstawie danych zebranych w badaniu GCS porównującym skuteczność i bezpieczeństwo worykonazolu (*i.v.* oraz

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

*p.o.*) ze schematem AMFB *i.v.* następnie flukonazol w leczeniu pacjentów ( $\geq 12$  roku życia) z kandydemią.

- Wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie początkowe i zmienili lek na inny przeżyli oraz zostali sukcesywnie wyleczeni.
- Wyleczenie zdefiniowano, jako poprawę objawów klinicznych oraz objawów widocznych w badaniu radiologicznym 12 tygodni po rozpoczęciu terapii (główny punkt końcowy w badaniu klinicznym GCS).
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła u nich toksyczność, mogli doświadczyć tylko jednej zmiany na inne leczenie przeciwgrzybicze. Zmiana leczenia następowała w przeciągu 12 tygodni i leczenie odbywało się w szpitalu (leczenie II rzutu tzw. terapia ratunkowa, założenie potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- U pacjentów, u których wystąpiła zmiana leczenia („*switch*”) zastosowano skrócony przebieg terapii pierwszego rzutu, a następnie pełny kurs terapii drugiego rzutu."

**Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy (kandydemia bez towarzyszącej neutropenii).**

Parametry ogólne							
Parametr	VOR		AMFB/FLU		Średnia ważona	Źródła danych Kul berg 2005	
Liczba pacjentów	248		122		-		
Średni wiek	53,6		53,3		53,5-53		
Liczba mężczyzn (%)	145 (58,5%)		71 (58,2%)		-		
Kalkulacja prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu (toksyczność i brak odpowiedzi)							
Parametr	VOR		AMFB/FLU		Źródła danych		
	n	p	n	p			
Liczba pacjentów	248	-	122	-	Analiza ekonomiczna Rotstein 2008 w oparciu o badanie Kul berg 2005		
Zakończenie leczenia początkowego	145	0,585 (=145/248)	79	0,648 (=79/122)			
Toksyczność	61	0,421 (=61/145)	51	0,646 (=51/79)			
Brak toksyczności	84	0,579 (=84/145)	28	0,354 (=28/79)			
Przerwanie leczenia początkowego (zmiana terapii)	40	0,161 (=40/248)	11	0,090 (=11/122)			
Z powodu toksyczności	16	0,400 (=16/40)	5	0,455 (=5/11)			
Z powodu braku skuteczności lub inny	24	0,600 (=24/40)	6	0,545 (=6/11)			
Zgon w trakcie leczenia aktywnego	63	0,254 (63/248)	32	0,262 (=32/122)			
Czas trwania terapii początkowej							
Parametr	Worykonazol		Amfoterycyna B i flukonazol (AMFB/FLU)				
			AMFB		FLU		
	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>		
Dawkowanie leków	12 mg/kg w dniu 1. następnie 6 mg/kg	400 mg	1 mg/kg co 2-6 h	400 mg	400 mg		
Średni czas trwania terapii początkowej (dni)							
<i>Leczenie początkowe zakończone</i>							
gdy wystąpiła toksyczność	14	7	7	7	7		
brak toksyczności	14	9	7	7	7		
<i>Leczenie początkowe przerwane</i>							
z powodu toksyczności	7	1	3	1	1		
z powodu braku skuteczności lub innych	12	4	5	5	3		
Zgon podczas leczenia aktywnego	8	1	5	4	1		
Prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu leczenia							
Parametr	VOR		AMFB/FLU		Średnia ważona	Źródła danych Kul berg 2005	
Liczba pacjentów	248		122		-		
Liczba pacjentów, u których wystąpił sukces	101		50		-		
Prawdopodobieństwo wyleczenia	0,407		0,410		0,408		
Prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności w trakcie leczenia początkowego							
Parametr	VOR		AMFB/FLU		Średni odsetek wystąpienia toksyczności	P wystąpienia toksyczności	Źródła danych
	n	N	n	N			

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Toksyczność nerek	22	272	28	131	0,1241 (=(22+28)/(272+131))	0,3448	Kulberg 2005
Hepatotoksyczność	63	272	32	131	0,2357 (=(63+32)/(272+131))	0,6552	
<b>Parametry kosztowe – koszty jednostkowe w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii</b>							
Parametr	Koszty jednostkowe						
	Persp. NFZ [PLN]			Persp. wspólna [PLN]		Źródła danych	
Worykonazol							
VOR <i>i.v.</i>	w ramach hospitalizacji		w ramach hospitalizacji		[opinia ekspertów, dane NFZ]		
VOR <i>p.o.</i>					[dane od firmy Zlecającej]		
Pozostałe leki przeciwgrzybicze							
Amfoterycyna B	w ramach hospitalizacji		w ramach hospitalizacji		[opinia ekspertów, dane NFZ]		
Flukonazol <i>i.v.</i>	w ramach hospitalizacji		w ramach hospitalizacji		[opinia ekspertów, dane NFZ]		
Flukonazol <i>p.o.</i>	5,94		11,88		[Obwieszczenie MZ]		
Pozostałe leki stosowane w II rzucie	w ramach hospitalizacji		w ramach hospitalizacji		[opinia ekspertów, dane NFZ]		
Leczenie szpitalne (hospitalizacja)							
Koszty hospitalizacji	753,16		753,16		[opinia ekspertów, dane NFZ, Rex 2003]		
Leczenie ambulatoryjne							
Wizyta ambulatoryjna związana z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta	69,65		69,65		[dane NFZ]		
<b>Parametry kosztowe modelu decyzyjnego w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii</b>							
Parametr (ścieżka w modelu)	Worykonazol ( <i>i.v.</i> i <i>p.o.</i> )			Amfoterycyna B następnie flukonazol			
	Liczba dni przyjmowania VOR <i>p.o.</i>	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dni przyjmowania FLU <i>p.o.</i>	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją	Liczba wizyt ambulatoryjnych	
Leczenie początkowe zakończone							
Gdy wystąpiła toksyczność	7	2	4	7	2	4	
Brak toksyczności	9	2	4	7	2	4	
Leczenie początkowe przerwane							
Z powodu toksyczności	1	3	2	1	3	2	
Z powodu braku skuteczności lub innych	4	3	2	3	3	2	
Zgon							
Zgon podczas leczenia aktywnego	1	1	-	1	1	-	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Inwazyjna aspergiloza:

"Biorąc pod uwagę stan kliniczny chorych leczenie inwazyjnej aspergilozy wymaga bardzo indywidualnej, dobranej do potrzeb pacjenta ścieżki terapeutycznej. W zależności od choroby podstawowej pacjenci są hospitalizowani na różnych oddziałach szpitalnych. Dlatego też bardzo trudno jest skalkulować koszty hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Biorąc pod uwagę powyższe konieczne było zastosowanie pewnych założeń, na podstawie, których możliwe było skalkulowanie kosztów hospitalizacji. W rzeczywistości koszt hospitalizacji będzie uzależniony od choroby podstawowej pacjenta.

Zgodnie z ChPL dla produktu Voriconazol Polpharma jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat: Do badania GCA włączono pacjentów >12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą. Średnia wieku pacjentów wynosiła 49 lat. Badanie GCA dotyczy populacji pacjentów dorosłych, jednak dolna granica odchylenia standardowego (12 lat), jednoznacznie wskazuje, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie uczestniczyli również pacjenci poniżej 18 roku życia. Nie odnaleziono jednak badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedyne badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki."

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii:

"Analogicznie jak w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy bardzo trudno jest skalkulować koszty hospitalizacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Często przebywają na

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

oddziałach intensywnej terapii, gdzie koszty związane z pobytem oblicza się na podstawie skali TISS. Biorąc pod uwagę powyższe konieczne było zastosowanie pewnych założeń, na podstawie, których możliwe było skalkulowanie kosztów hospitalizacji. Należy jednak podkreślić, że koszty hospitalizacji zbadano w ramach analizy wrażliwości i nie miały one wpływu na wynik końcowy analizy tj. współczynnik ICER. Jednakże koszt całkowity porównywanych grup terapeutycznych w rzeczywistości może być wyższy.

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

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Cele analizy nie zawiera wszystkich elementów PICO
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Nie przedstawiono wyników dla dwóch z czterech wnioskowanych wskazań.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Patrz opis pod tabelą
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	Dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii nie wykazano przewagi istotnej statystycznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK/NIE	Dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii nie przeprowadzono modelowania w dożywnym horyzoncie czasu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	NIE	Patrz opis pod tabelą
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	NIE	Patrz opis pod tabelą
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	NIE	Patrz opis pod tabelą

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedstawiony przez autorów analizy ekonomicznej model został skonstruowany w programie *TreeAge Pro*.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami (w zakresie, w jakim jest to możliwe, w zależności od dostępności źródeł).

W wyniku walidacji stwierdzono kilka błędów w modelu m.in. przyjęcie wskaźnika dyskontowania dla efektów przy liczeniu kosztów (patrz opis poniżej).

Opis analizy był bardzo ubogi, utrudniający a czasami wręcz uniemożliwiający pełną weryfikację, nie wszystkie założenia zostały opisane i nie dla wszystkich założeń przedstawiono uzasadnienie jego przyjęcia.

Zgodnie § 5 ust 2 pkt 3 możliwe jest przedstawienie "oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2". Nie ma natomiast możliwości przedstawienia kosztu uzyskania dodatkowego dnia życia i takie przedstawienie wyników przez autorów analizy wnioskodawcy należy uznać za nadużycie w celu niewykazania braku opłacalności kosztowej dla wnioskowanej interwencji stosowanej w jednym ze wskazań.

Wnioskodawca założył w wariantcie podstawowym, iż lek będzie finansowany w ramach apteki otwartej natomiast wariant z finansowaniem w ramach chemioterapii został przedstawiony w ramach analizy wrażliwości. W uzupełnieniach do analiz wnioskodawca przedstawił również z finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach chemioterapii jako dodatkową analizę podstawową.

##### Użyteczność

Zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 analiza podstawowa musi zawierać "oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią", natomiast zgodnie § 5 ust 2 pkt 3 możliwe jest przedstawienie "oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2". Oznacza to, że analiza podstawowa może zostać oparta na wynikach

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

zdrowotnych przedstawionych w postaci zyskanych lat życia tylko i wyłącznie wtedy gdy nie jest możliwe przedstawienie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Aby sprawdzić czy nie jest możliwe przedstawienie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość należy przeprowadzić przegląd użyteczności stanów zdrowia. Tymczasem autorzy analizy wnioskodawcy bez sprawdzenie o możliwości przedstawienia zyskanych lat życia skorygowanych o jakość przyjęli technikę analityczną w postaci analizy efektywności kosztów. Prawidłowe postępowanie powinno polegać na tym, iż najpierw zakładam, że istnieją dowody pozwalające na przedstawienie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość i poszukuję tych dowodów a następnie w przypadku nieodnalezienia takich dowodów przedstawiam zyskane lata życia. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy najpierw wybrali technikę analityczną więc wyciągnęli wniosek, iż nie ma potrzeby przeprowadzania przeglądu systematycznego użyteczności.

W uzupełnieniach do analiz wnioskodawcy padło stwierdzenie "Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej CEA Registry i nie odnaleziono wartości użyteczności dla pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii." Przeszukanie jednej bazy nie wystarcza do tego aby stwierdzić, iż nie istnieją dowody pozwalające oszacować zyskane lata życia skorygowane o jakość. Przeszukanie jednej bazy nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego.

Autorzy analizy wnioskodawcy stwierdzili, iż "Zysk/strata QALY miałyby wpływ jedynie na chorobę podstawową, a nie na wybór środka przeciwgrzybiczego." Przyjęcie założenia, że pacjenci z chorobą podstawową mają użyteczność 1 jest w ocenie Agencji błędne. Należało rozważyć przyjęcie w modelu obniżonej użyteczności dla pacjentów w obu ramionach analizy co również miałyby wpływ na wyniki końcowe.

#### Dyskontowanie

Należy podkreślić, iż we wskazaniu leczenie inwazyjnej aspergilozy przeprowadzono analizę również w dożywotnim horyzoncie czasowym dlatego przyjęcie braku dyskontowania w tej analizie należy uznać za błędne. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy przetestowali ten parametr w ramach analizy wrażliwości i tylko dla jednego wariantu wartości stóp dyskontowych.

Dodatkowo należy podkreślić, iż w modelu przedstawionego przez autorów analizy ekonomicznej został źle zaimplementowany wskaźnik dyskontowania. Dla wszystkich kosztów została przypisana stopa dyskontowa dla efektów przez co nie jest możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej uwzględniającej inną wartość dyskontowania dla kosztów i efektów.

#### Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji w ocenie Agencji został źle obliczony i niedoszacowany. Szczegóły zawarto w komentarzu do analizy wpływu na budżet. Parametr ten jest kluczowy dla analizy ekonomicznej i jego błędne obliczenie powoduje duże zmiany wyniku.

Wątpliwości dodatkowo budzi fakt, iż w modelu Markowa wnioskodawca nalicza koszty hospitalizacji co 3 cykl. Nie przedstawiono uzasadnienia takiego założenia. Równie dobrze można było dodawać odpowiednio pomniejszone koszty hospitalizacji w każdym cyklu. Takie działanie mogłoby mieć niewielki wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że koszty hospitalizacji skalkulowane są w oparciu o wycenę grup JGP dla leczenia chorób podstawowych np. „Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych”. Koszty takich świadczeń wyceniane są bardzo wysoko a co za tym idzie średni koszt hospitalizacji również jest wysoki. W modelu Markowa gdzie koszt hospitalizacji „przeciągany” jest do momentu śmierci pacjenta lub do momentu końca horyzontu czasowego analizy, przyjęcie średniego kosztu opartego na wycenie JGP wydaje się być nieprawidłowy. Prowadziłoby to do tego, że leczenie pacjenta, który np. już dawno jest po przeszczepie, cały czas byłoby finansowane jako część tego świadczenia tzn. mało prawdopodobne jest aby pacjent po przeszczepie za kilka również przechodził przeszczep. Zdecydowanie lepszym podejściem, choć niepozbawionym ograniczeń, byłoby liczenie



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

kosztu hospitalizacji w dalszych cyklach na podstawie wartości punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą.

#### Horyzont czasowy

Przyjęcie dożywnego a dokładniej 10 letniego horyzontu analizy może budzić pewne wątpliwości gdyż po ukończeniu tego okresu nie wszyscy pacjenci zmarli. Należałoby wydłużyć horyzont czasowy tak aby możliwa była ocena wszystkich różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów lub skrócić horyzont do okresu obserwacji badania. Należy mieć na uwadze, iż okres badania wynosił 12 tygodni i ekstrapolacja wyników do 10 lat lub dłużej niesie za sobą dużą niepewność.

### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

#### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych w przypadku finansowania wnioskowanego leku w ramach apteki otwartej jak również w ramach katalogu chemioterapii natomiast ze względu na niewielkie różnice w wynikach opisy pod tabelami dotyczą tylko finansowania w ramach apteki.

#### Inwazyjna aspergiloza

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania worykonazolu (*i.v., p.o.*) z amfoterycyny B w 12-tygodniowym oraz dożywnym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 36 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	worykonazol ( <i>i.v., p.o.</i> )	amfoterycyna B
Horyzont 12 tygodni - zyskane lata życia [LYG]	0,43	0,41
Horyzont dożywni - zyskane lata życia [LYG]	3,14	2,20

Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania worykonazolu (*i.v., p.o.*) z amfoterycyny B w 12-tygodniowym oraz dożywnym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 37 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	worykonazol ( <i>i.v., p.o.</i> )	amfoterycyna B
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]		0,00
Koszty hospitalizacji [PLN]		23 878,01
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]		212,73
Koszty po 12 tygodniach [PLN]		51 000,34
<b>Łącznie (12 tygodni) [PLN]</b>	<b>25 379,48 / 25 177,13*</b>	<b>24 090,74</b>
<b>Łącznie (dożywnie) [PLN]</b>	<b>67 654,97 / 67 452,62*</b>	<b>75 091,08</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]		0,00
Koszty hospitalizacji [PLN]		23 878,01
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]		212,73
Koszty po 12 tygodniach [PLN]		51 000,34
<b>Łącznie (12 tygodni) [PLN]</b>	<b>25 391,91/25 177,13*</b>	<b>24 090,74</b>
<b>Łącznie (dożywnie) [PLN]</b>	<b>67 667,40/ 67 452,62*</b>	<b>75 091,08</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

W 12-tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania VOR uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,43, natomiast w przypadku zastosowania AMFB i uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,41 LYG.

Całkowite koszty leczenia VOR w 12-tygodniowym horyzoncie analizy wynoszą 25 379,48 PLN z perspektywy NFZ oraz 25 391,91 PLN z perspektywy wspólnej natomiast koszty AMFB wynoszą 24 090,74 PLN niezależnie od przyjętej perspektywy.

Całkowite koszty leczenia VOR w dożywotnim horyzoncie analizy wynoszą 67 654,97 PLN z perspektywy NFZ oraz 67 667,40 PLN z perspektywy wspólnej natomiast koszty AMFB wynoszą 75 091,08 PLN niezależnie od przyjętej perspektywy.

**Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 12 tygodniowego horyzontu [na podst. Tab. 40 AE wnioskodawcy].**

Parametr	vs amfoterycyna B
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LYG: 0,01513</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [PLN]	1 288,74 / 1 086,39*
<b>ICER [PLN/LYG]</b>	<b>85 177,79 / 71 803,95*</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [PLN]	1 301,17 / 1 086,39*
<b>ICER [PLN/LYG]</b>	<b>85 999,34 / 71 803,95*</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu AMFB worykonazolem wynosi odpowiednio 85 177,79 PLN/ 85 999,34 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej, a zatem worykonazol jest strategią efektywną kosztowo.

**Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla dożywotniego horyzontu [na podst. Tab. 41 AE wnioskodawcy].**

Parametr	vs amfoterycyna B
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LYG: 0,94</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	-7 436,11 / -7 638,46*
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>VOR terapia dominująca</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	-7 423,68 / -7 638,46*
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>VOR terapia dominująca</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w dożywotnim horyzoncie czasowym pokazują, że worykonazol, jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z amfoterycyną B, a zatem worykonazol jest strategią dominującą nad AMFB.

### **Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii**

**Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania worykonazolu (i.v., p.o.) z amfoterycyną B/flukonazolem w 14-tygodniowym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 38 AE wnioskodawcy].**

<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>worykonazol (i.v., p.o.)</b>	<b>amfoterycyna B</b>
Zyskane dni życia [LDG]	75,45	73,16
Zyskane lata życia [LYG]	0,21	0,20

**Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania worykonazolu (i.v., p.o.) z amfoterycyną B/flukonazolem w 14-tygodniowym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 39 AE wnioskodawcy].**

<b>Kategoria kosztów</b>	<b>worykonazol (i.v., p.o.)</b>	<b>amfoterycyna B</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]		0,00
Koszty flukonazolu p.o.		30,70
Koszty hospitalizacji [PLN]		1 632,52
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]		216,62
<b>Łącznie [PLN]</b>	<b>3 199,61 / 3 175,04*</b>	<b>1 879,85</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]		0,00
Koszty flukonazolu p.o.		61,41
Koszty hospitalizacji [PLN]		1 632,52
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]		216,62
<b>Łącznie [PLN]</b>	<b>3 201,45 / 3 175,04*</b>	<b>1 910,55</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

W 14-tygodniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta w przypadku zastosowania VOR uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 75,45 zyskanych dni życia, natomiast w przypadku zastosowania AMFB/FLU uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 73,16 zyskanych dni życia.

Całkowite koszty leczenia VOR wynoszą 3 199,61 PLN z perspektywy NFZ oraz 3 201,45 PLN z perspektywy wspólnej, natomiast koszty leczenia AMFB/FLU wynoszą 1 879,85 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 910,55 PLN z perspektywy wspólnej,

**Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 14-tygodniowego horyzontu.**

<b>Parametr</b>	<b>vs amfoterycyna B/flukonazol</b>
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LDG: 2,29</b>
	<b>LYG: 0,01</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	1 319,76 / 1 295,19*
<b>ICER [zł/LDG]</b>	<b>576,31 / 565,59*</b>
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>210 795,63 / 206 870,92*</b>

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	1 290,90 / 1 264,49*
ICER [zł/LDG]	563,71 / 552,18*
ICER [zł/LYG]	206 185,16 / 201 966,91*

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowych dni życia (LDG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 576,31 PLN z perspektywy NFZ oraz 563,71 PLN z perspektywy wspólnej.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 210 795,63 PLN z perspektywy NFZ oraz 206 185,16 PLN z perspektywy wspólnej.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Voriconazol Polpharma została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wartość progowa ceny zbytu netto.

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena zbytu netto opakowania Voriconazol Polpharma, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. przy której ICER = 119 577 PLN	Inwazyjna aspergiloza w 12-tygodniowym horyzoncie	
	2 141,34 PLN	2 138,56 PLN.
	Inwazyjna aspergiloza dożywotnim horyzoncie	
	28 805,78 PLN	28 803,00 PLN.
	Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w 14-tygodniowym horyzoncie	
	414 677,76 PLN	414 721,54 PLN.

Należy mieć na uwadze, iż cena progowa przedstawiona przez wnioskodawcę dla wskazania kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii została oszacowana przy założeniu że koszt uzyskania dodatkowego dnia życia kosztuje 119 577 zł. Takie założenie jest niezgodne z zapisami art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji, który odnosi się do „wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia”.

W związku z powyższym w Agencji wykonano obliczenia własne, których wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena zbytu netto opakowania Voriconazol Polpharma, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. przy której ICER = 119 577 PLN	Kandydemia, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w 14-tygodniowym horyzoncie	
	Ok. 1 134 PLN	Ok. 1 177 PLN.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Odniesienie do art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji

Dla wskazania inwazyjna aspergiloza zapisy art. 13 nie zachodzą gdyż brak jest refundowanego komparatora w danym wskazaniu.

Dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii biorąc pod uwagę, iż komparatorem w analizie jest AMFB/FLU oraz biorąc pod uwagę, iż flukonazol jest refundowany w danym wskazaniu oraz nie wykazano przewagi skuteczności VOR nad AMFB/FLU w randomizowanym badaniu klinicznym, obliczono cenę przy której koszt stosowania VOR jest równa kosztowi stosowania AMFB/FLU. W tym celu wykorzystano model wnioskodawcy dlatego biorąc pod uwagę niską jakość tego modelu wyniki należy traktować z wielką ostrożnością. Należy również mieć na uwadze, iż model wnioskodawcy bierze pod uwagę różnicę w porównywanych technologiach co może mieć wpływ na koszty całkowite porównywanych technologii.

Z perspektywy NFZ cena zbytu netto Voriconazol Polpharma, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. przy której koszt stosowania VOR jest równy kosztowi stosowania AMFB/FLU wynosi ok. 18,70 PLN.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabelach poniżej zamieszczono zestawienie parametrów zmienianych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości jak również wyniki tychże analiz.

W analizach wnioskodawcy zostały przedstawione również analiza probabilistyczna i analiza scenariuszy skrajnych jednak ze względu na obszerność tego rozdziału ograniczono się jedynie do wyników analizy jednokierunkowej.

#### Inwazyjna aspergiloza

Tabela 34 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – inwazyjna aspergiloza

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



we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

	<b>odwołania.</b>		<i>Jansen 2005.</i>
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie <i>Jansen 2005</i>	0,0040	0,0039	Prawdopodobieństwo zgonu skalkulowano w oparciu o średnią ważoną śmiertelność u pacjentów z chorobą podstawową. Na podstawie przeżycia 5-letniego (mediana przeżycia wynosi 3,5 roku) wynoszące 35% skalkulowano tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 0,040, przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie./ W oparciu o prawdopodobieństwo podane w analizie <i>Jansen 2005.</i>
Dyskontowanie	brak (zastosowane leczenie przeciwgrzybicze poniżej 1 roku)	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych i Wytycznych AOTMiT
Horyzont czasowy analizy	12 tygodni, dożywotni	1 rok, 2 lata	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych i Wytycznymi AOTMiT / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywotnim horyzoncie czasowym – inwazyjna aspergiloza [na podst. Tab. 47 AE wnioskodawcy].

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LYG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Zmiana %	Cena progowa
	VOR	AMFB	VOR	AMFB					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	67 654,97	75 091,08	3,14	2,20	-7 436,11	0,94	VOR terapia dominująca	-	28 805,78
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	67 452,62	75 091,08	3,14	2,20	-7 638,46	0,94	VOR terapia dominująca	-2,72%	29 163,97
Minimalny koszt hospitalizacji (grupa JGP D28)	27 868,17	24 160,03	3,14	2,20	3 708,14	0,94	3 958,05	149,87%	32 674,64
Maksymalny koszt hospitalizacji (grupa JGP S23)	1 167 295,46	1 482 739,89	3,14	2,20	-315 444,43	0,94	VOR terapia dominująca	-4142,06%	97 855,18
Jednakowa liczba wizyt ambulatoryjnych	67 654,97	75 020,17	3,14	2,20	-7 365,20	0,94	VOR terapia dominująca	0,95%	28 789,89
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	67 626,60	75 048,53	3,14	2,20	-7 421,93	0,94	VOR terapia dominująca	0,19%	28 802,60
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	67 683,33	75 133,62	3,14	2,20	-7 450,29	0,94	VOR terapia dominująca	-0,19%	28 808,96
Koszty w cyklach Markowa	46 638,52	49 737,24	3,14	2,20	-3 098,72	0,94	VOR terapia dominująca	58,33%	27 833,42
Krótszy pobyt w szpitalu dla pacjentów, u których wystąpiła wczesna toksyczność	67 311,71	72 675,40	3,14	2,20	-5 363,69	0,94	VOR terapia dominująca	27,87%	28 341,19
Minimalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	134 744,54	839 342,23	3,57	5,39	-704 597,69	-1,82	386 999,12	-9375,35%	111 175,34
Maksymalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	49 633,86	49 632,86	3,07	2,12	1,00	0,95	1,05	100,01%	27 509,07
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy <i>Jansen 2005</i> <b>[Błąd!]</b>	67 654,97	75 091,08	3,20	2,24	-7 436,11	0,96	VOR terapia dominująca	0,00%	29 407,92

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

<b>Nie można odnaleźć źródła odwołania.]</b>									
Dyskontowanie	67 642,93	75 059,04	2,85	2,01	-7 416,11	0,83	VOR terapia dominująca	0,27%	26 040,29
Horyzont czasowy analizy 1 rok	67 363,72	74 331,70	0,91	0,76	-6 967,98	0,15	VOR terapia dominująca	6,30%	7 582,71
Horyzont czasowy analizy 2 lata	67 651,45	75 077,48	1,41	1,08	-7 426,03	0,32	VOR terapia dominująca	0,14%	12 364,10
<b>Perspektywa wspólna</b>									
Stan podstawowy	67 667,40	75 091,08	3,14	2,20	-7 423,68	0,94	VOR terapia dominująca	-	28 803,00
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	67 452,62	75 091,08	3,14	2,20	-7 638,46	0,94	VOR terapia dominująca	-2,89%	29 163,97
Minimalny koszt hospitalizacji (grupa JGP D28)	27 880,60	24 160,03	3,14	2,20	3 720,57	0,94	3 971,32	150,12%	32 671,92
Maksymalny koszt hospitalizacji (grupa JGP S23)	1 167 307,89	1 482 739,89	3,14	2,20	-315 432,00	0,94	VOR terapia dominująca	-4149,00%	97 852,39
Jednakowa liczba wizyt ambulatoryjnych	67 667,40	75 020,17	3,14	2,20	-7 352,77	0,94	VOR terapia dominująca	0,96%	28 787,10
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	67 639,03	75 048,53	3,14	2,20	-7 409,50	0,94	VOR terapia dominująca	0,19%	28 799,82
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	67 695,76	75 133,62	3,14	2,20	-7 437,86	0,94	VOR terapia dominująca	-0,19%	28 806,17
Koszty w cyklach Markowa	46 650,95	49 737,24	3,14	2,20	-3 086,29	0,94	VOR terapia dominująca	58,43%	27 830,64
Krótszy pobyt w szpitalu dla pacjentów, u których wystąpiła wczesna toksyczność	67 324,14	72 675,40	3,14	2,20	-5 351,26	0,94	VOR terapia dominująca	27,92%	28 338,40
Minimalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	134 756,97	839 342,23	3,57	5,39	-704 585,26	-1,82	386 992,29	-9391,05%	111 172,55
Maksymalne prawdopodobieństwa zdarzeń dla cykli Markowa	49 646,29	49 632,86	3,07	2,12	13,43	0,95	14,13	100,18%	27 506,29
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy <i>Jansen 2005</i> [ <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]</b>	67 667,40	75 091,08	3,20	2,24	-7 423,68	0,96	VOR terapia dominująca	0,00%	29 405,14
Dyskontowanie	67 655,36	75 059,04	2,85	2,01	-7 403,68	0,83	VOR terapia dominująca	0,27%	26 037,50
Horyzont czasowy analizy 1 rok	67 376,15	74 331,70	0,91	0,76	-6 955,55	0,15	VOR terapia dominująca	6,31%	7 579,92
Horyzont czasowy analizy 2 lata	67 663,89	75 077,48	1,41	1,08	-7 413,59	0,32	VOR terapia dominująca	0,14%	12 361,31

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia VOR pozostaje strategią dominującą tzn. tańszą i bardziej skuteczną w porównaniu z terapią AMFB z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

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

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Tabela 36 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Finansowanie vorikonazolu p.o.			Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/ Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory)
Maksymalny koszt flukonazolu z perspektywy pacjenta	perspektywa NFZ – 5,94 PLN/400 mg perspektywa wspólna – 11,88 PLN/400 mg	perspektywa NFZ - 6,64 PLN/400 mg perspektywa wspólna – 13,29 PLN/400 mg	Minimalny koszt za DDD flukonazolu zawierającego tabletki lub kapsułki w dawce 200 mg z perspektywy pacjenta (w leczeniu kandydemii pacjenci przyjmują dawkę dzienną w wysokości 400 mg)./ Biorąc pod uwagę fakt, iż wybór preparatów do terapii zawierających flukonazol w dawce 200 mg zależy głównie od lekarza prowadzącego zbadano jaki wpływ na wyniki ma koszt preparatu najdroższego z perspektywy pacjenta.
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP S60)	753,16	2 080 (40 pkt x 52 PLN)	Koszt hospitalizacji skalkulowany z wykorzystaniem charakterystyki pacjentów pod kątem choroby podstawowej z odnalezionego badania <i>Rex 2003</i> (brak wymienionych chorób podstawowych w badaniu <i>GCS</i> )./ Koszt hospitalizacji na podstawie grupy JGP S60 Choroby zakaźne nie wirusowe na podstawie opinii ekspertów medycznych (prawdopodobna grupa, do której można przyporządkować leczenie kandydemii bez towarzyszącej neutropenii)
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przerywającego terapię	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją - 3	Liczba świadczeń związanych z hospitalizacją - 4	Na podstawie liczby dni pobytu finansowanych grupą tj. 28 dni oraz długości hospitalizacji opracowanej na podstawie analizy <i>Rotstein 2008</i> oraz opinii ekspertów medycznych obliczono liczbę świadczeń./ Założenie własne w celu zbadania wpływu parametru na wyn ki.
Koszt wizyty ambulatoryjnej	69,65 PLN	±20% (55,72 PLN; 83,58 PLN)	Wykorzystując charakterystykę pacjentów pod kątem choroby podstawowej przedstawioną w załącznikach skalkulowano średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej./ Deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności	VOR: 0,421 AMFB/FLU: 0,646	VOR: 0,313 AMFB/FLU: 0,458 (szczegóły <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> )	Ponieważ w publikacji <i>Kullberg 2005</i> (badanie <i>GCS</i> ) nie zamieszczono szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów, u których przerwano terapię i nastąpiła zmiana leczenia („switch”) wartości te zaczerpnięto z odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Rotstein 2008</i> , w której takie informacje zostały podane (prawdopodobnie autorzy analizy mieli dostęp do protokołów z badania <i>GCS</i> ). / Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion w modelu dla pacjentów, u których zakończono leczenie początkowe w oparciu o dane przedstawione w badaniu <i>GCS</i> dla toksyczności

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Horyzont czasowy analizy	14 tygodni	6 tygodni	nerek oraz hepatotoksyczności (w celu zbadania wpływu parametru na wyn ki). Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych i Wytycznymi AOTMiT./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyn ki.
--------------------------	------------	-----------	--

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową – kandydemia bez towarzyszącej neutropenii [na podst. Tab. 48 AE wnioskodawcy].

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [LDG]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LDG]	ICER [PLN/LDG]	Zmiana %	Cena progowa
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	3 199,61	1 879,85	75,45	73,16	1 319,76	2,29	576,31	-	414 677,76
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	3 175,04	1 879,85	75,45	73,16	1 295,19	2,29	565,59	-1,86%	419 873,96
Maksymalny koszt flukonazolu z perspektywy pacjenta	3 199,61	1 883,47	75,45	73,16	1 316,14	2,29	574,73	-0,27%	414 683,25
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP S60)	6 124,38	4 755,86	75,45	73,16	1 368,52	2,29	597,61	3,69%	414 627,81
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przerywającego terapię	3 432,95	2 075,68	75,45	73,16	1 357,27	2,29	592,69	2,84%	414 620,87
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	3 158,40	1 836,52	75,45	73,16	1 321,88	2,29	577,24	0,16%	414 691,14
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	3 240,82	1 923,17	75,45	73,16	1 317,65	2,29	575,39	-0,16%	414 680,97
Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion	3 228,98	1 879,85	75,45	73,16	1 349,13	2,29	589,14	2,23%	405 739,51
Horyzont czasowy analizy 6 tygodni	2 382,16	1 042,90	32,34	31,36	1 339,26	0,98	1 366,59	137,13%	177 709,96
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	3 201,45	1 910,55	75,45	73,16	1 290,90	2,29	563,71	-	414 721,54
Worykonazol p.o. finansowany w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	3 175,04	1 910,55	75,45	73,16	1 264,49	2,29	552,18	-2,05%	419 921,11
Maksymalny koszt flukonazolu z perspektywy pacjenta	3 201,45	1 917,84	75,45	73,16	1 283,61	2,29	560,53	-0,56%	414 732,59
Koszty hospitalizacji pacjenta (grupa JGP S60)	6 126,21	4 786,56	75,45	73,16	1 339,65	2,29	585,00	3,78%	414 671,59
Dodatkowy pobyt w szpitalu pacjenta przerywającego terapię	3 434,79	2 106,38	75,45	73,16	1 328,41	2,29	580,09	2,91%	414 664,65
Minimalny koszt wizyty ambulatoryjnej	3 160,24	1 867,23	75,45	73,16	1 293,01	2,29	564,63	0,16%	414 734,91
Maksymalny koszt wizyty ambulatoryjnej	3 242,66	1 953,88	75,45	73,16	1 288,78	2,29	562,79	-0,16%	414 724,74
Prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności dla porównywanych ramion	3 230,86	1 910,55	75,45	73,16	1 320,31	2,29	576,55	2,28%	405 782,28
Horyzont czasowy analizy 6 tygodni	2 384,00	1 073,61	32,34	31,36	1 310,39	0,98	1 337,13	137,20%	177 753,73

we wskazaniach: wybrane zakażenia grzybicze

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia VOR pozostaje droższa i bardziej skuteczna w porównaniu z terapią AMFB/FLU z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

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

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

##### Inwazyjna aspergiloza

Wykonano obliczenia własne w ramach których założono, iż koszt hospitalizacji uwzględniony w modelu będzie się równał kosztowi tygodnia leczenia w ramach osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą. Wartość punktową przyjęto na 15 natomiast wartość jednego punktu na 52 zł co daje nam tygodniowy koszt w wysokości 5460 zł.

**Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 12 tygodniowego horyzontu [na podst. Tab. 40 AE wnioskodawcy].**

Parametr	vs amfoterycyna B
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LYG: 0,01513</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [PLN]	5 563,78 / 5 361,43*
<b>ICER [PLN/LYG]</b>	<b>367 731,07 / 354 357,08*</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [PLN]	5576,21 / 5361,43*
<b>ICER [PLN/LYG]</b>	<b>368 552,69 / 354357,08*</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu AMFB worykonazolem wynosi odpowiednio 367 731,07 PLN/ 368 552,69 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej.

**Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla dożywotniego horyzontu [na podst. Tab. 41 AE wnioskodawcy].**

Parametr	vs amfoterycyna B
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LYG: 0,94</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	1708,69 / 1708,69*
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>1823,86 / 1823,86</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	1721,12 / 1506,34
<b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>1837,13/1607,87*</b>

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w dożywotnim horyzoncie czasowym wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu AMFB worykonazolem wynosi odpowiednio 1 823,86 PLN/ 1 837,13 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej.



Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

**Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 14-tygodniowego horyzontu.**

Parametr	vs amfoterycyna B/flukonazol
Różnica wyników zdrowotnych	LDG: 2,29
	LYG: 0,01
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	1425,85 / 1401,28*
ICER [zł/LYG]	227 740,58 / 223 815,87*
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	1396,98 / 1 370,57*
ICER [zł/LYG]	223 130,20 / 218 911,86*

\* w przypadku finansowania worykonazolu p.o. w ramach chemioterapii

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 227 740,58 PLN z perspektywy NFZ oraz 223 130,20 PLN z perspektywy wspólnej.

Należy mieć na uwadze, iż przyjęte założenie do obliczeń własnych jest pewnym uproszczeniem i może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki.

Biorąc również pod uwagę, iż model wnioskodawcy zawiera dużo niejasności i niewielkich błędów należy z dużą ostrożnością podchodzić do wyciągania wniosków na jego podstawie

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania worykonazolu podawanego doustnie (Voriconazol Polpharma) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przeprowadzono analizę efektywności kosztów gdzie jednostką efektu były zyskane lata życia. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Horyzont czasowy analizy zależał od wskazania, w którym wnioskowana interwencja była oceniana: dla wskazania inwazyjna aspergiloza, w którym porównywano VOR vs AMFB przyjęto 12-tygodniowy oraz dożywni horyzont czasowy natomiast dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii, w którym porównywano VOR vs. AMFB/FLU przyjęto 14-tygodniowy horyzont badania.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu AMFB worykonazolem wynosi odpowiednio 85 177,79 PLN/ 85 999,34 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej, a zatem worykonazol jest strategią efektywną kosztowo.

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w dożywnim horyzoncie czasowym pokazują, że worykonazol, jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z amfoterycyną B, a zatem worykonazol jest strategią dominującą nad AMFB.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego dnia życia (LDG) przy zastąpieniu

---

schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 576,31 PLN z perspektywy NFZ oraz 563,71 PLN z perspektywy wspólnej.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 210 795,63 PLN z perspektywy NFZ oraz 206 185,16 PLN z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej.

Należy mieć na uwadze, iż analiza ekonomiczna wnioskodawcy jak i przedstawiony model charakteryzuje się niską jakością, dlatego należy z wielką ostrożnością podchodzić do prezentowanych wyników oraz wniosków.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o wprowadzeniu na Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (voriconazolium) stosowanego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

#### Uwaga Analityków Agencji

Cel autorów BIA wnioskodawcy obejmuje ocenę wpływu wydania decyzji o refundacji produktu Voriconazol Polpharma w zakresie dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań rejestracyjnych, tj. inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Podobnie jak w pozostałych częściach analizy zrezygnowano z uwzględnienia w wynikach analizy danych dotyczących pozostałych wskazań umieszczonych we wniosku refundacyjnym: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Autorzy BIA wnioskodawcy przedstawiają oszacowania dotyczące wymienionych subpopulacji i zakładają jednocześnie, że ich leczenie będzie opierało się na innych substancjach niż vorikonazol. Oznacza to więc, że zgodnie z analizą kliniczną przyjęto brak skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu ww. wskazań sugerując, że nie będzie ona stosowana wśród całości populacji docelowej określonej wnioskiem.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

##### Inwazyjna aspergiloza

Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili oszacowania populacji docelowej zgodnie z następującym schematem postępowania:

- „Kalkulacja populacji polskiej powyżej 2 roku życia na podstawie danych GUS na lata 2015-2017;
- 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 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).”

##### Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili oszacowania populacji docelowej zgodnie z następującym schematem postępowania:

- „Kalkulacja populacji polskiej powyżej 2 roku życia na podstawie danych GUS na lata 2015-2017.

- 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).”

Liczebność populacji docelowej oparto na oszacowaniach, które przeprowadzono z wykorzystaniem zidentyfikowanych źródeł danych epidemiologicznych pochodzących z krajów europejskich, w tym z Polski. Średnią ze wskaźników zapadalności wykorzystano do oszacowania wariantu podstawowego populacji docelowej, natomiast wartości skrajne uwzględniono odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym. Oszacowane liczebności dla każdego ze wskazań z osobna przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41 Wielkość populacji docelowej dla rozpoznań: inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia bez towarzyszącej neutropenii [źródło: Tabela 8 i Tabela 12 BIA wnioskodawcy].**

Rozpoznanie	Wariant	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	wariant minimalny	742	764	785
	średnia	1 223	1 234	1 245
	wariant maksymalny	1 704	1 704	1 704
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	wariant minimalny	806	809	813
	średnia	1 624	1 652	1 669
	wariant maksymalny	2 583	2 580	2 577

W związku z przyjęciem w BIA wnioskodawcy założenia o refundacji wnioskowanego produktu leczniczego zarówno w ramach refundacji aptecznej jak i katalogu chemioterapii, wprowadzono podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych. Podział ten będzie przekładał się na liczebności grup pacjentów, stosujących worykonazol p.o. w ramach każdej z form dostępności. Odsetki chorych dla poszczególnych grup określono na podstawie badań GCA oraz Rex 2003.

**Tabela 42 Podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych [źródło: Tabela 22 BIA wnioskodawcy]**

Parametr	Inwazyjna aspergiloza	Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii
pacjenci nieonkologiczni (w scenariuszu nowym lek wydawany w ramach leków refundowanych)	10,47%	81,28%
pacjenci onkologiczni (w scenariuszu nowym lek wydawany w ramach leków stosowanych w chemioterapii)	89,53%	18,72%

#### Uwagi analityków Agencji

- Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z chorobami podstawowymi występującymi w badaniu klinicznym Herbrecht 2002 (dla rozpoznania: inwazyjna aspergiloza) oraz Kullberg 2005 (dla rozpoznania: kandydemia bez towarzyszącej neutropenii). Pominięto natomiast subpopulacje pacjentów z innymi niż analizowane czynnikami ryzyka występowania zakażeń w postaci aspergilozy oraz kandydemii.

- Z powodu braku dostępności danych dla populacji polskiej, w analizach wnioskodawcy wykorzystano zagraniczne dane epidemiologiczne, co uznano za słuszne podejście. Uwzględniono dane pochodzące z Francji, Norwegii, Finlandii, Irlandii i Hiszpanii, które obejmują lata od 1991 do 2010 roku. Należy jednak podkreślić, że systemy opieki zdrowotnej wraz z uregulowaniami prawnymi dotyczącymi systemów raportowania zakażeń szpitalnych różnią się między krajami odniesienia a Polską. Ponadto większość danych dotyczy lat 90., co negatywnie wpływa na ich wiarygodność z powodu nieaktualności danych. Jak podkreślają autorzy publikacji poświęconej zakażeniom grzybiczym w Polsce, ich liczba wykazuje w ostatnich latach silną tendencję wzrostową (Ciszewski 2014). Powyższe fakty mogą świadczyć o niedoszacowaniu populacji docelowej, w związku z czym wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością.
- W analizie uwzględniono dwa źródła danych, dotyczących odsetka pacjentów bez towarzyszącej neutropenii wśród pacjentów z rozpoznaną kandydemią, tj. średnią wartość z opinii polskich ekspertów klinicznych (97,5%) oraz średnią wartość z europejskich badań epidemiologicznych (91,2%). Do analizy włączono ostatecznie niższy odsetek, tj. średnią z badań epidemiologicznych, bez jednoczesnego podania uzasadnienia dla tego postępowania.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2,5-rocznym horyzoncie czasowym (obejmującym okres od lipca 2015 r. do grudnia 2017 r.).

### Rozpatrywane scenariusze

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – brak refundacji leku Voriconazol Polpharma p.o. ze środków publicznych;
- Scenariusz nowy – lek Voriconazol Polpharma jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz równoległe w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.

### Kluczowe założenia

- Produkt leczniczy Voriconazol Polpharma będzie refundowany w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu – worykonazol.
- Refundacja worykonazolu w formie doustnej będzie miała miejsce jednocześnie w ramach dwóch kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę oraz w ramach leków stosowanych w chemioterapii. W związku z powyższym wprowadzono zasadniczy podział pacjentów przyjmujących worykonazol p.o. na dwie grupy – pacjentów onkologicznych oraz nieonkologicznych.
- W oszacowaniach analizy wpływu na budżet dla wskazania inwazyjna aspergiloza wykorzystano schemat leczenia, przyjęty w badaniu klinicznym Herbrecht 2002, na podstawie którego oceniano efektywność kliniczną worykonazolu względem komparatora (patrz – Analiza Kliniczna, Rozdz. 3.). Na tej podstawie wśród chorych leczonych obydwo substancjami uwzględniono przepływ chorych związany z trzema stanami: brakiem zmiany terapii „no switch”, wczesną zmianą terapii „early switch” oraz zmianą terapii „switch”.
- W oszacowaniach analizy wpływu na budżet dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii wykorzystano schemat leczenia, przyjęty w publikacji Rotstein 2008, oceniającym efektywność kliniczną wnioskowanej interwencji względem komparatorów (Patrz – Analiza Ekonomiczna, Rozdz. 4.). Na tej podstawie wśród chorych leczonych wg obydwu schematów uwzględniono przepływ chorych związany z trzema stanami: brak zmiany terapii „no switch”, zmiana terapii „switch” oraz zgon.

- Na podstawie opinii eksperckich przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem inwazyjna aspergiloza terapię worykonazolem rozpocznie 90% pacjentów, natomiast wśród pacjentów z rozpoznaniem kandydemia bez towarzyszącej neutropenii – 10% chorych.
- Wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię worykonazolem poddawani są leczeniu w formie dożylniej, po czym następuje zmiana terapii na postać doustną u 80% pacjentów ze wskazaniem inwazyjna aspergiloza oraz u 100% pacjentów ze wskazaniem kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.
- Liczba świadczeń w postaci hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych przypadająca na pacjenta w każdym z wnioskowanych wskazań zależy od przebiegu leczenia, tj. konieczności zmiany terapii. W obydwu analizowanych wskazaniach liczba udzielonych świadczeń została określona na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Odsetki pacjentów, którzy znajdują się w poszczególnych stanach oszacowano na podstawie badań Herbrecht 2002 (dla populacji pacjentów z aspergilozą) i Rotstein 2008 (dla populacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii).

**Tabela 43 Zestawienie zużytych zasobów dla rozpoznania inwazyjna aspergiloza i kandydemia bez towarzyszącej neutropenii – sc. istniejący i nowy [źródło: Rozdz. 6.6.3. BIA wnioskodawcy]**

terapia	Stan	Liczba hospitalizacji	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Wydanie VOR. p.o. w ramach chemioterapii
inwazyjna aspergiloza				
worykonazol	brak zmiany terapii „no switch”	1	2	-
	brak zmiany terapii „no switch” VOR p.o.	1	2	1
	wczesna zmiana terapii „early switch”	3	2	-
	zmiana terapii „switch”	2	2	-
amfoterycyna B	brak zmiany terapii „no switch”	1	3	-
	brak zmiany terapii „no switch” VOR p.o.	0	0	-
	wczesna zmiana terapii „early switch”	3	3	-
	zmiana terapii „switch”	2	3	-
kandydemia bez towarzyszącej neutropenii				
worykonazol	brak zmiany terapii „no switch”	2	4	-
	brak zmiany terapii „no switch” VOR p.o.	2	4	1
	brak zmiany terapii „no switch” FLU p.o.	0	0	-
	zmiana terapii „switch”	3	2	-
	zgon	0	1	0
amfoterycyna B/ flukonazol	brak zmiany terapii „no switch”	2	4	-
	brak zmiany terapii „no switch” VOR p.o.	0	0	-
	wczesna zmiana terapii „early switch”	2	4	-
	zmiana terapii „switch”	3	2	-
	zgon	0	1	0

#### Uwagi analityków Agencji

- Argumentacja autorów BIA odnosząca się do dodatkowego efektu zdrowotnego dla każdego ze wskazań nie stanowi powodu, dla którego Ustawa o refundacji przewiduje możliwość utworzenia nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy, utworzenie nowej grupy limitowej możliwe jest „w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. Flukonazol, tj. jedyna refundowana substancja czynna stanowiąca komparator dla wnioskowanego produktu (we



wskazaniu kandydemia z towarzyszącą neutropenią) ma taką samą drogę podania oraz postać farmaceutyczną, a więc dodatkowy efekt zdrowotny nie jest od nich zależny. Worykonazol różni się natomiast drogą podania od amfoterycyny B, ta jednak nie jest finansowana w ramach katalogu leków refundowanych, nie stanowi więc punktu odniesienia względem podejmowania decyzji o utworzeniu nowej grupy limitowej.

- Oszacowania BIA wnioskodawcy w zakresie inwazyjnej aspergilozy oparto na danych z badania klinicznego Herbrecht 2002, gdzie analizie efektywności klinicznej poddano worykonazol w porównaniu do amfoterycyny B. Schemat leczenia pacjentów z grupy VOR obejmował podanie przez co najmniej 7 dni leku w formie dożylniej, a dopiero w kolejnych dniach możliwa była zmiana terapii na VOR w postaci doustnej (wnioskowanej). Należy zwrócić uwagę na fakt, że ChPL Voriconazol Polpharma sugeruje możliwość zmian między drogami podania, nie uwzględnia jednak konieczności rozpoczęcia terapii od podania dożylnego. W realnej praktyce klinicznej może się więc okazać, że liczebność populacji leczonej worykonazolem będzie znacznie większa – wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię mogą, zgodnie z ChPL, przyjmować VOR p.o. Przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy założenie stwarza więc pewne ryzyko niedoszacowania populacji docelowej, a co za tym idzie zaniżenia kosztów związanych z wydaniem decyzji o refundacji wnioskowanej technologii. Należy mieć więc świadomość, że przedstawione przez wnioskodawcę wyniki BIA mogą być niedoszacowane. Niemniej jednak leki stosowane w podaniu dożylnym charakteryzują się lepszą biodostępnością od leków w formie doustnej, a zatem założenie przyjęte przez wnioskodawcę, obejmujące sekwencyjne podanie pacjentom hospitalizowanym leku w formie dożylniej, a następnie zmiany postaci leku na doustną uznano za właściwe.
- W BIA wnioskodawcy założono, że liczba hospitalizacji, tak jak liczba wizyt ambulatoryjnych, zależy od rodzaju terapii oraz jej przebiegu. Liczba świadczeń typu hospitalizacja waha się więc od 0 do 3 a wizyt ambulatoryjnych od 0 do 4. Szczególnej uwagi wymagają świadczenia w postaci hospitalizacji związanych z przeszczepami (Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych oraz Przeszczep narządów litych), które wyceniane są najwyżej i ze względu na charakter świadczenia rozliczane są jednorazowo (głównym kosztem w ramach tych grup jest procedura przeszczepienia narządu). W modelu załączonym do analizy koszty wszystkich hospitalizacji są uśrednione i zwielokrotniane, co stwarza prawdopodobieństwo zawyżenia kosztów całkowitych hospitalizacji. W rzeczywistości długość pobytu chorego w szpitalu może być wydłużana w ramach tego samego świadczenia (przykładem jest świadczenie hospitalizacja w ramach grupy S22 „Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA”, gdzie liczba dni finansowana grupą wynosi 30, natomiast rzeczywista średnia długość hospitalizacji to wg Statystyk JGP 42 dni).

#### **Założenia przyjęte w analizie wrażliwości**

W niniejszej AWA w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy przeprowadzonej na podstawie oszacowań uwzględniających założenie o finansowaniu produktu Voriconazol Polpharma w ramach tylko jednej z kategorii dostępności refundacyjnej:

- 1) lek dostępny w aptece na receptę lub
- 2) lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii.

Każda z opcji stanowi odrębny wariant obliczeniowy. Opisane oszacowania stanowią warianty włączone do analizy podstawowej (lek dostępny w aptece na receptę) oraz analizy wrażliwości (lek dostępny w ramach chemioterapii), przekazanych Agencji przed uzupełnieniem analiz o wymagania minimalne. W ramach tych wariantów założono, że wnioskowana technologia będzie finansowana w ramach tylko jednej z wymienionych kategorii, przy czym liczebność populacji będzie jednakowa dla obydwu z nich.

#### **Koszty**

W niniejszej analizie, zarówno dla grupy pacjentów z inwazyjną aspergilozą jak i kandydemią bez towarzyszącej neutropenii uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty worykonazolu (i.v., p.o.);

- Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory;
- Koszty refundacji innych leków przeciwgrzybiczych (flukonazol);
- Koszty hospitalizacji;
- Koszty wizyt ambulatoryjnych, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta.

Wśród kosztów innych leków przeciwgrzybiczych nie wyodrębniono kosztów komparatora dla worykonazolu – amfoterycyny B, która finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego (JGP). Nie uwzględniono także kosztów itrakonazolu, co uargumentowano brakiem dostępności tej substancji na rynku polskim w formie zawiesiny do stosowania doustnego oraz ampułek do podawania dożylnego, które to wykazują największą skuteczność w leczeniu przeciwgrzybiczym. Na liście leków dopuszczonych do obrotu znajduje się jedynie itrakonazol w postaci tabletek/kapsułek twardych. Nie uwzględniono również kategorii innych leków przeciwgrzybiczych, które podawane są w przypadku niepowodzenia leczenia worykonazolem lub komparatorem (kapsosungin).

W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem worykonazolem. Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach hospitalizacji, ponieważ pierwsze tygodnie terapii pacjenci spędzają na oddziale szpitalnym.

### Uwagi analityków Agencji

- Koszt worykonazolu p.o. został dwukrotnie uwzględniony w modelu dla scenariusza istniejącego BIA wnioskodawcy, co zidentyfikowano jako błąd w oszacowaniach. Obecnie worykonazol jest finansowany w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów, w ramach których rozliczane są świadczenia szpitalne, co podkreślają również autorzy analizy wnioskodawcy. Mimo to koszty podania VOR p.o. w rozpoznaniu inwazyjna aspergiloza uwzględniono dodatkowo jako odrębna kategoria co spowodowało, że zostały one dwukrotnie włączone do oszacowań. Zawyżyło to więc znacznie koszty które będą ponoszone na leczenie pacjentów z wnioskowanymi wskazaniem w przypadku, gdy wydana zostanie negatywna decyzja w sprawie refundacji przedmiotowego produktu leczniczego. Jednocześnie podejście to zaniża koszty inkrementalne związane z refundacją VOR p.o. Błąd ten skorygowano w ramach oszacowań własnych AOTMiT. Koszty worykonazolu p.o. w rozpoznaniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii zostały oszacowane prawidłowo (brak udziału kosztów VOR p.o. w całkowitych kosztach leczenia).
- W związku z faktem, że analizowane wskazania są uznawane za choroby towarzyszące względem chorób podstawowych, sposób kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji oparto na kosztach hospitalizacji pacjentów zgodnie z ich rozpoznaniem głównym, zaczerpniętych ze statystyk JGP. Przyjęto, że odsetki pacjentów z poszczególnymi chorobami podstawowymi wśród populacji docelowej będą zgodne z charakterystyką wejściową pacjentów z badań Herbrecht 2002 (dla inwazyjnej aspergilozy) i Rex 2003 (dla kandydemii bez towarzyszącej neutropenii). W przekazanym modelu dla dwóch chorób podstawowych z badania Herbrecht 2002 (tj. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych i Przeszczep narządów litych) oraz dwóch chorób podstawowych z badania Rex 2002 (tj. Przeszczep narządów i Nowotwory) przypisano więcej niż jeden kod JGP. Jednocześnie w ramach jednej choroby podstawowej przyjęto tę samą wartość procentową dla każdej z grup rozliczeniowych (np. w chorobie podstawowej „Przeszczep narządów litych” dla rozpoznania inwazyjna aspergiloza przyjęto odsetek 2,25% zarówno dla chorych leczonych w ramach JGP G30 jak i L94). W związku z powyższym udziały poszczególnych kodów JGP przekraczały łącznie 100%. W oszacowaniach własnych Agencji wykorzystano rzeczywiste dane z Katalogu JGP<sup>1</sup>, by określić proporcje odsetków pacjentów, których hospitalizacje są rozliczane w ramach poszczególnych kodów.
- Z weryfikacji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę wynika, że koszty hospitalizacji pacjentów z analizowanymi rozpoznaniem zostały zaniżone – przyjęto nieprawidłową metodę oszacowań dla obydwu z analizowanych rozpoznań. W związku z powyższym oszacowania własne Agencji uwzględniają korektę modelu wnioskodawcy. Za średni koszt hospitalizacji przyjęto wynik kalkulacji

<sup>1</sup> <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>

średniej kosztów dla poszczególnych świadczeń wg JGP, ważonej odsetkami pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem głównymi.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	W oszacowaniach BIA wnioskodawcy nie uwzględniono wydatków, które będą ponoszone na leczenie wszystkich pacjentów z rozpoznaniem uwzględnionym na wniosku refundacyjnym (w wynikach nie uwzględniono pacjentów z ciężkimi, opornymi na flukonazol zakażeniami inwazyjnymi Candida (w tym C. krusei) oraz ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.). Oszacowania liczebności dotyczące pozostałych dwóch wskazań refundacyjnych oparto na najbardziej wiarygodnych z dostępnych źródeł danych (zagraniczne wskaźniki epidemiologiczne), jednakże obarczonych znacznym ryzykiem błędu wynikającym głównie z nieaktualności danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy analizy obejmuje 2,5 roku (lipiec 2015 – grudzień 2017).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W procesie weryfikacji nie zwracano się do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących przedmiotowego zlecenia.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny wnioskując o objęcie leku refundacją w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością ryczałtową oraz równolegle w ramach chemioterapii, tj. bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił dowodów świadczących o zasadności utworzenia nowej grupy limitowej dla przedmiotowego produktu leczniczego (szczegóły – patrz Rozdz. 5.1.).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy.	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Stwierdzono błędy w obliczeniach, dotyczące 1) sposobu szacowania kosztów hospitalizacji pacjentów z obydwooma analizowanymi rozpoznaniem oraz 2) sposobu szacowania kosztów całkowitych w subpopulacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą, gdzie podwojono koszty związane z hospitalizacją pacjentów. (szczegóły – patrz Rozdz. 5.1.)
--	-----	--

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [źródło: Rozdz. 6.4. BIA wnioskodawcy].

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Rok 1: <b>3041</b> Rok 2: <b>3082</b> Rok 3: <b>3111</b>
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: <b>2 848</b> Rok 2: <b>2 886</b> Rok 3: <b>2 914</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	Rok 1: <b>538</b> Rok 2: <b>543</b> Rok 3: <b>547</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: <b>490</b> Rok 2: <b>494</b> Rok 3: <b>499</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: <b>363</b> Rok 2: <b>732</b> Rok 3: <b>739</b>

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [źródło: Rozdz. 3.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu <i>p.o.</i>	■	■	■
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu <i>p.o.</i>	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	23 527 457	23 754 418	23 963 611
Koszty wizyt ambulatoryjnych	505 525	512 464	517 493
Całkowite wydatki	■	■	■
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu <i>p.o.</i>	■	■	■
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu <i>p.o.</i>	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki	■	■	■

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [źródło: Rozdz. 3.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 815	3 663	3 695
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	26 898 905	23 228 494	23 433 164
Koszty wizyt ambulatoryjnych	498 057	504 940	509 907
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [źródło: Rozdz. 3.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 815	3 663	3 695
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	3 371 448	-525 924	-530 447
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-7 468	-7 524	-7 586
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Voriconazol Polpharma w populacji docelowej analizy powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około [redacted] w pierwszym roku refundacji (począwszy od lipca 2015 r.), natomiast w kolejnych latach odpowiednio [redacted] i [redacted] w drugim i trzecim roku refundacji.

Z perspektywy pacjenta refundacja wnioskowanego leku będzie wg oszacowań wnioskodawcy generowała oszczędności, które wyniosą ok. [redacted] w każdym z analizowanych okresów.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – warianty skrajne [źródło: Rozdz. 3.4.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015		2016		2017	
	min	max	min	max	min	max
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>						
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	16 787	47 210	16 861	47 162	16 927	47 104
Koszty hospitalizacji	13 802 268	33 387 402	14 567 731	33 383 037	14 935 228	33 377 764
Koszty wizyt ambulatoryjnych	292 806	776 407	301 462	775 889	305 483	775 263
Całkowite wydatki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	16 787	47 210	16 861	47 162	16 927	47 104
Koszty hospitalizacji	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – warianty skrajne [źródło: Rozdz. 3.4.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015		2016		2017	
	min	max	min	max	min	max
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>						
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 100	2 542	2 262	5 084	2 323	5 084
Koszty flukonazolu p.o.	9 088	25 557	9 128	25 531	9 164	25 500
Koszty hospitalizacji	16 241 676	38 083 577	14 242 520	32 655 592	14 601 063	32 650 329
Koszty wizyt ambulatoryjnych	292 757	766 279	296 746	765 759	300 620	765 131



Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015		2016		2017	
	min	max	min	max	min	max
Całkowite wydatki						
<b>Perspektywa pacjenta</b>						
Koszty worykonazolu p.o.	377	896	773	1 791	792	1 790
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	9 088	25 557	9 128	25 531	9 164	25 500
Koszty hospitalizacji	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki						

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant minimalny [źródło: Rozdz. 3.4.2. Odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.638.2015.JM(1)].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015		2016		2017	
	min	max	min	max	min	max
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>						
Koszty worykonazolu p.o.						
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 100	2 542	2 262	5 084	2 323	5 084
Koszty flukonazolu p.o.	-7 699	-21 653	-7 733	-21 631	-7 764	-21 604
Koszty hospitalizacji	2 045 755	4 696 174	-325 211	-727 445	-334 166	-727 435
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-4 567	-10 128	-4 716	-10 130	-4 863	-10 133
Całkowite wydatki						
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Koszty worykonazolu p.o.						
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	-7 699	-21 653	-7 733	-21 631	-7 764	-21 604
Koszty hospitalizacji	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki						

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono również oszacowania wariantów skrajnych, minimalnego i maksymalnego, w ramach których testowano wpływ zmian liczebności populacji docelowej na wydatki NFZ oraz pacjenta.

Oszacowania przeprowadzone przez autorów BIA wnioskodawcy sugerują, że w przypadku przyjęcia założeń wariantu minimalnego budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem rządu

\_\_\_\_\_ w pierwszym roku refundacji (począwszy od lipca 2015 r.), \_\_\_\_\_ w drugim i \_\_\_\_\_ w trzecim roku refundacji. Z perspektywy pacjenta wprowadzenie produktu Voriconazol Polpharma do refundacji będzie wiązało się z oszczędnościami rzędu \_\_\_\_\_ w pierwszym roku oraz ok. \_\_\_\_\_ w drugim i trzecim roku refundacji.

Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu maksymalnego wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. \_\_\_\_\_ w pierwszym roku refundacji oraz ok. \_\_\_\_\_ zarówno w pierwszym jak i drugim roku refundacji. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy pacjenta wskazują, że uzyskane zostaną oszczędności rzędu \_\_\_\_\_ w pierwszym roku refundacji oraz ok. \_\_\_\_\_ zarówno w drugim jak i trzecim roku refundacji.

## Wyniki analizy wrażliwości

Założenie o włączeniu wnioskowanej technologii na listę leków refundowanych w ramach refundacji aptecznej

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [źródło: Rozdz. 7. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	_____	_____	_____
Koszty flukonazolu p.o.	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	23 527 457	23 754 418	23 963 611
Koszty wizyt ambulatoryjnych	505 525	512 464	517 493
Całkowite wydatki	_____	_____	_____
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty flukonazolu p.o.	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki	_____	_____	_____

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [źródło: Rozdz. 7. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	_____	_____	_____
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	26 898 905	23 228 494	23 433 164
Koszty wizyt ambulatoryjnych	498 057	504 940	509 907
Całkowite wydatki	_____	_____	_____
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	_____	_____	_____
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	0	0	0

Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne [źródło: Rozdz. 7. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	3 371 448	-525 924	-530 447
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-7 468	-7 524	-7 586
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Założenie o refundacji produktu Voriconazol Polpharma wyłącznie jako leku dostępnego w aptece na receptę sugeruje wzrost wydatków płatnika publicznego o [ ] w pierwszym roku refundacji oraz o ok. [ ] zarówno w drugim jak i w trzecim roku refundacji. Z perspektywy pacjenta wystąpią oszczędności rzędu [ ] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [ ] zarówno w drugim jak i w trzecim roku finansowania worykonazolu p.o. ze środków publicznych.

Założenie o włączeniu wnioskowanej technologii na listę leków refundowanych w ramach chemioterapii

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [źródło: Rozdz. 7.4. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	22 878 661	23 754 418	23 963 611
Koszty wizyt ambulatoryjnych	498 078	512 464	517 493
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	29 100	29 588	29 900
Koszty hospitalizacji	0	0	0

Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [źródło: Rozdz. 7.4. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	2 262	4 568	4 609
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	26 898 905	23 228 494	23 433 164
Koszty wizyt ambulatoryjnych	498 057	504 940	509 907
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [źródło: Rozdz. 7.4. BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	2 262	4 568	4 609
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	4 020 244	-525 924	-530 447
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-22	-7 524	-7 586
Całkowite wydatki			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	-13 347	-13 570	-13 713
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Całkowite wydatki			

Włączenie worykonazolu p.o. do refundacji w ramach katalogu chemioterapii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w pierwszym roku finansowania oraz odpowiednio ok. [redacted] i [redacted] w drugim i w trzecim roku refundacji. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy pacjenta wskazują na możliwe oszczędności rzędu [redacted] w każdym z trzech analizowanych okresów.

#### 5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z istotnymi błędami w konstrukcji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, korygujące zidentyfikowane w procesie weryfikacji błędy. W poniżej przedstawionych wynikach analizy uwzględniono zmiany dotyczące sposobu oszacowania średnich kosztów hospitalizacji dla każdego z rozpatrywanych wskazań oraz sposobu oszacowania kosztów całkowitych w scenariuszu istniejącym dla wskazania inwazyjna aspergiloza (szczegóły – Rozdz. 5.1.). W oszacowaniach własnych Agencji za koszt refundowanego komparatora dla VOR – flukonazolu, przyjęto najtańszy z perspektywy pacjenta produkt zawierający flukonazol (Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990912988), co obliczono zgodnie z wartością kosztu za DDD ponoszonego przez pacjenta.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [źródło: oszacowania własne Agencji].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	27 596	28 058	28 354
Koszty hospitalizacji	133 655 241	134 947 879	136 137 126
Koszty wizyt ambulatoryjnych	505 525	512 464	517 493
<b>Całkowite wydatki</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	27 596	28 058	28 354
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
<b>Całkowite wydatki</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [źródło: oszacowania własne Agencji].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 468	2 962	2 988
Koszty flukonazolu p.o.	14 939	15 189	15 350
Koszty hospitalizacji	130 703 168	131 969 766	133 133 395

Koszty wizyt ambulatoryjnych	498 057	504 940	509 907
<b>Całkowite wydatki</b>			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	14 939	15 189	15 350
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
<b>Całkowite wydatki</b>			

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [źródło: oszacowania własne Agencji].

Kategoria kosztów	lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	1 468	2 962	2 988
Koszty flukonazolu p.o.	-12 657	-12 869	-13 005
Koszty hospitalizacji	-2 952 074	-2 978 114	-3 003 731
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-7 468	-7 524	-7 586
<b>Całkowite wydatki</b>			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Koszty worykonazolu p.o.			
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o.	-12 657	-12 869	-13 005
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
<b>Całkowite wydatki</b>			

Zgodnie z wynikami oszacowań własnych AOTMiT wydanie decyzji o wprowadzeniu produktu leczniczego Voriconazol Polpharma będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. [ ] PLN w pierwszym roku refundacji (począwszy od lipca 2015 r.) oraz o ok. [ ] zarówno w drugim jak i trzecim roku obowiązywania decyzji. Wprowadzenie wnioskowanego leku wpłynie natomiast pozytywnie na wydatki pacjentów, zmniejszając ponoszone przez nich koszty o ok. [ ] w pierwszym roku refundacji oraz o ok. [ ] w drugim i trzecim roku refundacji.

Tabela 61 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, scenariusz nowy oraz koszty/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [źródło: oszacowania własne Agencji].

Kategoria kosztów		lipiec – grudzień 2015	2016	2017
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>				
variant	scenariusz istniejący			



Kategoria kosztów		lipiec – grudzień 2015	2016	2017
minimalny	scenariusz nowy			
	wydatki inkrementalne			
wariant maksymalny	scenariusz istniejący			
	scenariusz nowy			
	wydatki inkrementalne			
<b>Perspektywa pacjenta [PLN]</b>				
wariant minimalny	scenariusz istniejący			
	scenariusz nowy			
	wydatki inkrementalne			
wariant maksymalny	scenariusz istniejący			
	scenariusz nowy			
	wydatki inkrementalne			

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w wariantcie wykorzystującym założenia wariantu minimalnego dodatkowe wydatki NFZ związane z refundacją produktu Voriconazol Polpharma osiągną poziom [redacted] w pierwszym roku refundacji, natomiast w drugim roku wzrosną do [redacted] a w trzecim roku do [redacted]. Przy założeniach wariantu maksymalnego wydatki inkrementalne wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w drugim i trzecim roku refundacji.

Z perspektywy pacjenta refundacja wnioskowanego produktu przy założeniach wariantu minimalnego przyczyni się do wygenerowania oszczędności rzędu ok. [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. [redacted] w drugim i trzecim roku refundacji. Przyjęcie założeń wariantu maksymalnego przyniesie natomiast oszczędności w wysokości ok. [redacted] oraz odpowiednio [redacted] i [redacted] w drugim i trzecim roku refundacji.

### 5.5. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (worykonazol) stosowanego w rozpoznaniach:

- 1) Inwazyjna aspergiloza;
- 2) Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii,

pomijając jednocześnie wpływ refundacji dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań:

- 3) Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei)
- 4) Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.

Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z krajów europejskich, w tym również danych polskich.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** w **2,5-rocznym** horyzoncie czasowym, obejmującym okres od lipca 2015 do grudnia 2017 roku. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – brak refundacji leku Voriconazol Polpharma p.o. ze środków publicznych;
- **Scenariusz nowy** – lek Voriconazol Polpharma jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz równoległe w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do **nowej, odrębnej grupy limitowej**: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu – worykonazol. Założono, że refundacja worykonazolu w formie doustnej będzie miała miejsce jednocześnie w ramach dwóch kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę oraz w ramach leków dostępnych w chemioterapii. W związku z powyższym wprowadzono zasadniczy podział pacjentów przyjmujących worykonazol p.o. na dwie grupy – pacjentów onkologicznych oraz nieonkologicznych.

W niniejszej analizie, zarówno dla grupy pacjentów z inwazyjną aspergilozą jak i kandydemią bez towarzyszącej neutropenią uwzględniono następujące kategorie kosztów: Koszty worykonazolu (i.v., p.o.), koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory, koszty refundacji innych leków przeciwgrzybiczych (flukonazol), koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta. Wśród kosztów innych leków przeciwgrzybiczych nie wyodrębniono kosztów komparatora dla worykonazolu – amfoterycyny B, która finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego (JGP).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy przeprowadzonej na podstawie oszacowań uwzględniających założenie o finansowaniu produktu Voriconazol Polpharma w ramach tylko jednej z kategorii dostępności refundacyjnej:

- 1) lek dostępny w aptece na receptę lub
- 2) lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Voriconazol Polpharma w populacji docelowej analizy powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w wariancie **podstawowym (minimalnym/maksymalnym)** o około [redacted] ([redacted]) w pierwszym roku refundacji począwszy od lipca 2015 r., natomiast w kolejnych latach odpowiednio [redacted] i [redacted] w drugim i trzecim roku refundacji.

Z perspektywy pacjenta refundacja wnioskowanego leku będzie wg oszacowań wnioskodawcy generowała oszczędności, które wyniosą ok. [redacted] w każdym z analizowanych okresów.

Wyniki analizy wrażliwości sugerują, że włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do refundacji wyłącznie w ramach refundacji aptecznej spowoduje dodatkowe obciążenie dla płatnika publicznego w wysokości ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [redacted] zarówno w drugim jak i w trzecim roku refundacji. Z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego scenariusza spowoduje oszczędności rzędu ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w drugim oraz w trzecim roku refundacji.

Wydanie zgody na refundację worykonazolu p.o. w ramach katalogu chemioterapii spowoduje z kolei dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ rzędu [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz odpowiednio [redacted] i [redacted] w drugim i w trzecim roku refundacji. Wyniki analizy z perspektywy pacjenta świadczą o możliwości wygenerowania oszczędności w wysokości ok. [redacted] w każdym z analizowanych lat.

W związku z istotnymi błędami w konstrukcji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, korygujące zidentyfikowane w procesie weryfikacji błędy. W obliczeniach własnych uwzględniono korektę sposobu oszacowania średnich kosztów hospitalizacji dla każdego z rozpatrywanych wskazań oraz sposobu oszacowania kosztów całkowitych w scenariuszu istniejącym dla wskazania inwazyjna aspergiloza.

Zgodnie z wynikami oszacowań własnych AOTMiT wydanie decyzji o wprowadzeniu produktu leczniczego Voriconazol Polpharma będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wariancie **podstawowym (minimalnym/maksymalnym)** o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji począwszy od lipca 2015 r. oraz o ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku obowiązywania decyzji. Wprowadzenie wnioskowanego leku wpłynie natomiast pozytywnie na wydatki pacjentów, zmniejszając ponoszone przez nich koszty o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz

o ok. [redacted] w drugim i ok. [redacted] trzecim roku refundacji.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wg zapisów art. 25 pkt. 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji jest przedstawienie rozwiązań dotyczących „refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił propozycję rozwiązania, polegającą na zawężeniu populacji pacjentów do chorych leczonych na inwazyjną aspergilozę na oddziałach hematologicznych, u których zakończono leczenie bez zmiany terapii stosujących worykonazol *i.v.* oraz *p.o.* w przypadku wprowadzenia refundacji leku Voriconazol Polpharma.

Autorzy AR argumentują przyjęte podejście następująco: „W przypadku uzyskania refundacji przez produkt Voriconazol Polpharma® pacjenci, u których nie wystąpiły powikłania wymagające hospitalizacji (pacjenci niepowikłani) mogliby kontynuować leczenie worykonazolem doustnym w domu. A taki mechanizm wiązałby się ze zmniejszeniem kosztów płatnika publicznego ponoszonych na hospitalizację pacjentów”.

Autorzy AR wnioskodawcy oszacowali koszty, jakie będzie generowało finansowanie przedmiotowego produktu wśród ww. subpopulacji pacjentów przyjmując wszystkie założenia jej dotyczące za tożsame z założeniami BIA wnioskodawcy (m.in. dotyczące liczebności populacji, kosztów i zużytych zasobów).

Tabela 62 Liczebność subpopulacji będącej przedmiotem AR wnioskodawcy [źródło: Tabela 4 AR wnioskodawcy]

Parametr	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
<b>Analiza podstawowa</b>						
"no switch" VOR <i>i.v.</i>	85	86	87	64	64	65
"no switch" VOR <i>p.o.</i>	199	200	202	255* (128)	258	260
<b>Scenariusz minimalny</b>						
"no switch" VOR <i>i.v.</i>	52	53	55	39	40	41
"no switch" VOR <i>p.o.</i>	121	124	127	155* (77)	159	164
<b>Scenariusz maksymalny</b>						
"no switch" VOR <i>i.v.</i>	119	119	119	89	89	89
"no switch" VOR <i>p.o.</i>	277	277	277	356* (178)	356	356

\*ponieważ worykonazol *p.o.* 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 63 Wyniki analizy racjonalizacyjnej; wariant podstawowy oraz warianty skrajne** [źródło: Tabela 8 i Tabela 9 AR wnioskodawcy]

Wariant	2015	2016	2017
<b>Wariant podstawowy [PLN]</b>			
Scenariusz "istniejący" - brak finansowania leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	5 756 581	5 806 917	5 856 756
Scenariusz "nowy" - finansowanie leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	5 368 342	4 297 785	4 334 672
Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ	<b>-388 239</b>	<b>-1 509 132</b>	<b>-1 522 085</b>
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-3 419 456</b>		
<b>Wariant minimalny [PLN]</b>			
Scenariusz "istniejący" - brak finansowania leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	3 492 777	3 593 449	3 693 128
Scenariusz "nowy" - finansowanie leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	3 257 215	2 659 565	2 733 338
Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ	-235 562	-933 885	-959 790
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-2 129 236</b>		
<b>Wariant maksymalny [PLN]</b>			
Scenariusz "istniejący" - brak finansowania leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	8 020 385	8 020 385	8 020 385
Scenariusz "nowy" - finansowanie leku Voriconazol Polpharma w ramach wykazu leków refundowanych	7 479 469	5 936 005	5 936 005
Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ	-540 916	-2 084 380	-2 084 380
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-4 709 676</b>		

Wdrożenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje przy założeniach scenariusza podstawowego uwolnienie łącznie ok. 3,4 mln PLN w latach 2015-2017, co wg autorów AR wnioskodawcy kompensuje oszacowane wydatki związane z refundacją wnioskowanego leku. Przy założeniach wariantu minimalnego oszczędności płatnika publicznego wyniosą ok. 2,1 mln PLN, natomiast przyjęcie założeń wariantu maksymalnego spowoduje oszczędności rzędu 4,7 mln PLN.

#### Uwagi Analityków Agencji

Powyżej zaprezentowane rozwiązanie przedstawione przez autorów AR wnioskodawcy nie stanowi zgodnego z Ustawą o refundacji mechanizmu, służącego uzyskaniu oszczędności pozwalających na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z refundacją wnioskowanego leku. Wygenerowane oszczędności wynikają bowiem z uniknięcia hospitalizacji, co zawiera się w odrębnej części budżetu NFZ niż budżet na refundację. Zapisy art. 25 pkt. 14 lit. c tiret czwarte ustawy stanowią następująco: „analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.” Ponadto, zaproponowany sposób ograniczenia wydatków NFZ stoi w sprzeczności z treścią wniosku refundacyjnego dotyczącego finansowania produktu Voriconazol Polpharma. Wnioski obejmują bowiem refundację leku w czterech wskazaniach, bez ograniczania populacji docelowej do specyficznych warunków leczenia czy też przebiegu terapii.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.06.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących wykorzystania VOR w postępowaniu terapeutycznym we wskazaniach określonych we wniosku. Odnaleziono 12 dokumentów odnoszących się do leczenia inwazyjnej aspergilozy i 12 wytycznych dotyczących kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Zestawienie rekomendacji zawarto w Tabeli 64.

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne

Autrzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>INWAZYJNA ASPERGILOZA</b>			
Royal Australasian College of Physicians (RACP), Szwajcaria, 2014	Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych w przypadku pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	<p>Rekomendacje dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwionośnego i HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspergiloza inwazyjna płucna lub pozapłucna: VOR (poziom rekomendacji B) lub amfoterycyna B (poziom rekomendacji C) – ewentualnie kaspofungina (poziom rekomendacji D),</li> <li>Inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B: VOR (poziom rekomendacji D) – w tym <i>Aspergillus terreus</i> i <i>Aspergillus nidulans</i>,</li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie VOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli: 6 mg/kg/12h przez 24h, a następnie 4 mg/kg doustnie/12h,</li> <li>Dzieci: 2–&lt;12 lub 12–14 lat ważące &lt;50 kg: 9 mg/kg/12h przez 24h, następnie 8 mg/kg/12h lub 9 mg/kg (max 350 mg) doustnie/12h,</li> <li>Młodzież ważąca &gt; 50 kg: dawkowanie jak u dorosłych.</li> </ul> <p>Monitorowanie aktywności terapeutycznej VOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane u pacjentów hematologicznych (np. transplantacja allogeniczna, ostra białaczka limfoblastyczna) objętych profilaktyką VOR (poziom rekomendacji B),</li> <li>powinno być rozważone u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego (poziom rekomendacji D),</li> <li>rekomendowane u pacjentów z inwazyjną aspergilozą wymagających leczenia VOR (poziom rekomendacji B), może być korzystne również w przypadku innych infekcji grzybiczych (poziom rekomendacji D)</li> <li>najniższy wymagany poziom docelowy to <math>\geq 1-2</math> mg/L (poziom rekomendacji C)</li> <li>poziom docelowy <math>&gt;5-6</math> mg/L związany jest z neurotoksycznością, tj. zaburzenie widzenia, halucynacje, encefalopatia (poziom rekomendacji C),</li> <li>zaobserwowano niespójną korelację między wyższymi dawkami docelowymi a podwyższonymi wynikami testów wątrobowych (poziom rekomendacji D)</li> <li>jest szczególnie zalecane u dzieci, ze względu na mniej przewidywalną farmakokinetykę (poziom rekomendacji B)</li> <li>zmiana dawkowania w trakcie monitowania powinno być ponownie brana pod uwagę ze względu na nieliniową farmakokinetykę VOR.</li> </ul>
European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-4), 2014	Diagnostyka, prewencja i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworem lub HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnej aspergilozy u dzieci z nowotworem układu krwiotwórczego lub po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych.</p> <p>Zaleca się stosowanie VOR (AI).</p>
European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-5) 2013 <sup>a</sup>	Terapia przeciwgrzybicza za pacjentów z białaczką i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	<p>W terapii pierwszorzędowej zaleca się: stosowanie VOR (poziom dowodów AI, w przypadku początkowej terapii doustnej – CII), terapii skojarzonej VOR + anidulafunginę*** (CI). W terapii ratującej zaleca się stosowanie VOR (BII).</p>
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Europa, 2013	Worykonazol Accord, Accord Healthcare Limited	Konsensus ekspertów komitetu CHMP poparty przeglądem danych na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leku	<p>Pozytywna rekomendacja w sprawie dopuszczenia VOR do obrotu. Korzyść wynikająca ze stosowania VOR przewyższa ryzyko. Rekomendacje odnoszą się do wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjna aspergiloza;</li> <li>kandydemia u pacjentów bez neutropenii,</li> <li>oporne na flukonazol zakażenia inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>),</li> </ul>



			<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp</i> i <i>Fusarium</i>.</li> </ul>
University of Wisconsin Hospitals and Clinics (UWHC), 2011/2012	Leki przeciwgrzybicze	Opinie i zalecenia lekarzy UWHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VOR wydaje się być lepszy od wszystkich form amfoterycyny B stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Echinokandyny również wykazują skuteczność w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na konwencjonalną terapię przeciwgrzybiczą,</li> <li>• Ostatnie badania na zwierzętach i dane kliniczne sugerują, że terapia skojarzona (VOR + echinokandyny) może być skuteczniejsza niż osobne leczenie tymi lekami.</li> </ul>
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011	Leczenie infekcji oportunistycznych płuc u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów poparty dowodami naukowymi	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV w ramach terapii podstawowej rekomenduje się VOR (poziom rekomendacji IV- na podstawie raportów komitetów eksperckich lub opinii/praktyki klinicznej właściwych instytucji).
American Thoracic Society (ATS), 2010	Leczenie zakażeń grzybiczych u dorosłych pacjentów z chorobami płuc i wymagających intensywnej opieki medycznej	Konsensus ekspertów komitetu ATS poparty dowodami naukowymi	<p>Terapia zasadnicza (opcje terapeutyczne do wyboru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VOR dożylnie (6 mg/kg/12h przez 1 dzień, następnie 4 mg/kg/12 h do poprawy, później VOR doustnie (200 mg/12h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/dzień) do stabilizacji symptomów klinicznych i radiograficznych,</li> <li>• Liposomalna amfoterycyna B dożylnie (3–5 mg/kg/dzień) do poprawy, później VOR doustnie (200 mg/12h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/dzień) do stabilizacji symptomów klinicznych i radiograficznych.</li> </ul> <p>Terapia ratująca (opcje terapeutyczne do wyboru):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaspofungina dożylna (70 mg dzień 1, następnie 50 mg/dzień dożylnie) lub dożylnie mykafungina (100–150 mg/dzień) do poprawy, następnie VOR doustnie (200 mg/12 h) lub doustnie itraconazol (400–600 mg/d) do stabilizacji choroby,</li> </ul>
British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2010	Postępowanie w przypadku inwazyjnych infekcji grzybiczych w trakcie terapii pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego	Konsensus komitetu BCSH poparty dowodami naukowymi	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W prawdopodobnych lub potwierdzonych inwazyjnych infekcji grzybiczych mózgowia VOR jest rekomendowany z uwagi na lepszą penetrację centralnego ośrodka nerwowego (stopień dowodów A, poziom 1b),</li> </ul>
Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG), Anglia, 2010	Worykonazol i Pozakonazol w leczeniu i prewencji inwazyjnej aspergilozy	Konsensus ekspertów grupy GMMG w sprawie właściwego stosowania leków oparty na analizie efektywności kosztów, jakości, równości i bezpieczeństwa pacjentów.	Zaleca się stosowanie VOR jako opcji terapeutycznej w leczeniu lub profilaktyce (u pacjentów z obniżoną odpornością) inwazyjnej aspergilozy i u pacjentów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie itraconazolem lub amfoterycyną. VOR powinien być wprowadzony do terapii przez lekarza specjalizującego się w leczeniu aspergilozy, w związku z tym nie należy go podawać pacjentom w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.
Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2008	Leczenie aspergilozy	Konsensus ekspertów komitetu poparty dowodami naukowymi	VOR 6 mg/kg dwa razy dziennie, a następnie 4 mg/kg dwa razy dziennie jest leczeniem z wyboru (duża siła i jakość dowodów - A I). Zaleca się rozpoczęcie leczenia preparatem pozajelitowym u pacjentów ciężko chorych (AIII). Brakuje zaleceń w zakresie czasu trwania terapii pozajelitowej oraz całkowitego czasu trwania terapii.
Blue Cross Blue Shield of Western New York (BCBS), USA, 2007	Terapia lekami: Lamisil, Sporanox, Penlac, Vfend	Konsensus ekspertów komitetu BCBS oparty na wiarygodnych dowodach naukowych i dostępnych wytycznych praktyki klinicznej	<p>Zaleca się doustne stosowanie VOR u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostrą inwazyjną aspergilozą, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na itraconazol,</li> <li>• infekcją <i>Fusarium spp.</i> lub <i>Scedosporium spp.</i>,</li> <li>• kandydozą przelyku (pacjenci z obniżoną i niezaburzoną odpornością) wykazujących oporność lub nietolerancję względem itraconazolu lub flukonazolu.</li> <li>• neutropenią (leczenie empiryczne, pacjenci z gorączką), u których podejrzewa się zakażenie grzybicze, opornych na itraconazol,</li> <li>• kandydemią bez towarzyszącej neutropenii i niektórych infekcji <i>Candida</i></li> </ul>
Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS), 2006	Opcje terapeutyczne w postępowaniu z inwazyjnymi infekcjami	Rekomendacje komitetu FUNGINOS (specjaliści mikrobiologii klinicznej i	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VOR jest pierwszym wyborem w terapii <i>upfront</i>. Należy mieć jednak na uwadze: różnice osobnicze w zakresie farmakokinetyki VOR, monitorowanie parametrów krwi u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie lub u których podejrzewa się wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. Terapia alternatywna to AMFB liposomalna lub konwencjonalna</li> </ul>



	grzybiczymi u dorosłych	epidemiologi zakażeń szpitalnych)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana na itraconazol lub VOR podawany doustnie po stwierdzeniu oznak poprawy stanu pacjenta (jeśli jest to możliwe) pozwoli na zredukowanie kosztów terapii.</li> <li>Terapia ratująca (oporna aspergiloza inwazyjna) – Kaspofungina, VOR (jeśli nie były wcześniej stosowane) lub AMFB</li> <li>Rekomenduje się terapię skojarzoną kaspofungina z VOR lub liposomalną AMFB u pacjentów w stanie krytycznym z inwazyjną aspergilozą</li> <li>Powinno się rozważyć przejście na monoterapię doustną u pacjentów z symptomami poprawy stanu klinicznego.</li> </ul>
<b>KANDYDEMIA BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII</b>			
Wolters Kluwer Health (WKH), UpToDate, 2014	Leczenie kandydemii I inwazyjnych kandydoz u dorosłych pacjentów	Rekomendacje ekspertów klinicznych WKH	Wytyczne odnoszą się do VOR jako opcje terapeutycznej w przypadku infekcji niektórymi szczepami Candida, nie wydają jednak rekomendacji odnoszących się do stosowania tego leku w kandydemii.
European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-4), 2014	Diagnostyka, prewencja i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworem lub HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Wytyczne leczenia kandydemii u dzieci z nowotworem układu krwiotwórczego lub po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Zaleca się stosowanie VOR (BII u dzieci pow. 2 r.ż.)
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Europa, 2013	Worykonazol Accord, Accord Healthcare Limited	Konsensus ekspertów komitetu CHMP poparty przeglądem danych na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leku	Pozytywna rekomendacja w sprawie dopuszczenia VOR do obrotu. Korzyść wynikająca ze stosowania VOR przewyższa ryzyko. Rekomendacje odnoszą się do wskazań: <ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjna aspergiloza;</li> <li>kandydemia u pacjentów bez neutropenii,</li> <li>oporne na flukonazol zakażenia inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>),</li> <li>poważne zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp</i> i <i>Fusarium</i>.</li> </ul>
ECIL-5 2013 <sup>a</sup>	Terapia przeciwgrzybicza za pacjentów z białaczką i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Przed identyfikacją patogenu zaleca się stosowanie VOR (AI) W przypadku pacjentów hematologicznych w mniejszym stopniu wskazany jest VOR (BII). <u>W zależności od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego kandydemii zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. albicans</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ogółem: VOR (AI)</li> <li>Pacjenci hematologiczni: VOR (CIII)</li> </ul> </li> <li><i>C. krusei</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ogółem: VOR (BI)</li> <li>Pacjenci hematologiczni: VOR (CIII)</li> </ul> </li> <li><i>C. parapsitosis</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ogółem: VOR (BI)</li> <li>Pacjenci hematologiczni: VOR (CIII)</li> </ul> </li> </ul>
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), 2012	Diagnostyka i leczenie chorób wywołanych przez Candida u dorosłych z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	W terapii celowanej w kandydemii zastosowanie VOR jest umiarkowanie rekomendowane. Długość leczenia powinna wynosić minimum 14 dni od eradykacji zakażenia w oparciu o negatywny wynik posiewu krwi. Zmiana z terapii doustnej na doustną, u pacjentów stabilnych, przeprowadzona po 10 dniach jest oceniona, jako bezpieczna. Schematem preferowanym powinna być liposomalna postać amfoterycyny B +/- flucytozyna, a alternatywę stanowi flukonazol lub VOR.
University of Wisconsin Hospitals and Clinics (UWHC), 2011/2012	Leki przeciwgrzybicze	Opinie i zalecenia lekarzy UWHC	Ostatnio zatwierdzono VOR w leczeniu kandydemii, aczkolwiek doświadczenie kliniczne w tym zakresie jest ograniczone (aktualne dane ograniczone są do terapii ratującej)
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011	Leczenie kandydoz u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów poparty dowodami naukowymi	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV stosowanie VOR powinno być ograniczone do przypadków, w których organizm jest odporny na flukonazol i podatny na nowy lek, nie odpowiada na leczenie flukonazolem pomimo podatności na ten lek, lub w przypadku oporności na terapię flukonazolem (poziom rekomendacji IV - na podstawie raportów komitetów eksperckich lub opinii/praktyki klinicznej właściwych instytucji).
Infectious Diseases Society of	Leczenie kandydoz	Konsensus ekspertów komitetu poparty dowodami	Wytyczne odnoszą się do populacji pacjentów: pediatrycznych, pacjentów z HIV, dorosłych bez neutropenii (OIOM), dorosłych onkohematologicznych, dorosłych poddawanych transplantacji komórek

<b>America (IDSA)<sup>c</sup>, 2011</b>		naukowymi	krwiotwórczych - HSCT oraz po przeszczepie narządu litégo. W leczeniu celowanym wśród pacjentów bez neutropenii zaleca się VOR (AI).
<b>American Thoracic Society (ATS), 2010</b>	Leczenie zakażeń grzybiczych u dorosłych pacjentów z chorobami płuc i wymagających intensywnej opieki medycznej	Konsensus ekspertów komitetu ATS poparty dowodami naukowymi	Kandydemia niestabilna klinicznie <ul style="list-style-type: none"> <li>VOR (6 mg/kg/12 h x 2, następnie 3 mg/kg/12 h)</li> </ul>
<b>British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2010</b>	Postępowanie w przypadku inwazyjnych infekcji grzybiczych w trakcie terapii pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego	Konsensus komitetu BCSH poparty dowodami naukowymi	Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. W prawdopodobnych lub potwierdzonych inwazyjnych infekcji grzybiczych mózgowia VOR jest rekomendowany z uwagi na lepszą penetrację centralnego ośrodka nerwowego (stopień dowodów A, poziom 1b)
<b>Blue Cross Blue Shield of Western New York (BCBS), USA, 2007</b>	Worykonazol (VFEND), Pfizer	Konsensus ekspertów komitetu BCBS oparty na wiarygodnych dowodach naukowych i dostępnych wytycznych praktyki klinicznej	Zaleca się doustne stosowanie VOR u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> <li>ostrą inwazyjną aspergilozą, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na itraconazol,</li> <li>infekcją <i>Fusarium spp.</i> lub <i>Scedosporium spp.</i>,</li> <li>kandydozą przełyku (pacjenci z obniżoną i niezaburzoną odpornością) wykazujących oporność lub nietolerancję względem itraconazolu lub flukonazolu.</li> <li>neutropenią (leczenie empiryczne, pacjenci z gorączką), u których podejrzewa się zakażenie grzybicze, opornych na itraconazol,</li> <li>kandydemią bez towarzyszącej neutropenii i niektórych infekcji <i>Candida</i></li> </ul>
<b>Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS), 2006</b>	Opcje terapeutyczne w postępowaniu z inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi u dorosłych	Rekomendacje komitetu FUNGINOS (specjaliści mikrobiologii klinicznej i epidemiologii zakażeń szpitalnych)	Terapia empiryczna kandydemii: W stanie hemodynamicznie stabilnym, bez neutropenii, z niewielkim ryzykiem oporności na szczepy <i>Candida</i> . Terapia alternatywna to AMFB konwencjonalna, kaspofungina i VOR. Terapia w przypadku infekcji o znanym czynniku etiologicznym: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> lub <i>C. parapsilosis</i> , flukonazol jest lekiem z wyboru, przejście na terapię doustną jest zalecane w sytuacji poprawy stanu klinicznego. Leczenie alternatywne: AMFB konwencjonalna, kaspofungina, VOR <i>C. glabrata</i> (niezależnie od oporności na flukonazol) lub <i>C. krusei</i> : kaspofungina lub AMFB konwencjonalna w pierwszej linii leczenia. Alternatywą jest postać lipidowa AMFB lub VOR. Oporna na flukonazol infekcja <i>C. glabrata</i> może stać się również oporna na VOR, dlatego podatność powinna być sprawdzona przed podaniem VOR. W momencie osiągnięcia stabilnego stanu klinicznego pacjenta, który może przyjmować leki doustnie, zaleca się przejście na itraconazol lub VOR..

<sup>a</sup> **siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do E (słabe dowody, nie zaleca się stosowania). **Jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

<sup>b</sup> **siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do D (słabe dowody, nie zaleca się stosowania) **jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

<sup>c</sup> **siła dowodów naukowych:** poziom A (mocne dowody, silna rekomendacja do stosowania) do E (słabe dowody, nie zaleca się stosowania) **jakość dowodów naukowych:** poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie). 1 DIII przy nefrotoksycznym leczeniu towarzyszącym, EIII przy zaburzeniu nerek; 2 terapia malejąca (step-down); 3 leczenie alternatywne, w przypadku nietolerancji lub braku dostępu do innych leków przeciwgrzybiczych, u pacjentów stabilnych przejście na flukonazol (AI); 4 Z wyjątkiem pacjentów poważnie chorych lub u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli; 5 opinia ekspertów (głosowanie większościowe); 6 z wyjątkiem pacjentów, u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli.

\*CI u pacjentów poważnie chorych

\*\*AIII dla anidulafunginy

\*\*\*rekomendacja tymczasowa

---

Wszystkie wytyczne rekomendują VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Poziom rekomendacji dla ocenianej technologii jest przeważnie wyższy niż w przypadku pozostałych leków przeciwgrzybiczych. Jedynie wytyczne GMMG 2010 i FUNGINOS 2006 wskazują na ograniczenia w stosowaniu VOR w omawianym wskazaniu. Stopień rekomendacji może różnić się w zależności od rodzaju terapii (podstawowa, ratująca) i stanu klinicznego pacjenta (HSCT, nowotwory krwiotwórcze, przeszczepy). Wytyczne sugerują wiele możliwych i akceptowalnych konfiguracji terapeutycznych VOR z innymi lekami przeciwgrzybiczymi.

Zgodnie z wytycznymi VOR jest umiarkowanie rekomendowany w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Stopień rekomendacji może różnić się w zależności od czynnika etiologicznego infekcji; podatności na leczenie przeciwgrzybicze, stopnia nasilenia choroby, występowania chorób współtowarzyszących (przede wszystkim wszelkich zaburzeń odporności), przebytych operacji czy oporności na leki przeciwgrzybicze.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego VOR

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść i uzasadnienie
<p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2003, 2014</p>	<p>Worykonazol (Vfend) Pfizer, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, 40 mg/mL zawiesina doustna na 70 mL</p>	<p><u>Rekomendacje pozytywne</u> <b>2014:</b> VOR zalecany u pacjentów z grup wysokiego ryzyka: AML, MDS, GVHD, AlloHSCT. Dowody sugerują, że VOR nie jest gorszy od posakonazolu w przypadku pacjentów z AlloHSCT i GVHD. Dowody wskazują, że VOR wykazuje porównywalną skuteczność względem flukonazolu w przypadku leczenia ww. pacjentów <b>2003:</b> PBAC rekomenduje VOR w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobnej i potwierdzonej aspergilozy</li> <li>• Poważnych infekcji grzybiczych <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i></li> <li>• Poważnych infekcji <i>Candida</i> (w przypadku braku odpowiedzi/nietolerancji na flukonazol)</li> <li>• Pomimo braku dowodów dokumentujących przewagę VOR nad intrakonazolem, PBAC rekomenduje VOR ze zględu na teoretycznie korzystniejszą biodostępność tego leku.</li> </ul> <p>Zgoda PBAC na włączenie „niedoborów odporności” w ramach ograniczeń w leczeniu aspergilozy. PBAC również teraz przyjmuje, że tabletki VOR 50 mg 200 mg są zadowalająco opłacalne za żadaną cenę, ale wskaźniki opłacalności są uważane za wysokie.</p>
<p>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), Nowa Zelandia, 2010, 2012</p>	<p>Worykonazol (VFEND) Pfizer, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, 40 mg/mL zawiesina doustna na 70 mL</p>	<p><u>Rekomendacje pozytywne:</u> <b>2010</b> Wysoki priorytet rekomendacji dla VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i opornych kandydoz. Wydając rekomendację wzięto pod uwagę poniższe rozważania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Praktyka kliniczna wskazuje na wysoką śmiertelność pacjentów z inwazyjną aspergilozą,</li> <li>• VOR jest skuteczny w leczeniu infekcji <i>Candida</i> w znacznie niższym stężeniu niż flukonazol,</li> <li>• Badania kliniczne wskazują, że VOR jest skuteczniejszy od AMFB w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z zaburzoną odpornością</li> <li>• Cena VOR sprawia, że lek nie jest kosztowo efektywny w pierwszej linii leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z AMFB,</li> <li>• Brakuje badań klinicznych porównujących skuteczność VOR z liposomalną AMFB lub kaspofunginą w leczeniu inwazyjnej aspergilozy,</li> <li>• występują trudności w definiowaniu inwazyjnej aspergilozy,</li> <li>• VOR powinien być stosowany w leczeniu inwazyjnych kandydoz, w sytuacji kiedy występuje udokumentowana oporność</li> </ul> <p><b>2012:</b> Worykonazol powinien być rekomendowany w leczeniu prawdopodobnej i potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy (w szczególności pacjenci z niską odpornością), oporne kandydemie, ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i> spp</p>
<p>Committee to Evaluate Drugs (CED), Kanada, 2007</p>	<p>Worykonazol(VFEND), Pfizer Canada Inc, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, fiolka 200 mg z zawiesiną do iniekcji dożylniej</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Rekomenduje się finansowanie VOR w ramach programu Exceptional Access Program (EAP) w leczeniu kandydemii ze znaną lub udokumentowaną opornością na flukonazol. Wynika to z faktu, że pacjenci z oporną infekcją <i>Candida</i> wymagają terapii w sytuacji, gdy standardowe postępowanie jest nieskuteczne lub niewłaściwe. Refundacja obejmuje wskazania: leczenie poważnych lub inwazyjnych infekcji <i>Candida</i> dotyczących krwi, skóry, brzucha, układu moczowego, kości i stawów.</p>

<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS), 2006</b></p>	<p>Worykonazol (VFEND) Pfizer, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, 40 mg/mL zawiesina doustna na 70 mL,</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u> Rozszerzenie wskazań o leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (2006). Rekomendacja oparta na wytycznych "Management of invasive candidiasis and aspergillosis of the adult" z maja 2004 r. VOR rekomendowany we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inwazyjna aspergiloza,</li> <li>• leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii</li> <li>• ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>),</li> <li>• ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>,</li> </ul> <p>Poziom refundacji 65% VFEND zapewnia niewielką poprawę korzyści medycznych w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu do preparatu FUNGIZONE w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w przypadku szczepów <i>Candida</i> opornych na preparat TRIFLUCAN (2006)</p>
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, 2005, 2006</b></p>	<p>Worykonazol (VFEND), Pfizer Canada Inc, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, fio ka 200 mg z zawiesiną do iniekcji dożylniej</p>	<p><u>Rekomendacje pozytywne:</u> <b>2005:</b> Lek rekomendowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. <b>2006:</b> Lek rekomendowany w potwierdzonej inwazyjnej kandydemii opornej na flukonazol. Przy wydawaniu rekomendacji uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki otwartych badań RCT porównujących VOR do konwencjonalnej AMFB,</li> <li>• Przeciwgrzybiczą aktywność VOR względem szerokiego spektrum szczepów <i>Candida</i> opornych na flukonazol</li> <li>• Profil bezpieczeństwa VOR</li> <li>• Wyższy koszt VOR względem AMFB i flukonazolu może być uzasadniony tylko w przypadku pacjentów z inwazyjną kandydozą oporną na flukonazol</li> </ul> <p>VOR jest alternatywą dla AMFB w przypadku pacjentów, dla których nie zalecane jest doustne podanie leku w warunkach ambulatoryjnych.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2003, 2004, 2005, 2014</b></p>	<p>Worykonazol(VFEND), Pfizer Canada Inc, tabletki 50 mg, tabletki 200 mg, fio ka 200 mg z zawiesiną do iniekcji dożylniej / 200 mg proszek i rozpuszczalnik do roztworu do iniekcji / 40 mg/ml proszek do zawiesiny doustnej</p>	<p><b>2003:</b> VOR należy stosować tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy</li> <li>• infekcji wywołanych przez <i>Fusarium spp</i> i <i>Scedosporium spp</i></li> <li>• poważnych inwazyjnych Kandydoz opornych na flukonazol.</li> </ul> <p>VOR Powinien być podawany przede wszystkim pacjentom z obniżoną odpornością i infekcjami progresywnymi zagrażającymi życiu.</p> <p><b>2004:</b> VOR należy stosować zgodnie z ustaleniami SMC z 2003 r. Biodostępność leku podawanego drogą doustną jest prawie kompletna, co pozwala pacjentom na zamianę terapii między dożylną i doustną. Postać płynna leku może być alternatywą dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać tabletek.</p> <p><b>2005:</b> VOR rekomendowany u pacjentów z kandydemią bez neutropenii, opornych na leczenie flukonazolem, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują leczenia amfoterycyną B, jak również są w grupie wysokiego ryzyka działań niepożądanych przy stosowaniu amfoterycyny B.</p> <p><b>2014:</b> VOR nie rekomendowany w profilaktyce inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z HSCT wysokiego ryzyka. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zgłosił tego produktu w danym wskazaniu do SMC.</p>

**Tabela 66 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące VOR w inwazyjnej aspergilozie - podsumowanie**

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
kliniczne	Australia	RACP 2014	+				-
	Europa	ECIL-4 2014	+				-
	Europa	ECIL-5 2013	+				-
	Europa	CHMP 2013	+				-
	USA	UWHC 2011/2012	+				-
	USA	AHRQ 2011	+				-
	USA	IDSA 2008	+				-
	USA	ATS 2010	+				-
	Anglia	BCSH 2010	+				-
	Anglia	GMMMG 2010		+			Stosowanie VOR ograniczone do pacjentów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie itraconazolem lub amfoterycyną -
	USA	BCBS 2007	+				-
	Szwajcaria	FUNGINOS 2006		+			Należy mieć na uwadze różnice w farmakokinetyce VOR u poszczególnych pacjentów
refundacyjne	Australia	PBAC 2003, 2014	+				-
	Nowa Zelandia	PTAC 2010, 2012	+				-
	Kanada	CED 2007	+				-
	Francja	HAS 2006	+				-
	Kanada	CADTH 2005, 2006	+				-
	Szkocja	SMC 2014	+				-

**Tabela 67 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące VOR w kandydemii bez towarzyszącej neutropenii - podsumowanie**

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
kliniczne	Europa	ESCMID 2012	+				-
	Europa	ECIL-4 2014	+				-
	Europa	ECIL-5 2013	+				-
	Europa	CHMP 2013	+				-
	USA	UWHC 2011/2012		+			-
	USA	AHRQ 2011	+				-
	USA	IDSA 2011	+				-
	USA	ATS 2010	+				-
	Anglia	BCSH 2010	+				-



	Anglia	GMMMG 2010	+			-
	USA	BCBS 2007	+			-
	Szwajcaria	FUNGINOS 2006		+		-
	USA	WKH 2014		+		-
	Europa	ESCMID 2012	+			-
refundacyjne	Australia	PBAC 2003, 2014	+			-
	Nowa Zelandia	PTAC 2010, 2012	+			-
	Kanada	CED 2007	+			-
	Francja	HAS 2006	+			-
	Kanada	CADTH 2005, 2006	+			-
	Szkocja	SMC 2014	+			-

## 10. Opinie ekspertów

Tabela 68. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>Prof. dr hab. Lech Cierpka</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii</b>	Lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność ryczałtowa): „koszt terapii może być akceptowalny” Lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii (dostępny dla pacjenta bezpłatnie): „koszt terapii zbyt wysoki na finansowanie ze środków publicznych”	Lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii (dostępny dla pacjenta bezpłatnie): „zbyt wysoki koszt terapii”	Lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność ryczałtowa): „Pacjent w ramach odpłatności ryczałtowej nie będzie narażony na wysokie koszty opłat za lek” Lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii (dostępny dla pacjenta bezpłatnie): „Finansowanie ze środków publicznych bez współpłacenia przez pacjenta w tej sytuacji wydaje się być nadużyciem”

## 11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 69. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	VOR 200 mg, VOR 400 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy VOR 200 mg i 400 mg jest finansowany w żadnym z 29 krajów, dla których przekazano informacje.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 15.04.2015 r., znak PLR.4600.638.2015 i PLR.4600.639.2015.JM 20.03.2015 r., Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Voriconazol Polpharma, *voriconazolum*, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach: (1) inwazyjna aspergiloza, (2) kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, (3) ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*), (4) ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

### Problem zdrowotny

Aspergiloza obejmuje szeroki zakres jednostek chorobowych wywoływanych przez gatunki z rodzaju *Aspergillus* (kropidlak). *Aspergillus* to grzyb pleśniowy z rodziny *Trichocomaceae* powszechnie występujący w środowisku. Kandydemia dotyczy zakażenia ogólnoustrojowego grzybami z gatunku *Candida* (dodatni posiew krwi świadczący o zakażeniu). Neutropenia - stan hematologiczny polegający na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l.

Inwazyjna aspergiloza stanowi 10-20% wszystkich infekcji grzybiczych. Infekcje potencjalnie zagrażające życiu związane są z zaburzoną odpornością i najczęściej dotyczą pacjentów z neutropenią, po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) i organów, z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub poddanych immunosupresji. Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Śmiertelność w przypadku kandydemii wynosi od 20-40%.

### Wnioskowana technologia

Voriconazol Polpharma (voriconazolum, 200 mg, tabletki powlekane) - lek hamujący zależną od cytochromu P450 demetylację 14-alfa-lanosterolu, stanowiącego istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów.

### Alternatywne technologie medyczne

Leczenie inwazyjnej aspergilozy: amfoterycyna B, kaspofungina, itraconazol, pozakonazol, inne

Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii: flukonazol, echinokandyny, amfoterycyna B, anidulafunginy

### Skuteczność kliniczna

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa VOR w zestawieniu z komparatorem AMFB we wskazaniu: leczenie inwazyjnej aspergilozy oraz z komparatorem w postaci schematu leczenia AMFB, a następnie FLU, we wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W jego wyniku zidentyfikowano 2 próby kliniczne:

- Global Comparative Aspergillosis Study (GCA) (Herbrecht 2002, Patterson 2005, Herbrecht 2015) – VOR vs AMFB (konwencjonalna) w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą;
- Global Candidemia Study (GCS) (Kullberg 2005, PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005, Oude Lashof 2012) - VOR vs AMFB + flukonazol w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

### Wyniki analizy skuteczności:

Na podstawie danych z próby GCA stwierdzono istotną statystycznie **wyższą korzyść z zastosowania VOR nad AMFB** w zakresie:

- 3-miesięcznego wskaźnika przeżycia: HR: 0,59; (95% CI: 0,40; 0,88) i HR: 0,57; (95% CI: 0,39; 0,82) (odpowiednio dla definicji aspergilozy wg GCA i EORTC/MSG 2008). Istotność wskazano także dla subpopulacji z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (HR: 0,58; (95% CI: 0,38; 0,88)) oraz dla subpopulacji z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych (AHSCT) (HR: 0,35; (95% CI: 0,17; 0,66)) w obu przypadkach definicja aspergilozy wg EORTC/MSG 2008;
- zgonów (RR: 0,52; (95% CI: 0,33; 0,83))
- pozytywnej odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy), parametry RB wyniosły odpowiednio 1,79 (95% CI: 1,37; 2,33) - ITT i 1,67 (95% CI: 1,25; 2,24) – populacja mITT.
- w zakresie następujących punktów końcowych (populacja mITT), tj. częściowej odpowiedzi na leczenie: (RB: 2,22; (95% CI: 1,33; 3,40)), niepowodzenia leczenia: (RR: 0,65; (95% CI: 0,51; 0,84)) oraz negatywnej odpowiedzi na leczenie (RR: 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)). W tym ostatnim przypadku znamienne przewagę VOR nad AMFB wykazano także dla osób z aspergilozą definiowaną wg wytycznych EORTC/MSG 2008, w tym dla populacji ogółem (RR: 0,65; (95% CI: 0,53; 0,78)) oraz subpopulacji z możliwą aspergilozą (RR: 0,57; (95% CI: 0,37; 0,87)) i z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (RR: 0,67; (95% CI: 0,55; 0,83)).

Na podstawie danych z próby GCS stwierdzono:

- brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie 14-tygodniowego przeżycia, przy czym w grupie VOR raportowano o 6% mniej zgonów niż w grupie AMFB/FLU.
- VOR jest technologię „nie mniej” skuteczną od AMFB/FLU w zakresie wskaźnika sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii
- brak istotności statystycznej w odniesieniu do pozostałych wskaźników sukcesu leczenia, tj. raportowanych w ostatnim możliwym punkcie czasowym, po zakończeniu terapii (w tym po 2 i 6 tyg. od zakończeniu terapii, a także w zakresie wskaźników niepowodzenia leczenia: w ostatnim możliwym punkcie czasowym i po zakończeniu terapii.

### Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej **GCA** (inwazyjna aspergiloza) wskazała znamienne statystyczną wyższą korzyść z zastosowania VOR nad AMFB w zakresie ryzyka utraty pacjentów z badania (RR: 0,79; (CI 95%: 0,63; 0,98)) i zdarzeń niepożądanych, tj. gorączki lub dreszczy (RR: 0,12; (CI 95%: 0,05; 0,28)). Oceniana technologia jest znamienne gorsza od komparatora w przypadku zdarzeń niepożądanych, takich jak zaburzenia widzenia (RR: 10,37; (95% CI: 5,17; 20,79)) i reakcje skórne (RR: 2,54; (CI 95%: 1,02; 6,36)). W zakresie ciężkich działań niepożądanych znamienne statystycznie przewagę VOR nad AMFB odnotowano w odniesieniu do działań ogółem (RR: 0,55; (CI 95%: 0,36; 0,85)) i raportowanych jako niewydolność nerek (RR: 0,10; (CI 95%: 0,02; 0,42)). Dla pozostałych działań niepożądanych (halucynacje lub uczucie splątania) i ciężkich działań niepożądanych (hipokaliemii, układowych działań niepożądanych, duszności, niedociśnienia, wysypki oraz zaburzeń metabolicznych, wątroby, przewodu pokarmowego, hematologicznych, neurologicznych i widzenia) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej GCS (kandydemia bez towarzyszącej neutropenii) wskazała, że w zakresie rezygnacji pacjentów z badania w większości przypadków różnice między VOR a AMFB/FLU nie są istotne statystycznie. Wyjątek stanowią różnice w odniesieniu do rezygnacji z powodu działań niepożądanych ogółem oraz działań niezwiązanych z zastosowanym lekiem – w obu przypadkach raportowano znamienne więcej rezygnacji w ramieniu VOR (odpowiednio RR: 2,14; (1,07; 4,28) i RR: 3,69; (CI 95%: 1,13; 12,08)) U pacjentów stosujących VOR, w porównaniu z grupą otrzymującą

AMFB/FLU, znamienne rzadziej raportowano zaburzenia ze strony nerek (RR: 0,38; (CI 95%: 0,23; 0,64)) oraz dreszcze (RR: 0,39; (CI 95%: 0,16; 0,95)). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. zaburzeń ze strony wątroby, sepsy, gorączki, wymiotów, wysypki i zaburzeń widzenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami, przy czym w grupie VOR najczęściej raportowano zaburzenia ze strony wątroby (23%), a w grupie AMFB/FLU – sepsę (25%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania worykonazolu podawanego doustnie (Voriconazol Polpharma) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przeprowadzono analizę efektywności kosztów gdzie jednostką efektu były zyskane lata życia. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Horyzont czasowy analizy zależał od wskazania, w którym wnioskowana interwencja była oceniana: dla wskazania inwazyjna aspergiloza, w którym porównywano VOR vs AMFB przyjęto 12-tygodniowy oraz dożywni horyzont czasowy natomiast dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii, w którym porównywano VOR vs. AMFB/FLU przyjęto 14-tygodniowy horyzont badania.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu AMFB worykonazolem wynosi odpowiednio 85 177,79 PLN/ 85 999,34 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej, a zatem worykonazol jest strategią efektywną kosztowo.

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z inwazyjną aspergilozą w dożywnim horyzoncie czasowym pokazują, że worykonazol, jest strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z amfoterycyną B, a zatem worykonazol jest strategią dominującą nad AMFB.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego dnia życia (LDG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 576,31 PLN z perspektywy NFZ oraz 563,71 PLN z perspektywy wspólnej.

Z przeprowadzonej analizy koszty-efektywność przeprowadzonej dla populacji chorych z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu schematu AMFB/FLU worykonazolem wynosi 210 795,63 PLN z perspektywy NFZ oraz 206 185,16 PLN z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej.

Należy mieć na uwadze, iż analiza ekonomiczna wnioskodawcy jak i przedstawiony model charakteryzuje się niską jakością dlatego należy z wielką ostrożnością podchodzić do prezentowanych wyników oraz wniosków.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Voriconazol Polpharma (worykonazol) stosowanego w rozpoznaniach:

- 1) Inwazyjna aspergiloza;
- 2) Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii,

pomijając jednocześnie wpływ refundacji dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań:

- 3) Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei)
- 4) Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.

Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z krajów europejskich, w tym również danych polskich.



Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego w 2,5-rocznym** horyzoncie czasowym, obejmującym okres od lipca 2015 do grudnia 2017 roku. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – brak refundacji leku Voriconazol Polpharma p.o. ze środków publicznych;
- **Scenariusz nowy** – lek Voriconazol Polpharma jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz równoległe w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia bez towarzyszącej neutropenii.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do **nowej, odrębnej grupy limitowej**: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu – worykonazol. Założono, że refundacja worykonazolu w formie doustnej będzie miała miejsce jednocześnie w ramach dwóch kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę oraz w ramach leków dostępnych w chemioterapii. W związku z powyższym wprowadzono zasadniczy podział pacjentów przyjmujących worykonazol p.o. na dwie grupy – pacjentów onkologicznych oraz nieonkologicznych.

W niniejszej analizie, zarówno dla grupy pacjentów z inwazyjną aspergilozą jak i kandydemią bez towarzyszącej neutropenii uwzględniono następujące kategorie kosztów: Koszty worykonazolu (i.v., p.o.), koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory, koszty refundacji innych leków przeciwgrzybiczych (flukonazol), koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta. Wśród kosztów innych leków przeciwgrzybiczych nie wyodrębniono kosztów komparatora dla worykonazolu – amfoterycyny B, która finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego (JGP).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy przeprowadzonej na podstawie oszacowań uwzględniających założenie o finansowaniu produktu Voriconazol Polpharma w ramach tylko jednej z kategorii dostępności refundacyjnej:

- 3) lek dostępny w aptece na receptę lub
- 4) lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Voriconazol Polpharma w populacji docelowej analizy powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w wariantcie **podstawowym (minimalnym/maksymalnym)** o około [ ] ([ ]) w pierwszym roku refundacji począwszy od lipca 2015 r., natomiast w kolejnych latach odpowiednio [ ] i [ ] w drugim i trzecim roku refundacji.

Z perspektywy pacjenta refundacja wnioskowanego leku będzie wg oszacowań wnioskodawcy generowała oszczędności, które wyniosą ok. [ ] w każdym z analizowanych okresów.

Wyniki analizy wrażliwości sugerują, że włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do refundacji wyłącznie w ramach refundacji aptecznej spowoduje dodatkowe obciążenie dla płatnika publicznego w wysokości ok. [ ] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [ ] zarówno w drugim jak i w trzecim roku refundacji. Z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego scenariusza spowoduje oszczędności rzędu ok. [ ] w pierwszym roku refundacji i ok. [ ] w drugim oraz w trzecim roku refundacji.

Wydanie zgody na refundację worykonazolu p.o. w ramach katalogu chemioterapii spowoduje z kolei dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ rzędu [ ] w pierwszym roku refundacji oraz odpowiednio [ ] i [ ] w drugim i w trzecim roku refundacji. Wyniki analizy z perspektywy pacjenta świadczą o możliwości wygenerowania oszczędności w wysokości ok. [ ] w każdym z analizowanych lat.

W związku z istotnymi błędami w konstrukcji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, korygujące zidentyfikowane w procesie weryfikacji błędy. W obliczeniach własnych uwzględniono korektę sposobu oszacowania średnich kosztów hospitalizacji dla każdego z rozpatrywanych wskazań oraz sposobu oszacowania kosztów całkowitych w scenariuszu istniejącym dla wskazania inwazyjna aspergiloza.

Zgodnie z wynikami oszacowań własnych AOTMiT wydanie decyzji o wprowadzeniu produktu leczniczego Voriconazol Polpharma będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wariantach **podstawowym (minimalnym/maksymalnym)** o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji począwszy od lipca 2015 r. oraz o ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku obowiązywania decyzji. Wprowadzenie wnioskowanego leku wpłynie natomiast pozytywnie na wydatki pacjentów, zmniejszając ponoszone przez nich koszty o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz o ok. [redacted] w drugim i ok. [redacted] trzecim roku refundacji.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wszystkie wytyczne rekomendują VOR w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Poziom rekomendacji dla ocenianej technologii jest przeważnie wyższy niż w przypadku pozostałych leków przeciwgrzybiczych. Jedynie wytyczne GMMG 2010 i FUNGINOS 2006 wskazują na ograniczenia w stosowaniu VOR w omawianym wskazaniu. Stopień rekomendacji może różnić się w zależności od rodzaju terapii (podstawowa, ratująca) i stanu klinicznego pacjenta (HSCT, nowotwory krwiotwórcze, przeszczepy). Wytyczne sugerują wiele możliwych i akceptowalnych konfiguracji terapeutycznych VOR z innymi lekami przeciwgrzybiczymi.

Zgodnie z wytycznymi VOR jest umiarkowanie rekomendowany w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Stopień rekomendacji może różnić się w zależności od czynnika etiologicznego infekcji; podatności na leczenie przeciwgrzybicze, stopnia nasilenia choroby, występowania chorób współtowarzyszących (przede wszystkim wszelkich zaburzeń odporności), przebytych operacji czy oporności na leki przeciwgrzybicze.

VOR (50 mg i 200 mg) uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od instytucji HAS, PBAC, PTAC, CED, CADTH, SMC.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyny

<b>ChPL Voriconazol Polpharma EMA</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Voriconazol Polpharma Strona internetowa European Medicines Agency; <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>FUNGINOS 2006</b>	Wytuczne Fungal Infection Network of Switzerland "Treatment options of invasive fungal infections in adults", 2006
<b>Murray 2011</b>	Murray, Patrick R. Mikrobiologia. Elsevier Urban & Partner, 2011.
<b>Szczeklik 2014</b>	Gajewski, P. (2014). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.

#### Rekomendacje kliniczne

<b>AHRQ 2011</b>	Wytuczne Agency for Healthcare Research and Quality, NGC-10334, NGC-10338
<b>ATS 2010</b>	Wytuczne American Thoracic Society, An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients, 2010
<b>BCBS 2007</b>	Rekomendacje Blue Cross Blue Shield of Western New York, Drug Therapy Guidelines: Lamisil® (terbinafine), Sporanox® (itraconazole), Penlac® (ciclopirox)NF, Vfend® (voriconazole), 2007
<b>BCSH 2010</b>	Wytuczne British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy, 2010
<b>CHMP 2013</b>	Rekomendacje Committee for Medicinal Products for Human Use, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002669/WC500144017.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002669/WC500144017.pdf</a>
<b>ECIL-4 2014</b>	Groll AH. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):e327-40.
<b>ECIL-5 2013</b>	Herbrecht R, Tissot T, Agrawal A, Pagano L, Pettr kos G, Viscoli C, Groll A, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra C. 2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). 2013.
<b>ESCMID 2012</b>	Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petr kkos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.
<b>FUNGINOS 2006</b>	Wytuczne Fungal Infection Network of Switzerland "Treatment options of invasive fungal infections in adults", 2006"
<b>GMMM 2010</b>	Rekomendacje Greater Manchester Medicines Management Group Voriconazole (VFEND®) and Posaconazole (Noxafil®) for the treatment or prevention of invasive aspergillosis infection, 2010
<b>IDSA 2008, 2011</b>	Wytuczne Infectious Diseases Society of America, Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 2008; Clinical Practice Guidelines for the Management of Candida diseases: 2011 Update by the Infectious Diseases Society of America
<b>RACP 2014</b>	Wytuczne Royal Australasian College of Physicians Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014
<b>UWHC 2011/2012</b>	Wytuczne University of Wisconsin Hospitals and Clinics, ANTIMICROBIAL USE GUIDELINES University of Wisconsin Hospital and Clinics Pharmacy and Therapeutics Committee, Department of Pharmacy, Drug Policy Program,
<b>WKH 2014</b>	Wytuczne Wolters Kluwer Health, baza danych UpToDate, <a href="http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults">http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults</a>

#### Rekomendacje refundacyjne

<b>CADTH 2005, 2006</b>	Rekomendacje Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CED 2007</b>	Rekomendacje Committee to Evaluate Drugs
<b>HAS, 2006</b>	Rekomendacje Haute Autorité de Santé
<b>PBAC 2003, 2014</b>	Rekomendacje Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PTAC 2010, 2012</b>	Rekomendacje Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>SMC 2002, 2004, 2014</b>	Rekomendacje Scottish Medicines Consortium

#### Analiza kliniczna

<b>Blyth 2010</b>	Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17;(2):CD006343.
<b>Freemantle 2011</b>	Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. J Antimicrob Chemother. 2011 Jan;66 Suppl 1:i25-35.
<b>Gafer-Gvili 2008</b>	Gafer-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1011-21.
<b>Herbrecht 2002</b>	Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15.
<b>Herbrecht 2015</b>	Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA. Application of the 2008 Definitions for Invasive Fungal Diseases to the Trial Comparing Voriconazole Versus Amphotericin B for Therapy of Invasive Aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and

<b>Jørgensen 2014</b>	Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. Clin Infect Dis. 2015 Mar 1;60(5):713-20.
<b>Kullberg 2005</b>	Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 24;2:CD004707. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.
<b>Lashof 2012</b>	Oude Lashof AM, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HT, Rex JH, Kullberg BJ. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3133-7.
<b>Mills 2009</b>	Mills EJ, Perri D, Cooper C. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009; 8: 23.
<b>Patterson 2005</b>	Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, Denning DW. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41(10):1448-52.
<b>PharmaWebsynopsis-final-16-September 2005</b>	Protocol 150-608 „PharmaWebsynopsis-final-16-September 2005”. <a href="http://art45-paediatric-studies-docs.ema.europa.eu/GROUP%20V/voriconazole/150-608%20PhRMA%20Web%20Synopsis.pdf">http://art45-paediatric-studies-docs.ema.europa.eu/GROUP%20V/voriconazole/150-608%20PhRMA%20Web%20Synopsis.pdf</a> .
<b>Wang 2010</b>	Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jun;54(6):2409-19.
<b>AE I BIA</b>	
<b>Ament 2007</b>	Ament AJHA, Hubben MWA, Verweij T, Poynton C, Kumar RN, Jansen JP. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modeling approach. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):385–393.
<b>Dominguez-Gil 2007</b>	Dominguez-Gil A, Martin I, Garcia Vargass M, Del Castillo A, Diaz S, Sanchez C. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. Clinical Drug Investigation 2007; 27(3): 197-205.
<b>Garbino 2006</b>	Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with “inexpensive” amphotericin B cost saving if “expensive” voriconazole is only used on demand? Swiss Med Wkly. 2006;136(39–40):624–630.
<b>Greene 2007</b>	Greene RE, Mauskopf J, Roberts CS, Zyczynski T, Schlamm HT. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(24):2561–2568.
<b>Herbrecht 2002</b>	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.
<b>Herbrecht 2015</b>	Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA. Application of the 2008 Definitions for Invasive Fungal Diseases to the Trial Comparing Voriconazole Versus Amphotericin B for Therapy of Invasive Aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. Clin Infect Dis. 2015 Mar 1;60(5):713-20.
<b>Jansen 2005</b>	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.
<b>Jansen 2005</b>	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.
<b>Kullberg 2005</b>	Krajewska-Kuśak E. Zarys mykologii dla pielęgniarek. 2005. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.
<b>Kullberg 2005</b>	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.
<b>Lewis 2005</b>	Lewis JS, Boucher HW, Lubowski TJ, Ambegaonkar AJ, Day DL, Patterson TE. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. Pharmacotherapy. 2005;25(6):839–846.
<b>Rex 2003</b>	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
<b>Rotstein 2004</b>	Rotstein C, Laverdière M, Marciniak A, Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2004;15(5):277–284.
<b>Rotstein 2008</b>	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
<b>Rotstein 2008</b>	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.
<b>Selleslag 2009</b>	Selleslag D, Vogelaers D, Marbaix S. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Belgium. Acta Clin Belg 2009;64:393-8 (abstrakt). <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19999386">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19999386</a>
<b>Ustawa o ref</b>	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.
<b>Wenzel 2005</b>	Wenzel R, Del Favero A, Kibbler C, et al. Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother. 2005;55(3):352–361.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego, Worykonazol (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- Zal. 2. [REDACTED], Analiza efektywności klinicznej worykonazolu (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- Zal. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna worykonazolu (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015;
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet worykonazolu (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, Nuevo Health Technology Assesment, 2015.
- Zal. 5. [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna dla leku Voriconazol Polpharma®, Nuevo Health Technology Assesment, 2015.
- Zal. 6. [REDACTED], Worykonazol (Voriconazol Polpharma®) stosowany w chemioterapii i na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń – odpowiedź na pismo znak –PLR.4600.638.2015.JM(1), Nuevo Health Technology Assesment, 2015.