

Analiza Ekonomiczna

Cresemba[®] (izawukonazol)

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów,
u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz
- w leczeniu mukormykozy u pacjentów,
u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 października 2021 r.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
1 Cel analizy.....	11
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Cresemba i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
3.1 Metodyka.....	21
3.1.1 Cel	21
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	22
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
3.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	24
3.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	29
4 Metodyka analizy ekonomicznej	31
4.1 Strategia analityczna.....	31
4.2 Technika analityczna.....	31
4.3 Perspektywa analizy.....	32
4.4 Horyzont czasowy	33
4.5 Dyskontowanie	33
4.6 Zużyte zasoby.....	33
4.6.1 Główne źródła danych.....	33
4.6.2 Dawkowanie i schemat podawania leków.....	34
4.6.3 Czas trwania leczenia i hospitalizacji	37
4.7 Ocena kosztów.....	39
4.7.1 Koszt nabycia leków	40
4.7.2 Koszt hospitalizacji	43
5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	45

5.1	Analiza podstawowa	45
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	46
6	Walidacja modelu	48
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu	49
6.2	Walidacja konwergencji	49
6.3	Walidacja zewnętrzna	49
7	Wyniki analizy podstawowej	50
7.1	Analiza minimalizacji kosztów	50
7.1.1	Perspektywa płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz)	50
7.1.2	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	53
7.1.3	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	54
7.2	Analiza progowa	56
7.2.1	Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	56
7.2.2	Wyniki analizy progowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	57
8	Wyniki analizy wrażliwości	58
8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	58
8.1.1	Perspektywa płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz)	58
8.1.2	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	61
8.1.3	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	64
8.2	Analiza progowa wrażliwości	67
8.2.1	Wyniki analizy progowej wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) 67	
8.2.2	Wyniki analizy progowej wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) 70	
9	Ograniczenia analizy	74
10	Dyskusja	75
11	Wnioski końcowe	77
12	Załączniki	78
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	78
12.2	Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.	78

Spis tabel.....	80
Spis wykresów.....	82
Piśmiennictwo.....	83

Wykaz skrótów

ABLС	amfoterycyna B w kompleksach lipidowych
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
bd.	brak danych
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości
DT	drzewo decyzyjne (z ang. <i>decision tree</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Inwazyjna aspergiloza (z ang. <i>invasive aspergillosis</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFD	Inwazyjne choroby grzybicze (ang. <i>Invasive Fungal Diseases</i>)
ISA	izawukonazol
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kaps.	kapsułka
L-AmB	liposomalna amfoterycyna B
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POS	pozakonazol
PPP	perspektywa płatnika publicznego

PPP+P	perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
VOR	worykonazol
WHO	Światowa organizacja zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Streszczenie

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w leczeniu dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka – w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (zał. C do MZ 20/08/2021),
- Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek – w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do MZ 20/08/2021) oraz w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (zał. C do MZ 20/08/2021).

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja,

interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne), oraz analizy klinicznej.

Populację docelową analizy, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Cresemba (izawukonazol), stanowią dorośli chorzy z inwazyjną aspergilozą (ang. *invasive aspergillosis*, IA), u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz chorzy z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cresemba (izawukonazol). Jako komparatory w leczeniu IA przyjęto amfoterycynę B w postaciach lipidowych - preparat AmBisome, zawierający liposomalną amfoterycynę B oraz produkt Abelcet, zawierający amfoterycynę B w kompleksach lipidowych. W przypadku chorych z mukormykozą, u których nie jest wskazane stosowanie AmB nie istnieją obecnie inne (poza izawukonazolem) rekomendowane i skuteczne opcje terapeutyczne, w związku z czym jako technologię opcjonalną rozważono zastosowanie leku Cresemba na obecnych zasadach finansowania (rozliczenie kosztu leku w ramach wyceny JGP).

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

Ze względu na istotny wpływ sposobu refundacji leków przeciwgrzybiczych na koszty świadczeniodawców, analizę przeprowadzono w pierwszej kolejności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), świadczeniobiorców

i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz). Uwzględnienie wydatków ponoszonych przez świadczeniodawców wydaje się niezbędne do wykazania całościowego wpływu finansowania izawukonazolu w ramach wykazu leków refundowanych, gdyż obecny sposób finansowania technologii opcjonalnych w ramach systemu JGP nie odzwierciedla rzeczywistych wydatków związanych z zastosowaniem kosztownych terapii lekowych. W szczególności, wartości rozliczanych grup JGP są często niewystarczające do pokrycia wysokich kosztów zakupu amfoterycyny B (i izawukonazolu) w ramach JGP, w konsekwencji zwiększając zadłużenie szpitali. Z drugiej strony koszty te są „niewidoczne” z perspektywy budżetu na refundację leków, co może prowadzić do mylnego wniosku o braku zasadności finansowania leczenia przeciwgrzybiczego w ramach wykazu leków refundowanych. W związku z powyższym przyjęta szeroka perspektywa uwzględniająca wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia powinna być traktowana jako główna perspektywa analizy. Ponadto zgodnie z wymaganiami minimalnymi oraz polskimi wytycznymi HTA analizę wykonano również z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), oraz, ze względu na współpłacenie, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (PPP+P).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie leczenia epizodu inwazyjnej choroby grzybiczej. Uwzględniono koszty związane z leczeniem ocenianej jednostki chorobowej, w związku z czym horyzont oceny kosztów nie przekraczał jednego roku.

Poza analizę podstawową przeprowadzono analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej – deterministyczną analizę wrażliwości (DSA), w której

testowano alternatywne założenia i zestawy danych (analiza scenariuszy) bądź też pojedynczym parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (jednokierunkowa AW).

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto dostępnych prezentacji produktu leczniczego Cresemba, przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

Perspektywa PPP+P+świadcz

W wariantcie uwzględniającym RSS w perspektywie PPP+P+świadcz średni całkowity koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy oszacowano na [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt leczenia produktem Cresemba, uwzględniając RSS, jest [REDACTED] względem terapii produktem AmBisome oraz [REDACTED] w porównaniu do leczenia produktem Abelcet.

Średni całkowity koszt leczenia epizodu mukormykozy lekiem Cresemba w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED], uwzględniając finansowanie w ramach wykazu A/C oraz [REDACTED] w przypadku finansowania w ramach JGP, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka. Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C, uwzględniając RSS, jest [REDACTED] względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP.

W wariantcie nieuwzględniającym RSS koszt leczenia produktem Cresemba jest [REDACTED] względem terapii produktem AmBisome oraz [REDACTED] w porównaniu do leczenia produktem Abelcet.

Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C bez uwzględnienia RSS jest [REDACTED] względem leczenia izawukonazolem finansowanym w ramach JGP.

Perspektywa PPP / PPP+P

Koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy produktem Cresemba jest [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu do każdego z preparatów amfoterycyny B (odpowiednio AmBisome i Abelcet).

Koszt leczenia epizodu mukormykozy z zastosowaniem produktu Cresemba finansowanego w ramach wykazu A/C, jest [REDACTED] [REDACTED] względem izawukonazolu finansowanego w ramach JGP.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w prawie każdym wariantcie AW z perspektywy wspólnej [REDACTED] płatnika [REDACTED] publicznego,

świadzeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz) leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najtańszą opcją leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy, uwzględniając RSS oraz bez RSS. Wyjątek stanowił wariant oceniający zmniejszenie łącznego czasu trwania terapii produktem Abelcet z 21 dni na 14 dni. Podobnie, w każdym wariantcie AW z uwzględnieniem RSS leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najtańszą opcją leczenia epizodu mukormykozy.

W każdym wariantcie AW z perspektywy PPP i PPP+P, leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najbardziej kosztowną opcją leczenia, co wynika z aktualnego sposobu rozliczania komparatorów w ramach JGP.

Wnioski końcowe

Koszty leczenia inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy przy wnioskowanych warunkach refundacji produktu Cresemba (w ramach katalogu aptecznego i chemioterapii) są wyższe z perspektywy płatnika publicznego oraz niższe z perspektywy świadczeniodawcy, co potwierdza, że realizacja wnioskowanych warunków finansowania produktu Cresemba doprowadzi do przesunięcia wydatków na lek ze świadczeniodawcy na NFZ, jednak nie spowoduje dodatkowych wydatków z łącznej perspektywy płatników i szpitala.

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol i.v. i p.o.) w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane,
- z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka – w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (zał. C do *MZ 20/08/2021*),
- Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek – w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do *MZ 20/08/2021*) oraz w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (zał. C do *MZ 20/08/2021*).

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny dla analizy ekonomicznej został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Cresemba 2021*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P);
- Wnioskowana interwencja (I);
- Komparatory (C);
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizie kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Cresemba ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Cresemba (izawukonazol), stanowią dorośli chorzy:

- z inwazyjną aspergilozą (IA, z ang. *invasive aspergillosis*), u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane,

- z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Wnioskowane wskazania refundacyjne są zawężone względem zarejestrowanych wskazań produktu Cresemba w zakresie inwazyjnej aspergilozy (brak wymagań dot. postępowania w przypadku braku możliwości zastosowania worykonazolu w *ChPL Cresemba 2021*) oraz zgodne z ChPL w zakresie leczenia mukormykozy. Główne badania kliniczne dotyczące skuteczności produktu Cresemba - *SECURE* (główna publikacja *Maertens 2016*) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz *VITAL* (główna publikacja *Marty 2016*) w leczeniu mukormykozy – przeprowadzono w populacjach szerszych niż docelowa (włączano odpowiednio chorych z IA kwalifikujących się do zastosowania worykonazolu oraz chorych z mukormykozą bez przeciwwskazań do zastosowania amfoterycyny B).

Zarówno inwazyjna aspergiloza, jak i mukormykoza klasyfikowane są jako inwazyjna choroba grzybicza (IFD, z ang. *Invasive Fungal Disease*), tj. jako zakażenie narządowe o etiologii grzybiczej, które najczęściej dotyka osób obciążonych (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażonych HIV lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego) i potencjalnie może skutkować poważnymi, zagrażającymi życiu konsekwencjami. Z tego względu w praktyce klinicznej leczenie rozpoczynane jest zazwyczaj natychmiast po stwierdzeniu czynników ryzyka przy obecności objawów klinicznych i radiologicznych, jeszcze przed potwierdzeniem rodzaju inwazyjnego patogenu. Ze względu na znaczne trudności w precyzyjnym diagnozowaniu danej infekcji (m.in. nieswoisty charakter objawów), większość rozpoznań charakteryzowanych jest jako „prawdopodobne”. Ponieważ potwierdzenie i precyzyjne określenie inwazyjnego gatunku jest możliwe dopiero po kilku dniach od stwierdzenia objawów/czynników ryzyka IFD, w czasie których nieleczona infekcja może już doprowadzić do ciężkiego stanu pacjenta lub jego zgonu (*Skiada 2011, Roden 2005, Chamilos 2008, FDA 2015*), leczenie chorego podejmowane jest bez czekania na ostateczny wynik diagnozy. Praktyka ta stosowana jest tym bardziej, że często wynikiem badania jest rozpoznanie nieprecyzyjne lub okazuje się, że dokładne rozpoznanie jest niemożliwe. Dodatkowo, w przypadku mukormykozy, która występuje bardzo rzadko, oczekiwanie na wynik badania potwierdzającego jej mało prawdopodobną obecność mogłoby niepotrzebnie zwiększać ryzyko u pacjentów, którzy ostatecznie zostali zaatakowani przez inny, częściej występujący gatunek grzyba.

W tabeli poniżej podsumowano kryteria konieczne do spełnienia w celu potwierdzenia rozpoznania.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej zgodnie z kryteriami EORTC/MSG (Dzierżanowska 2015).

Rozpoznanie <u>potwierdzone</u> (pewne)	Rozpoznanie <u>prawdopodobne</u>	Rozpoznanie <u>możliwe</u>
dotatni wynik hodowli z miejsc fizjologicznie jałowych i precyzyjna identyfikacja patogenu, potwierdzone histopatologicznie	stwierdza się obecność czynników ryzyka, objawów klinicznych oraz charakterystycznych odchyień w badaniach obrazowych i obecność biomarkerów grzybiczych	stwierdza się obecność czynników ryzyka oraz objawów klinicznych (obrazowych)

Odzwierciedleniem takiego stanu rzeczy jest też charakterystyka pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego izawukonazolu w zakresie inwazyjnej aspergilozy (*SECURE*) – np. w ramieniu otrzymującym produkt Cresemba (N = 258), tylko 11% chorych miało potwierdzoną infekcję grzybiczą, w tym grzybami z rodzaju *Aspergillus* (*proven invasive mould disease*), u 44% stwierdzono prawdopodobną infekcję grzybiczą (*probable invasive mould disease*), kolejnych 34% określono jako chorych z możliwą infekcją (*possible invasive mould disease*), a u 10% ostatecznie nie potwierdzono takiej infekcji (*no invasive mould disease*).

Światowe wytyczne kliniczne dość precyzyjnie wskazują, jakie leczenie jest odpowiednie w przypadku chorych z podejrzeniem IFD, w tym inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (szczegółowy opis w *APD Cresemba 2021*). Podsumowując:

- w przypadku potwierdzonej IA, początkowe leczenie powinno obejmować worykonazol lub izawukonazol; u chorych nietolerujących worykonazol lub chorych z podejrzeniem zakażenia mieszanego z mukormykozą (brak skuteczności worykonazolu w tym wskazaniu) wskazane jest stosowanie lipidowych postaci amfoterycyny B (np. w obecności ciężkiej hepatotoksyczności lub możliwych interakcji z innymi lekami) lub izawukonazolu (np. u chorych z dysfunkcją nerek, u których worykonazol w formie i.v. nie jest możliwy do zastosowania); w szczególnych przypadkach wysokiej oporności na leczenie możliwe jest rozważenie terapii skojarzonej worykonazolem i echinokandynami lub innymi azolami (izawukonazol, pozakonazol);
- u chorych z mukormykozą leczenie z wyboru obejmuje lipidową postać amfoterycyny B (produkty lecznicze AmBisome i Abelcet), a u chorych z odpowiedzią na to leczenie stosuje się worykonazol, pozakonazol lub izawukonazol w celu stopniowego zmniejszania intensywności leczenia (ang. *step-down therapy*); u chorych nieodpowiadających na amfoterycynę B, stosuje się terapię ratunkową (ang. *salvage therapy*) pozakonazolem lub izawukonazolem, w zależności od stanu chorego; brak jest wystarczających danych klinicznych, aby rekomendować leczenie skojarzone.

Mając na uwadze wyżej opisane kwestie, w modelu ekonomicznym populację docelową podzielono ze względu na wskazania i dostępność leczenia w warunkach polskich na 2 główne podgrupy:

- chorzy z potwierdzoną inwazyjną aspergilozą, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane (ze względu na obecność przeciwwskazań lub nietolerancji leczenia bądź podejrzenia współwystępowania mukormykozy), którzy w obecnych warunkach otrzymują standardowo lipidową postać amfoterycyny B - forma liposomalna (L-AmB, AmBisome) lub forma kompleksu lipidowego (ABLC, Abelcet);
- chorzy z potwierdzoną mukormykozą, u których zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane – zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przedstawioną podczas *Advisory Board* zorganizowanego przez Wnioskodawcę, ze względu na brak innych dostępnych opcji leczenia pacjenci z tej grupy otrzymują leczenie izawukonazolem w warunkach szpitalnych, finansowane obecnie w ramach JGP.

Wyjaśnienia wymaga wskazanie izawukonazolu w zakresie mukormykozy, gdyż obejmuje ono warunek mówiący, że należy potwierdzić brak możliwości zastosowania u chorego terapii amfoterycyną B. Warunek ten sugeruje, że podjęcie decyzji terapeutycznej dotyczącej izawukonazolu może mieć miejsce dopiero w przypadku, gdy mukormykoza została potwierdzona, a dedykowane leczenie amfoterycyną B nie może zostać zastosowane. Oznacza to, że rozpoczęcie leczenia izawukonazolem może nastąpić dopiero po potwierdzeniu rozpoznania mukormykozy.

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Cresemba 2021*).

2.2 Oceniana interwencja

Cresemba® (izawukonazol) należy do grupy leków przeciwgrzybiczych, pochodnych triazolu. Mechanizm działania izawukonazolu polega na blokowaniu syntezy ergosterolu, czyli głównego składnika błon komórkowych grzybów. Zahamowanie produkcji ergosterolu odbywa się w procesie inhibicji enzymu zależnego od cytochromu P450 – 14 α -demetylasy lanosterolu – odpowiadającej za przekształcanie lanosterolu w ergosterol. W wyniku powyższych mechanizmów dochodzi do nagromadzenia się metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacji ergosterolu w błonach komórkowych, co skutkuje osłabieniem budowy i funkcjonowania błony komórkowej grzyba (*ChPL Cresemba 2021*).

Czas trwania leczenia izawukonazolem powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej. Leczenie rozpoczyna się od dawki nasycającej, a następnie zaleca się podawanie dawki podtrzymującej około 12-24 godz. od ostatniej dawki nasycającej. W tabeli poniżej podsumowano zalecane dawkowanie.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Cresemba (ChPL Cresemba 2021).

Sposób podania leku	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
dożylne	jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) co 8 godz. przez pierwsze 48 godz. (łącznie 6 podań)	jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godz. od podania ostatniej dawki nasycającej
doustne	dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawane co 8 godz. przez pierwsze 48 godz. (łącznie 6 podań)	dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej

Izawukonazol jest dostępny w postaci fiolek do podania dożylnego oraz w postaci twardych kapsułek stosowanych doustnie. Podanie doustne cechuje się dużą biodostępnością (98%), dlatego zmiana postaci podawania z dożylną na doustną powinna być uwarunkowana wskazaniem klinicznym (ChPL Cresemba 2021).

W porównaniu do innych leków z grupy azoli wykazujących aktywność przeciwko grzybom pleśniowym, izawukonazol jest związany z mniejszą hepatotoksycznością, ale może powodować skrócenie odstępu QTc (Cornely 2019).

W lipcu 2014 r. decyzją komisji europejskiej COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) produkt leczniczy Cresemba został uznany lekiem sierocym we wskazaniu do leczenia inwazyjnej aspergilozy, a rok później we wskazaniu do leczenia mukormykozy (EMA 2014, EMA 2015). Ponadto w 2015 r. wydano pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia izawukonazolu do obrotu na terenie UE w powyższych wskazaniach (EPAR Cresemba 2015).

Szczegółowy opis produktu leczniczego Cresemba przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Cresemba 2021).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do

zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Poniżej zamieszczono zestawienie statusu rejestracji i refundacji innych (poza izawukonazolem) leków, które zgodnie z przeprowadzonymi przeglądami wytycznych klinicznych (APD Cresemba 2021) są zalecane do stosowania w leczeniu pierwszego wyboru inwazyjnej aspergilozy (IA) i mukormykozy oraz u chorych z mukormykozą, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B (leczenie dorosłych pacjentów). W ramach analizy statusu refundacyjnego zweryfikowano obecność danego produktu leczniczego w aktualnym wykazie leków refundowanych (właściwe obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2021 r.) oraz w aktualnych zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – jako świadczeń do sumowania. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Status rejestracyjny i refundacyjny innych farmakoterapii zalecanych w leczeniu IA i mukormykozy u dorosłych chorych, stan na dzień 26.08.2021.

Lek	Jedyny produkt na rynku?1)	Wytyczne kliniczne	Rejestracja	Refundacja – wykaz leków refundowanych	Refundacja – świadczenie do sumowania
Inwazyjna aspergiloza (leczenie pierwszego wyboru)					
Worykonazol i.v.	NIE	TAK [+++]	TAK	NIE	NIE
Worykonazol p.o.	NIE	TAK [+++]	TAK	TAK (A, C)	NIE
Amfoterycyna B liposomalna (i.v.)	TAK- oryginalny	TAK [++]	TAK	NIE	NIE
Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych (i.v.)	TAK- oryginalny	TAK [++]	TAK	NIE	NIE
Mukormykoza (leczenie pierwszego wyboru i gdy nie jest wskazane zastosowanie AmB)					
Amfoterycyna B- liposomalna (i.v.)	TAK- oryginalny	TAK [+++] ²⁾	TAK	NIE	NIE
Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych (i.v.)	TAK- oryginalny	TAK [++]	TAK	NIE	NIE
Pozakonazol i.v.	NIE	TAK [+++] ³⁾	NIE	NIE	NIE
Pozakonazol p.o.	NIE	TAK [+++] ³⁾	NIE	NIE	NIE

1) sytuacja w Polsce – na podstawie Rejestru Produktów Leczniczych prowadzonego przez CSIOZ (Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia); obejmuje produkty lecznicze wpisane do Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Rzeczypospolitej Polskiej oraz produkty lecznicze wpisane do Wspólnotowego Rejestru Produktów Leczniczych), dostęp: <https://rejstry-medyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>;

2) w leczeniu pierwszego wyboru;

3) gdy nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B.

Spośród leków silnie lub umiarkowanie zalecanych do leczenia pierwszego wyboru IA w wykazie leków refundowanych ujęty jest worykonazol, jednak jedynie w postaci doustnej (tabletki powlekane). Lek refundowany jest w ramach wykazu A – refundacja apteczna i C – leki stosowane w chemioterapii. Worykonazol w postaci tabletek powlekanych posiada w Polsce liczne produkty generyczne i wyłącznie produkty generyczne objęte są refundacją (Voriconazol Accord, Voriconazole Mylan, Voriconazol Polpharma). Ponadto dopuszczony do obrotu, ale nierefundowany jest worykonazol w postaci zawiesiny doustnej (brak produktów generycznych); niemniej wytyczne postępowania w IA nie różnicują zaleceń w odniesieniu do formulacji worykonazolu. Pozostałe leki zalecane w leczeniu pierwszego wyboru IA, tj. worykonazol do infuzji dożylnych i amfoterycyna B (w postaci liposomalnej lub kompleksów lipidowych) są również zarejestrowane do stosowania w analizowanym wskazaniu, ale nie są refundowane ani w trybie „wykazowym”, ani jako świadczenia do sumowania. Worykonazol w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji posiada liczne produkty generyczne, natomiast liposomalna amfoterycyna B oraz amfoterycyna B w kompleksach lipidowych występują tylko jako produkty oryginalne dopuszczone do obrotu w Polsce – są to odpowiednio: produkt AmBisome (proszek do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg; Gilead Sciences Ireland UC) oraz produkt Abelcet (koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml; Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Spośród czterech wymienionych powyżej leków zalecanych w leczeniu mukormykozy, żaden nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, ponadto dwa z nich (pozakonazol do infuzji i.v. i pozakonazol w tabletkach dojelitowych) nie są w tym wskazaniu zarejestrowane. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przedstawioną podczas *Advisory Board* zorganizowanego przez Wnioskodawcę, ze względu na brak innych dostępnych opcji leczenia pacjenci mukormykozą, u których zastosowanie amfoterycyny B jest niewskazane, otrzymują leczenie izawukonazolem w warunkach szpitalnych finansowane obecnie w ramach JGP

Wobec powyższego, w ramach oceny ekonomicznej w podgrupie chorych z potwierdzoną inwazyjną aspergilozą, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane, za właściwy komparator dla izawukonazolu uznano amfoterycynę B (w formie liposomalnej [produkt AmBisome] oraz w kompleksach lipidowych [Abelcet]). W podgrupie pacjentów z potwierdzoną mukormykozą oraz przeciwwskazaniami / nietolerancją / opornością na lipidową postać amfoterycyny B, ocenę ekonomiczną ograniczono do oceny zmiany sposobu finansowania produktu Cresemba z ryczałtowego w ramach JGP na wykazowy (leczenie apteczne/katalog chemioterapii).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Więcej szczegółów dotyczących procesu doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Cresemba 2021*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.2) w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Cresemba i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Cresemba (izawukonazol) nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 20/08/2021*), możliwe jest natomiast sfinansowanie kosztu leku w ramach leczenia szpitalnego w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Preparat Cresemba może być również finansowany w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), jednak ponieważ refundacja terapii w ramach RDTL jest systemem stworzonym do indywidualnego leczenia pacjentów preparatami niedostępnymi w ramach refundacji ze środków publicznych, a prognoza liczby chorych otrzymujących terapię na drodze tej procedury jest utrudniona (zgodnie z informacją uzyskaną od Wnioskodawcy, na chwilę obecną żaden pacjent nie jest leczony izawukonazolem w ramach RDTL), powyższy tryb finansowania leczenia ten nie został uwzględniony w analizie.

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu Cresemba, dostępnego w następujących prezentacjach:

- CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (opakowanie zawierające 1 fiolkę a 200 mg izawukonazolu),
- CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde (opakowanie zawierające 14 kaps. a 100 mg izawukonazolu),

w leczeniu osób dorosłych z (1) inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane, oraz (2) mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba w rozważanym zakresie wskazań klinicznych zakładają:

- refundację postaci doustnej (p.o.) leku Cresemba w ramach listy aptecznej (wykaz A) oraz katalogu chemioterapii (wykaz C);
- refundację postaci dożylną (i.v.) leku Cresemba w ramach katalogu chemioterapii (wykaz C).

Wnioskuje się o utworzenie odrębnych grup limitowych, w skład której wchodziłyby właściwe dla danego katalogu prezentacje produktu leczniczego Cresemba. Zakłada się, że podstawę limitu w grupie limitowej izawukonazolu w katalogu chemioterapii będzie wyznaczać produkt leczniczy [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba obejmują ponadto instrument dzielenia ryzyka (RSS), w ramach którego:

[REDACTED]

pod rygorem nałożenia kary administracyjnej, o której mowa w art. 51 ustawy o refundacji.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba w zakresie warunków finansowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności) przedstawiono w poniższych tabelach (w ramach katalogu aptecznego - Tabela 4, w ramach katalogu chemioterapii - Tabela 5).

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach katalogu aptecznego.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Cresemba
Substancja czynna	izawukonazol
Dawka	100 mg
Postać farmaceutyczna	p.o. (kapsułki twarde)
Zawartość opakowania jednostkowego	14 kaps.; każda kapsułka zawiera 100 mg izawukonazolu
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (katalog A1)
Cena zbytu netto ⁰	██████████
Urzędowa cena zbytu ¹	██████████
Cena hurtowa brutto ²	██████████
Cena detaliczna	██████████
Grupa limitowa ³	Odrębna grupa limitowa, obejmująca izawukonazol
DDD ⁴	200 mg
DDD w opakowaniu	7
Cena hurtowa / DDD	██████████
Podstawa limitu w grupie	Tak
Wysokość limitu finansowania	██████████
Poziom odpłatności ⁵	ryczałtowa
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	3,20 zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	Wnioskodawca zobowiązuje się do ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu;

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Cresemba;

⁴ DDD na poziomie 200 mg, zgodnie z indeksem WHO ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AC05);

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*).

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach katalogu chemioterapii.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Cresemba	
Substancja czynna	izawukonazol	izawukonazol
Dawka	100 mg	200 mg
Postać farmaceutyczna	p.o. (kapsułki twarde)	i.v. (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
Zawartość opakowania jednostkowego	14 kaps.; każda kapsułka zawiera 100 mg izawukonazolu	1 fiolka, zawierająca 200 mg izawukonazolu

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Cresemba	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (katalog C)	
Cena zbytu netto ⁰		
Urzędowa cena zbytu ¹		
Cena hurtowa brutto ²		
Grupa limitowa ³	Odrębna grupa limitowa, obejmująca izawukonazol	
DDD ⁴	200 mg	200 mg
DDD w opakowaniu	7	1
Cena hurtowa / DDD		
Podstawa limitu w grupie	Nie	Tak
Wysokość limitu finansowania		
Poziom odpłatności ⁵	bezpłatnie	bezpłatnie
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	0 zł	0 zł

	Wnioskodawca zobowiązuje się do	Wnioskodawca zobowiązuje się do
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)		

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu;

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Cresemba;

⁴ DDD na poziomie 200 mg, zgodnie z indeksem WHO ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AC05);

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (Ustawa 2011).

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- populacja: chorzy z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą
- interwencja: izawukonazol
- komparator: dowolny
- metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań (wykluczano również stosowanie izawukonazolu w leczeniu profilaktycznym),
- metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 5 października 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed* i *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	“economic review” OR “cost effectiveness” OR “cost-effectiveness” OR “pharmacoeconomic” OR “cost minimization” OR “cost-minimization” OR “cost utility”	962 731

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
	OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	
#2	cresemba OR isavuconazole OR "isavuconazonium sulfate"	637
#3	"invasive mould disease" OR "invasive mold disease" OR mucormycosis OR aspergillosis OR "fungal infection" OR "aspergillus infection"	36 315
#4	#1 AND #2 AND #3	14

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 194 945
#2	cresemba OR isavuconazole OR 'isavuconazonium sulfate'	1 566
#3	'invasive mould disease' OR 'invasive mold disease' OR mucormycosis OR aspergillosis OR 'fungal infection' OR 'aspergillus infection'	44 700
#4	#1 AND #2 AND #3	57

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – *Cochrane Library*.

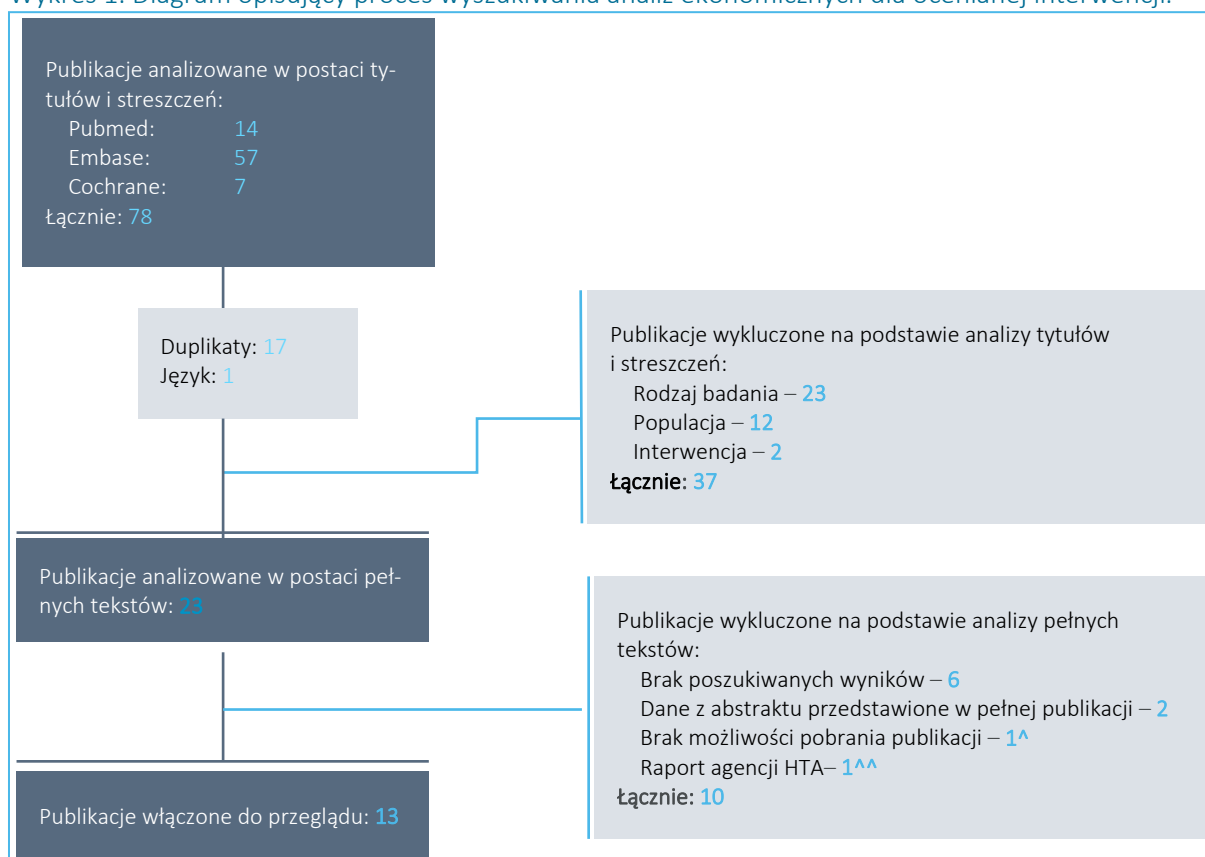
Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	90 328
#2	cresemba OR isavuconazole OR 'isavuconazonium sulfate'	65
#3	'invasive mould disease' OR 'invasive mold disease' OR mucormycosis OR aspergillosis OR 'fungal infection' OR 'aspergillus infection'	2 329
#4	#1 AND #2 AND #3	7

3.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie **78 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.



[^] pobranie jednej z publikacji nie było możliwe, w związku z czym została ona dodana do publikacji wykluczonych;

^{^^} raport CADTH 2019, opisany szczegółowo w podrozdziale 3.4.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono **13 opracowań**, w tym 6 publikacji pełnotekstowych (*Azanza 2020, Bagshaw 2017a, Bagshaw 2018, Beauchemin 2021, Floros 2019, Floros 2020, Harrington 2017*) oraz 6 abstraktów konferencyjnych (*Bagshaw 2017, Beauchemin 2020, Hajickova 2018, Inês 2020, Kuessner 2016, Pirrone 2018*). Wyniki z dwóch pełnych publikacji (*Beauchemin 2021, Pasqualotto 2010*) nie zostały włączone ze względu na brak możliwości pobrania ich treści. Wyniki odnalezione w abstrakcie *Beauchemin 2020* pokrywają się z danymi ze streszczenia publikacji *Beauchemin 2021*.

Dodatkowo do wykluczonych publikacji dodano raport CADTH z 2019 r., który został przedstawiony w wyszukiwaniu uzupełniającym (zob. rozdział 3.4), a także dwa abstrakty (*Harrington 2015, Floros 2018*), ponieważ zawarte w nich wyniki zostały już przedstawione w pełnych tekstach, włączonych do niniejszego przeglądu (*Harrington 2017, Floros 2020*).

Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania leczenia izawukonazolem w terapii chorych z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
<i>Azanza 2020</i>	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IFD (podejrzenie IA lub mukormykozy) ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: Hiszpania, koszt w € ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 3,00% ▪ Użyteczności: ocena na podstawie badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: 25 000 €/QALY 	ISA vs VOR	<p>Analiza podstawowa:</p> <p>ICUR: <u>11 734,79 €/QALY</u> (ΔQALY: 0,41; ΔKoszty: 4 759,53 €)</p>
<i>Bagshaw 2017</i>	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mukormykozą ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: Włochy, koszt w € ▪ Horyzont: do zakończenia leczenia ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: rejestr <i>Fungi-Scope</i>, badanie <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ISA vs L-AmB + POS	<p>Koszty:</p> <p>ISA: 30 730 € L-AmB + POS: 54 736 € Różnica: 24 006 €* </p>
<i>Bagshaw 2017a</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mukormykozą ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £ ▪ Horyzont: do zakończenia leczenia ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: rejestr <i>Fungi-Scope</i>, badanie <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ISA vs L-AmB + POS	<p>Koszty:</p> <p>ISA: 26 810 £ L-AmB + POS: 41 855 £ Różnica: 15 045 £*</p>
<i>Bagshaw 2018</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IFD (podejrzenie IA lub mukormykozy) ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £ ▪ Horyzont: do zakończenia leczenia ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SECURE</i> i <i>Leenders 1998</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ISA vs L-AmB + POS	<p>Koszty:</p> <p>ISA: 14 842 £ L-AmB + POS: 18 612 £ Różnica: 3 770 £*</p>
<i>Beauchemin 2020</i>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z podejrzeniem IFD płuc (IA lub mukormykozy) 	ISA vs VOR	<p>Analiza podstawowa:</p> <p>ICUR: <u>30 160 CAD/QALY</u></p>

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w CAD ▪ Horyzont: 5 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 CAD/QALY 		(Δ QALY: 0,146; Δ Koszty: 4 391 CAD)
<i>Floros 2019</i>	Szwecja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z podejrzeniem IA lub mukormykozy ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Szwecja, koszt w SEK ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Użyteczności: ocena na podstawie badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i>, rejestr <i>FungiScope</i> ▪ Próg opłacalności: 1 000 000 SEK/QALY 	ISA vs VOR	Analiza podstawowa: <u>ICER: 174 890 SEK/QALY</u> (Δ QALY: 0,3; Δ Koszty: 52 191 SEK)
<i>Floros 2020</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IFD (podejrzenie IA lub mukormykozy) ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £ ▪ Horyzont: dożywni (17 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	ISA vs VOR	Analiza podstawowa: <u>ICER: 8 242 £/QALY</u> (Δ QALY: 0,39; Δ Koszty: 3 228 £)
<i>Hajickova 2018</i>	Czechy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z podejrzeniem IA lub mukormykozy ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Czechy, koszt w € ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: próby kliniczne³ ▪ Próg opłacalności: 47 000 €/QALY 	ISA vs VOR	Analiza podstawowa: <u>ICER: 10 251 €/QALY</u> (Δ QALY: 0,30; Δ Koszty: 3 059 €)
<i>Harrington 2017</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IA ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA 	ISA vs VOR	Koszty: ISA: 44 748,38 \$ VOR: 52 166,16 \$ Różnica: -7 417,72 \$*

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszt w \$ ▪ Horyzont: do zakończenia leczenia ▪ Dyskontowanie: brak ze względu na krótki horyzont czasowy ▪ Użyteczności:- ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>SE-CURE</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$ 		
<i>Inês 2020</i>	Portugalia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IFD (podejrzanie IA lub mukormykozy) ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Portugalia, koszt w € ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 4% ▪ Użyteczności:- ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>SE-CURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ISA vs VOR	<p>Analiza podstawowa: <u>ICER: 10 668 €/QALY</u> (ΔQALY: 0,32; ΔKoszty: 3 408 €*)</p> <p>(dodatkowe wyniki w podgrupie pacjentów z uszkodzeniem nerek: ΔQALY: 0,39; ΔKoszty: 5,751 €)</p>
<i>Kuessner 2016</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z mukormykozą ▪ Sposób modelowania: bd. ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszt w £ ▪ Horyzont: do zakończenia leczenia ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności:- ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>VITAL</i>, rejestr <i>FungiScope</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	ISA vs L-AmB + POS	<p>Koszty: ISA: 26 810 £ L-AmB + POS: 41 855 £ Różnica:-15 045 £</p>
<i>Pirrone 2018</i>	Włochy ⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IA ▪ Sposób modelowania: DT ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: Włochy, koszt w €⁴ ▪ Horyzont: bd. ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności:- ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>SE-CURE</i> ▪ Próg opłacalności:30 000 € oraz 50 000 €⁵ 	ISA vs VOR	<p>Analiza podstawowa: <u>ICER: 35 925,07 €/QALY</u></p> <p>Koszty: ISA: 3 610,89 € L-AmB + POS: 2 249,67 € Różnica: 1 361,22 €*</p>

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 Analiza producenta przeprowadzona z użyciem modelu drzewa decyzyjnego (DT, z ang. *decision tree model*), dodatkowa analiza specjalistów z CADTH w oparciu o m.in. krzywe przeżycia z próby klinicznej *SECURE* oraz rozkład Weibulla;

2 analiza użyteczności kosztów przedstawiona przez producenta, poddana ocenie CADTH;

3 w abstrakcie nie podano szczegółowych źródeł;

4 dane dotyczące kosztów leczenia pobrano z włoskiej opieki szpitalnej (*Italian hospital care*);

5 na potrzeby badania autorzy przyjęli dwa różne progi opłacalności na podstawie wytycznych NICE;

IA inwazyjna aspergiloza (z ang. *invasive aspergillosis*);

ISA izawukonazol;

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

VOR worykonazol;
 L-AmB amfoterycyna B;
 POS pozakonazol;
 IFD inwazyjne zakażenie grzybicze (z ang. *invasive fungal disease*).

Wyniki analizy użyteczności-kosztów odnaleziono w *Azanza 2020* oraz w *Beauchemin 2020*. W publikacjach *Bagshaw 2017*, *Bagshaw 2017a*, *Bagshaw 2018*, *Kuessner 2016* odnaleziono wyniki analizy minimalizacji kosztów, natomiast pozostałe publikacje zawierały analizę kosztów-efektywności (*Floros 2019*, *Floros 2020*, *Hajickova 2018*, *Harrington 2017*, *Inês 2020*, *Pirrone 2018*). W większości publikacji jako horyzont czasowy przyjęto czas do zakończenia leczenia epizodu zakażenia grzybiczego lub okres dożywnotni. Ocenianą interwencję porównywano z worykonazolem (który jest stosowany w większości krajów jako leczenie standardowe inwazyjnej aspergilozy) lub z amfoterycyną B (podawaną w monoterapii lub w skojarzeniu z pozakonazolem w ramach standardowego leczenia przeciw IFD, w szczególności kiedy u chorego podejrzewa się zakażenie gatunkiem grzyba z rzędu *Mucorales*). W większości publikacji stosowano metodę drzewa decyzyjnego, według którego chorzy otrzymywali izawukonazol lub worykonazol jako leczenie pierwszego wyboru. W większości analiz autorzy korzystali z informacji z prób klinicznych *VITAL* i *SECURE*. Według przedstawionych powyżej analiz ekonomicznych, koszt leczenia izawukonazolem często przewyższa koszt worykonazolu. Warto jednak zaznaczyć, że terapia izawukonazolem wiąże się z podwyższeniem oceny jakości życia pacjentów w porównaniu do standardowej terapii (wzrost QALY w granicach od 0,146 przy dodatkowym koszcie 4 391 CAD według *Beauchemin 2020* do 0,41 przy dodatkowym koszcie 4 759,53 € według *Azanza 2020*).

3.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych, wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Cresemba w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Cresemba 2021*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano oceny 3 agencji: *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Group Secretariat Assessment Report (AWMSG)* oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, zawierające analizy ekonomiczne izawukonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy. W raportach *SMC* oraz *AWMSG* wyniki oceny zostały utajnione, w związku z czym w tabeli poniżej zamieszczono jedynie charakterystykę analizy *CADTH*.

Tabela 10. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH 2019</i>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy z IA lub mukormykozą ▪ Sposób modelowania: DT; rozkład Weibulla¹ ▪ Typ analizy: CUA² ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni (17 lat) ▪ Dyskontowanie: 1,5% po 1-szym roku ▪ Użyteczności: ocena na podstawie danych od producenta oraz badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Źródło danych klinicznych: informacje od producenta oraz badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	ISA vs VOR	<p>Analiza podstawowa producenta:</p> <p>ICUR: 10 154 \$/QALY ($\Delta$QALY: 0,479; ΔKoszty: 4 868 \$)</p> <p>Analiza CADTH:</p> <p>▪ <u>ICUR: 73 036 \$/QALY</u> ($\Delta$QALY: 0,073; ΔKoszty: 5 364 \$)</p>

W raporcie *CADTH 2019* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą, który wyniósł **10 154 \$/QALY**. Według autorów raportu *CADTH 2019*, podstawowy ICUR byłby na znacznie wyższym poziomie od wskazanego przez wnioskodawcę i wyniósłby **73 036 \$/QALY**, przewyższając próg opłacalności wynoszący 50 000 \$/QALY. Należy przy tym zwrócić uwagę, że rozważane wskazanie było szersze niż zakres wskazań rozważanych w niniejszej analizie (brak ograniczenia do pacjentów u których leczenie worykonazolem (IA) / amfoterycyną (mukormykoza) nie jest wskazane).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Cresemba wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel 2019. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a lipidowymi postaciami amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy (*AKL Cresemba 2021*) oraz porównanie różnych sposobów finansowania izawukonazolu (wykaz A/C vs JGP) w leczeniu mukormykozy, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej dla obu wskazań klinicznych uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. W analizie uwzględniono:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (izawukonazol w ramach wykazu A i C) oraz technologii opcjonalnych (amfoterycyna B: liposomalna [L-AmB] oraz w kompleksach lipidowych [ABLC] we wskazaniu IA; izawukonazol finansowany w ramach JGP we wskazaniu mukormykozy);
- oszacowanie inkrementalnego kosztu wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych przez wnioskowaną technologię.

Jak wspomniano w Rozdziale 2.1, w modelu ekonomicznym populację docelową podzielono ze względu na wskazania i dostępność leczenia w warunkach polskich na 2 subpopulacje:

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

- chorzy z potwierdzoną inwazyjną aspergilozą, u których stosowanie standardowej terapii worykonazolem nie jest wskazane (np. z powodu nietolerancji lub podejrzenia zakażenia mieszanego z mukormykozą), którzy w obecnych warunkach otrzymują lipidowe postaci amfoterycyny B – ocena ekonomiczna uwzględnia porównanie kosztów produktu leczniczego Cresemba finansowanego w ramach wykazu A/C i kosztów amfoterycyny B liposomalnej (lek AmBisome) oraz w kompleksach lipidowych (produkt leczniczy Abelcet), które są finansowane w ramach JGP;
- chorzy z potwierdzoną mukormykozą, u których stosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane, czyli chorzy już obecnie leczeni izawukonazolem w warunkach szpitalnych – ocena ekonomiczna ograniczona do oceny zmiany sposobu finansowania produktu Cresemba z ryczałtowego w ramach JGP, na wykazowy (leczenie apteczne/katalog chemioterapii).

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021). Jednocześnie, ze względu na przyjętą technikę analityczną, wyniki powyższych obliczeń (ustalone ceny progowe) są równe wyznaczonym w analizie progowej przeprowadzonej w ramach CMA (Rozdział 7.2).

4.3 Perspektywa analizy

Ze względu na istotny wpływ sposobu refundacji izawukonazolu na koszty ponoszone przez świadczeniodawców (szpital), analizę przeprowadzono w pierwszej kolejności z szerokiej, wspólnej perspektywy uwzględniającej wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), świadczeniobiorców i świadczeniodawcy (w skrócie: PPP+P+świadczy). Aktualnie zarówno lek Cresemba jak i preparaty amfoterycyny B mogą być finansowane w ramach JGP – w takiej sytuacji koszt leków przeciwgrzybiczych rozliczany jest w ramach kosztów hospitalizacji (wyceny grupy). Koszt leku ponoszony przez świadczeniodawców często znacząco przewyższa wartość hospitalizacji dla poszczególnych JGP (wyjątkiem stanowi rozliczanie leku w ramach grup związanych z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych u pacjentów hematoonkologicznych), w ramach których leczenie to może zostać rozliczone, w konsekwencji zwiększając zadłużenie szpitali. Z drugiej strony koszty te są „niewidoczne” z perspektywy budżetu na refundację leków, co może prowadzić do mylnego wniosku o braku zasadności finansowania leczenia przeciwgrzybiczego w ramach wykazu leków refundowanych. W związku z powyższym przyjęta szeroka perspektywa uwzględniająca wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia (płatnika publicznego, świadczeniodawców i świadczeniobiorców) powinna być traktowana jako główna perspektywa analizy

Natomiast zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOT-MIT 2016), w analizie przeprowadzono również obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (w skrócie: PPP);
- wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (w skrócie: PPP+P).

4.4 Horyzont czasowy

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie leczenia epizodu inwazyjnej choroby grzybiczej. Ponieważ leczenie epizodu inwazyjnej choroby grzybiczej trwa średnio od kilku do kilkunastu tygodni, a dostępne dane nie uzasadniają założenia różnic w zużyciu zasobów po zakończeniu leczenia, horyzont krótkookresowy uznano za wystarczający do wykazania różnic w kosztach porównywanych strategii. W przypadku mukormykozy porównanie w CMA dotyczy różnego sposobu finansowania tej samej interwencji medycznej (izawukonazol), w związku z czym koszty wykraczające poza okres leczenia nie są różniące.

4.5 Dyskontowanie

Ze względu na fakt, że horyzont oceny kosztów nie przekraczał jednego roku, nie było zasadne dyskontowanie kosztów.

4.6 Zużyte zasoby

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel 2019, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia przeciwgrzybiczego w określonym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, świadczeniodawcy i świadczeniobiorcy na leczenie inwazyjnej aspergilozy lub mukormykozy, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów. W kolejnych podrozdziałach omówiono założenia i parametry modelu przyjęte w analizie podstawowej.

4.6.1 Główne źródła danych

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz zużycia zasobów podczas leczenia izawukonazolem wyznaczono na podstawie głównych badań klinicznych dla ocenianej interwencji włączonych do analizy klinicznej (AKL *Cresemba 2021*). Najważniejsze informacje dotyczące subpopulacji chorych

z inwazyjną aspergilozą uzyskano z badania *SECURE* (główne publikacje: *Maertens 2016, Horn 2016*), natomiast dane odnośnie chorych z mukormykozą odnaleziono w próbie *VITAL* (publikacja główna *Marty 2016*).

Badanie *SECURE* było wielośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, które miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności klinicznej izawukonazolu w porównaniu do worykonazolu w leczeniu pierwszego wyboru u dorosłych chorych z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, wywołanym przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby pleśniowe (strzępkowe). W populacji włączonej do badania wyszczególniono m.in. chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą, a także pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą.

Próba *VITAL* była natomiast badaniem jednoramiennym, w którym oceniano efektywność izawukonazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą spowodowaną przez rzadkie grzyby, w tym z mukormykozą. W badaniu wyszczególniono m.in. chorych z udowodnioną lub prawdopodobną mukormykozą. W analizie uwzględniono wyniki dotyczące pacjentów z mukormykozą, u których izawukonazol był leczeniem pierwszego wyboru oraz tych, u których został on zastosowany po wcześniejszym leczeniu (choroba oporna lub nietolerancja chorego na przyjmowane wcześniej leczenie).

4.6.2 Dawkowanie i schemat podawania leków

Schemat dawkowania izawukonazolu – jednakowy we wskazaniach leczenia inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy – określono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (*ChPL Cresemba 2021*); dawkowanie zalecane w ChPL było zgodne ze stosowanym w głównych badaniach klinicznych dla izawukonazolu (*SECURE i VITAL*). Szczegóły dotyczące dawkowania w podaniu dożylnym oraz doustnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego *Cresemba* (*ChPL Cresemba 2021*).

Sposób podania leku	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
dożylnie	jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) co 8 godz. przez pierwsze 48 godz. (łącznie 6 podań)	jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godz. od podania ostatniej dawki nasycającej
doustne	dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawane co 8 godz. przez pierwsze 48 godz. (łącznie 6 podań)	dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej

Zgodnie z ogólnymi zaleceniami przedstawionymi w *ChPL AmBisome 2020*, leczenie zakażeń grzybiczych z zastosowaniem liposomalnej amfoterycyny B zaczyna się zwykle od podawania dawki dobowej

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

1,0 mg/kg mc., a w razie konieczności stopniowo zwiększa się dawkę do 3,0 mg/kg mc, przy czym obecnie dostępne dane nie są wystarczające do określenia dawki całkowitej (*ChPL AmBisome 2020*). W randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania AmBisome w leczeniu zakażeń grzybiczych (w tym IA) stosowano dawki 3 mg/kg i 10 mg/kg (*Cornely 2007*) oraz 5 mg/kg (*Leenders 1998*), przy czym nie wykazano dodatkowych korzyści z zastosowania najwyższej dawki. Dawkowanie produktu AmBisome w zakresie 3-5 mg/kg w leczeniu IA jest również zalecane w najnowszych polskich wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej dotyczących leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych (*Gil 2020*). W oparciu o powyższe, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę amfoterycyny liposomalnej (AmBisome) na poziomie 3 mg/kg m.c. na dobę, natomiast w ramach analizie wrażliwości testowano dwa alternatywne warianty dawkowania AmBisome:

- Dawka 2 mg/kg, odpowiadająca założeniu skumulowanej dawki w wysokości 3,0 g amfoterycyny B w postaci liposomalnej (na podst. *ChPL AmBisome 2020*)
- Dawka 5 mg/kg, zgodnie z maksymalnym zalecanym zakresem dawkowania (3-5 mg/kg; *Gil 2020, Leenders 1998*).

Dla produktu leczniczego Abelcet przyjęto dawkę dobową zalecaną w charakterystyce produktu leczniczego 5 mg/kg m.c. (*ChPL Abelcet 2020*); analogiczna dawka zalecana jest w polskich wytycznych *Gil 2020*.

Do oszacowania zużycia (w mg) oraz kosztów amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy wykorzystano średnią masę ciała pacjentów z badania *SECURE* (71,41 kg); w analizie wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała określoną w oparciu o granicę 95%CI (70,00 kg; 72,82 kg).

Zestawienie danych przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Parametry dotyczące charakterystyki pacjentów oraz dawkowania dotychczas stosowanej interwencji, przyjęte analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia masa ciała	71,41 kg	próba RCT <i>SECURE</i>
Średnia dawka leku AmBisome	3 mg/kg m.c.	założenie na podstawie badania <i>ChPL AmBisome 2020, Cornely 2007</i> i aktualnych wytycznych klinicznych (<i>Gil 2020</i>)
Średnia dawka leku Abelcet	5 mg/kg m.c.	<i>ChPL Abelcet 2020</i>

Szczegóły dotyczące dawkowania wymienionych produktów leczniczych w terapii inwazyjnej aspergilozy podsumowano w kolejnej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13. Dawkowanie i sposób podawania poszczególnych produktów leczniczych w terapii IA.

Lek/Droga podania	Czas podania	Wielkość dawki w jednym podaniu	Liczba dawek w jednym podaniu	Częstość podawania w ciągu doby	Dawka dobową	Liczba fiolek (i.v.) / tabletek (p.o.) *	Źródło schematu dawkowania
Cresemba (przejęcie z podania dożylnego do podania doustnego)							
Cresemba/podanie dożylne	pierwsze 48 godzin	200 mg	1	3	600 mg	3	ChPL Cresemba 2021
	doba 3. i kolejne	200 mg	1	1	200 mg	1	
Cresemba/podanie doustne	dawka dobową	100 mg	2	1	200 mg	1	
Cresemba (terapia w podaniu doustnym)							
Cresemba/podanie doustne	pierwsze 48 godzin	100 mg	2	3	600 mg	3	ChPL Cresemba 2021
	doba 3. i kolejne	100 mg	2	1	200 mg	1	
Amfoterycyna B[^]							
L-AmB/podanie dożylne	całkowita dawka dobową	3 mg/kg m.c.	1	1	-	4,28	przyjęto na podstawie ChPL AmBisome 2020, Cornely 2007, Gil 2020
ABLC/podanie dożylne	całkowita dawka dobową	5 mg/kg m.c.	2	2		3,57	ChPL Abelcet 2020

[^] dawkowanie obliczone na podstawie masy ciała pacjentów z badania SECURE (średnia masa ciała: 71,41 kg [SD: 16,37 kg, zakres: 41-123 kg])

* Cresemba – fiołka zawierająca 200 mg izawukonazolu; L-AmB (AmBisome) – fiołka zawierająca 50 mg amfoterycyny B; ABLC (Abelcet) – fiołka zawierająca 100 mg amfoterycyny B

Według opinii polskich ekspertów klinicznych otrzymanej od Wnioskodawcy, chorzy z inwazyjną aspergilozą w ramach hospitalizacji otrzymują standardowo terapię amfoterycyną B przez cały okres trwania leczenia. Dodatkowa terapia doustna wprowadzana jest indywidualnie, jedynie w skrajnych przypadkach. W związku z tym, w analizie podstawowej jako komparator uwzględniono wyłącznie leczenie preparatami amfoterycyny B, bez dodatkowej kontynuacji leczeniem doustnym (tzw. terapia *step-down*). Wariant z uwzględnieniem terapii *step-down* z zastosowaniem pozakonazolu testowano natomiast w ramach analizy wrażliwości.

Szczegóły dotyczące dawkowania wymienionych produktów leczniczych w leczeniu mukormykozy podsumowano w kolejnej tabeli (Tabela 14).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 14. Dawkowanie i sposób podawania poszczególnych produktów leczniczych w terapii mukormykozy.

Lek/Droga podania	Czas podania	Wielkość dawki w jednym podaniu	Liczba dawek w jednym podaniu	Częstość podawania w ciągu doby	Dawka dobową	Liczba fiolek (i.v.) / tabletek (p.o.) *	Źródło schematu dawkowania
Cresemba (przejęcie z podania dożylnego do podania doustnego)							
Cresemba/podanie dożylne	pierwsze 48 godzin	200 mg	1	3	600 mg	3	ChPL Cresemba 2021
	doba 3. i kolejne	200 mg	1	1	200 mg	1	
Cresemba/podanie doustne	dawka dobową	100 mg	2	1	200 mg	1	
Cresemba (terapia w podaniu doustnym)							
Cresemba/podanie doustne	pierwsze 48 godzin	100 mg	2	3	600 mg	3	ChPL Cresemba 2021
	doba 3. i kolejne	100 mg	2	1	200 mg	1	

* fiołka zawierająca 200 mg izawukonazolu

W oparciu o analizę ekonomiczną izawukonazolu stosowanego w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych w Wielkiej Brytanii (*Bagshaw 2018*), w której jako źródła wykorzystano informacje z prób *SECURE* i *VITAL*, w analizie podstawowej przyjęto że 75% pacjentów chorych z inwazyjną aspergilozą oraz tych z mukormykozą będzie wymagało rozpoczęcia terapii w podaniu dożylnym, natomiast 25% rozpocznie terapię od leczenia doustnego; alternatywne odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie w postaci doustnej (0%; 50%) testowano w analizie wrażliwości.

4.6.3 Czas trwania leczenia i hospitalizacji

Średni czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy izawukonazolem oraz hospitalizacji związanej z leczeniem zaczerpnięto z badania *SECURE*, wykorzystując dane z publikacji *Maertens 2016*, *Horn 2016* oraz analizy *Floros 2020* (łącznie 47,1 dni stosowania ISA, w tym 8,1 dnia terapii w podaniu dożylnym i 39,0 dni w podaniu doustnym, oraz 19,7 dnia hospitalizacji). Ze względu na brak danych dotyczących podgrupy chorych, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane, przyjęty czas leczenia pochodzi z łącznej populacji badania. Dla porównania, mediana czasu leczenia ISA w badaniu *VITAL* w podgrupie z IA i uszkodzeniem nerek, tj. z potencjalnymi przeciwwskazaniami do worykonazolu wynosiła 54 dni; *Perfect 2018*) i nie odbiegała znacząco od mediany w badaniu *SECURE* (45 dni). W związku z tym uznano za właściwe przyjęcie w obliczeniach czasu leczenia z łącznej populacji badania.

W przypadku liposomalnej amfoterycyny B zalecany czas trwania terapii do skutecznego wyleczenia zakażenia grzybiczego nie został dotąd ustalony ze względu na brak wystarczających danych, przy czym

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

zwykle leczenie trwa od 3 do 4 tygodni (*ChPL AmBisome 2020*), natomiast w przypadku amfoterycyny B w kompleksach lipidowych zalecane jest stosowanie leczenia nie krócej niż 14 dni (*ChPL Abelcet 2020*). Zgodnie z polskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń grzybiczych, czas trwania terapii przeciw IA nie jest precyzyjnie określony i może ona trwać od 3 do 50 tygodni, przy czym wg zaleceń nie powinna trwać krócej niż 6-12 tygodni u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (*Gil 2020*). W związku z powyższymi informacjami oraz w oparciu o dane z publikacji *Stull 2019* (mediana czasu leczenia AmB: 19,0 dnia, średni czas leczenia – 22,1 dnia), w analizie podstawowej przyjęto średni czas terapii amfoterycyną B w formie liposomalnej oraz w kompleksach lipidowych oraz czas trwania hospitalizacji związanej z leczeniem na poziomie 21 dni; alternatywne oszacowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

Założenia analizy podstawowej dotyczące czasu trwania terapii w poszczególnych schematach leczenia inwazyjnej aspergilozy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Dostosowanie czasu trwania poszczególnych terapii w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

	Czas trwania terapii / hospitalizacji [dni]	Źródło
Cresemba		
łącznie czas trwania terapii [dni]	47,1	
Czas hospitalizacji [dni]	19,7	
Czas leczenia i.v.- hospitalizacja	8,1	<i>SECURE</i> (publikacje <i>Maertens 2016</i> , <i>Horn 2016</i>), <i>Floros 2020</i>
Czas leczenia p.o.- ogółem	39,0	
Czas leczenia p.o.- hospitalizacja	11,6	
Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne	27,4	
AmBisome		
łącznie czas trwania terapii [dni]	21,0	założenie na podstawie <i>ChPL AmBisome 2020</i> oraz publikacji <i>Stull 2019</i>
Czas hospitalizacji [dni]	21,0	
Czas leczenia i.v.- hospitalizacja	21,0	
Abelcet		
łącznie czas trwania terapii [dni]	21,0	założenie na podstawie <i>ChPL Abelcet 2020</i> oraz publikacji <i>Stull 2019</i>
Czas hospitalizacji [dni]	21,0	
Czas leczenia i.v.- hospitalizacja	21,0	

Średni czas trwania leczenia mukormykozy izawukonazolem oraz czas hospitalizacji związanej z leczeniem oszacowano na podstawie czasu leczenia produktem leczniczym Cresemba w badaniu *VITAL*. W publikacjach z badania dostępne były dane dotyczące mediany czasu leczenia w populacji łącznej badania (84 dni) oraz mediany i średniego czasu leczenia w populacji nie leczonej wcześniej w powodu

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

mukormykozy (odpowiednio 102 i 149 dni). Na tej podstawie oszacowano średni czas trwania leczenia w łącznej populacji pacjentów z mukormykozą (tj. z uwzględnieniem podgrupy chorych leczonych pierwszorazowo lub z opornością / nietolerancją wcześniej zastosowanej terapii) wynoszący 122,7 dnia. Ponieważ mediana czasu leczenia w podaniu dożylnym nie różniła się znacząco pomiędzy wyszczególnionymi podgrupami, przyjęty w modelu średni czas leczenia i.v. w hospitalizacji przyjęto na poziomie dla podgrupy wcześniej nieleczonej (15,5 dnia). Łączny średni czas hospitalizacji pacjentów w badaniu VITAL wyniósł 19,3 dnia. Dane szczegółowe dotyczące czasu trwania terapii mukormykozy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Dostosowanie czasu trwania poszczególnych terapii w leczeniu mukormykozy preparatem Cresemba.

Terapia	Czas trwania terapii / hospitalizacji [dni]	Źródło
Łączny czas trwania terapii [dni]	122,7	oszacowano na podstawie VITAL
Czas hospitalizacji [dni]	19,3	VITAL
Czas leczenia i.v.- hospitalizacja	15,5	
Czas leczenia p.o.- ogółem	107,2	
Czas leczenia p.o.- hospitalizacja	3,8	oszacowano na podstawie VITAL
Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne	103,4	

4.7 Ocena kosztów

W przygotowanym arkuszu kalkulacyjnym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia leków;
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem.

Poszczególne kategorie kosztów omówiono w poniższych podrozdziałach.

Oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów rozważono perspektywę świadczeniodawcy (szpitala), co jest uzasadnione faktem, że wnioskowana zmiana sposobu finansowania produktu Cresemba będzie mieć istotny wpływ na koszty ze strony świadczeniodawcy. W przypadku rozliczenia kosztu leczenia poprzez JGP, świadczeniodawca otrzymuje z budżetu NFZ zryczałtowaną stawkę za hospitalizację, w ramach której nabywa m.in. leki stosowane w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych. Farmakoterapia aspergilozy i mukormykozy nie jest objęta katalogiem świadczeń do sumowania, tj. nie jest możliwe doliczenie kosztu zakupu leków przez szpital do wyceny JGP. W konsekwencji, w przypadku wysokiego kosztu leków przy jednocześnie mało rentownej wycenie rozliczanej JGP, zastosowanie leczenia jest deficytowe z perspektywy

świadczeniodawcy. W związku z powyższym, uwzględnienie szerokiej perspektywy obejmującej wszystkich interesariuszy (NFZ, świadczeniobiorca, świadczeniodawca) uznano za niezbędne celem oceny rzeczywistych kosztów leczenia przeciwgrzybiczego.

4.7.1 Koszt nabycia leków

Ceny jednostkowe izawukonazolu finansowanego w ramach wykazów A i C przyjęto zgodnie z warunkami objęcia refundacją proponowanymi przez Wnioskodawcę (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 2.5; Tabela 4, Tabela 5). W szczególności:

- W wariantcie bez uwzględnienia RSS:
 - w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc.) uwzględniono cenę detaliczną produktu Cresemba stosowanego w wykazie aptecznym (postać doustna) oraz ceny hurtowe brutto produktu Cresemba stosowanego w katalogu chemioterapii (postać p.o. i i.v.).
 - w analizie z perspektywy płatnika publicznego (PPP) uwzględniono kwotę refundacji NFZ produktu Cresemba stosowanego w wykazie aptecznym, tj. cenę detaliczną pomniejszoną o odpłatność świadczeniobiorcy (postać doustna) oraz ceny hurtowe brutto produktu Cresemba stosowanego w katalogu chemioterapii (postać p.o. i i.v.).
- W wariantcie z uwzględnieniem RSS:
 - w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc.) uwzględniono cenę detaliczną produktu Cresemba stosowanego w wykazie aptecznym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
 - w analizie z perspektywy płatnika publicznego (PPP) uwzględniono kwotę refundacji NFZ produktu Cresemba stosowanego w wykazie aptecznym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku terapii finansowanych w ramach leczenia szpitalnego (rozliczenie kosztu leku zawarte w wycenie JGP), tj. amfoterycyny B (produkty AmBisome oraz Abelcet) i izawukonazolu (w ramieniu

komparatora we wskazaniu mukormykozy) nie uwzględniano oddzielnie kosztów jednostkowych leków w analizie z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), gdyż są one zawarte w wycenie hospitalizacji związanej z inicjacją leczenia (zob. Rozdział 4.7.2). Koszty amfoterycyny z perspektywy świadczeniodawcy (szpitala) określono na podstawie cen jednostkowych z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezionych w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>). Szczegóły dostępne w załączniku 12.2. Z kolei koszty zakupu izawukonazolu finansowanego w ramach JGP przyjęto na poziomie cen hurtowych brutto zgodnych z wnioskowanymi (postać p.o. i i.v.), nie uwzględniając RSS.

Oszacowane koszty jednostkowe leków podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ceny jednostkowe leków.

Sposób finansowania	Postać	Dawka jednostkowa	Wielkość opakowania	Cena (PPP+P+świadcz) [zł]	Cena (PPP) [zł]	Cena (PPP+P) [zł]
Izawukonazol (Cresemba)						
wykaz A/C (wariant bez RSS)	p.o. (kapsułka)	100 mg	14 kapsułek	██████████ ██████████	██████ ██████	██████ ██████
	i.v.	200 mg	1 fiolka	██████	██████	██████
wykaz A/C (wariant z RSS)	p.o. (kapsułka)	100 mg	14 kapsułek	██████████ ██████████	██████ ██████	██████ ██████
	i.v.	200 mg	1 fiolka	██████	██████	██████
JGP	p.o. (kapsułka)	100 mg	14 kapsułek	3 267,89	-	-
	i.v.	200 mg	1 fiolka	1 907,08	-	-
Liposomalna amfoterycyna-B (AmBisome)						
JGP	i.v.	50 mg	1 fiolka	16,24 [^]	-	-
Amfoterycyna-B w kompleksach lipidowych (Abelcet)						
JGP	i.v.	100 mg	10 fiolek	7,01 [^]	-	-

[^] cena za mg produktu leczniczego z perspektywy płatnika publicznego, obliczona na podstawie danych z przetargów na dostawy leków z 2021 r., odnalezionych w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>).

W analizie podstawowej założono ponadto, że w leczenie doustne izawukonazolem podawane w trakcie hospitalizacji będzie rozliczane w ramach katalogu chemioterapii, natomiast kontynuacja terapii doustnej w warunkach ambulatoryjnych będzie finansowana w ramach wykazu A (nabycie leków przez świadczeniobiorcę w aptece otwartej).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

W analizie podstawowej uwzględniono koszty zużytych (podanych) miligramów amfoterycyny B, tj. bez uwzględnienia *wastage*. Założenie to można uznać za konserwatywne z perspektywy kosztów świadczeniodawców, gdyż w niewykorzystana część leku stanowi dodatkowy koszt dla szpitali a w praktyce nie zawsze możliwe jest współdzielenie leków dożylnych. W przypadku izawukonazolu i.v. zjawisko *wastage* nie występuje, gdyż w każdym podaniu używane są pełne fiołki produktu leczniczego. Wariant z naliczaniem kosztu niewykorzystanej części amfoterycyny B testowano w analizie wrażliwości. Rozkład liczby fiolek zużywanych w tym wariantcie określono przy założeniu średniej (71,41 kg) i odchylenia (16,37) masy ciała pacjentów w badaniu SECURE oraz rozkładu normalnego masy ciała w populacji.

4.7.1.1 Zestawienie zbiorcze kosztów leków

Zbiorcze zestawienie kosztów leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, zamieszczono w poniższych tabelach, kolejno w ujęciu perspektywy wspólnej płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc; Tabela 18), perspektywy płatnika publicznego (PPP; Tabela 19) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P; Tabela 20).

Tabela 18. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP+P+świadc.

	Inwazyjna aspergiloza			Mukormykoza	
	Cresemba (wykaz A/C)	AmBisome	Abelcet	Cresemba (wykaz A/C)	Cresemba (JGP)
z uwzględnieniem RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leku- p.o. [zł]	██████	██	██	██████	██████
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leku- p.o. [zł]	██████	██	██	██████	██████
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	██████	██████	██████	██████	██████

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące kosztów cyklu leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 19. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP.

	Inwazyjna aspergiloza			Mukormykoza	
	Cresemba (wykaz A/C)	AmBisome	Abelcet	Cresemba (wykaz A/C)	Cresemba (JGP)
z uwzględnieniem RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leku- p.o. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	■	■	■	■	■
bez uwzględnienia RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leku- p.o. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	■	■	■	■	■

Tabela 20. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP+P.

	Inwazyjna aspergiloza			Mukormykoza	
	Cresemba (wykaz A/C)	AmBisome	Abelcet	Cresemba (wykaz A/C)	Cresemba (JGP)
z uwzględnieniem RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leku- p.o. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	■	■	■	■	■
bez uwzględnienia RSS					
Koszt leku- i.v. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leku- p.o. [zł]	■	■	■	■	■
Koszt leków łącznie (i.v. + p.o.) [zł]	■	■	■	■	■

4.7.2 Koszt hospitalizacji

Do obliczenia kosztu hospitalizacji pacjentów wykorzystano informacje dotyczące średniego czasu hospitalizacji i czasu trwania terapii (zob. Rozdział 4.6.3).

Obecnie w Polsce świadczenia związane z leczeniem grzybic układowych mogą być rozliczane z NFZ w ramach lecznictwa szpitalnego m. in. wg różnych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) odpowiadających chorobie podstawowej (np. białaczka, stan po przeszczepach). Przykładowe JGP, w ramach których

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

możliwe jest rozliczanie kosztów hospitalizacji (w tym leczenia dożylnego), zaczerpnięto z opracowania AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu AmBisome we wskazaniu: grzybica układowa (AOTMiT WS.422.1.2019) – zob. Tabela 21.

Tabela 21. Przykładowe JGP do rozliczania hospitalizacji pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi (AOTMiT WS.422.1.2019, NFZ 55/2021, NFZ 118/2021).

Kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja [^]	Liczba dni pobytu finansowana grupą – typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni – typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą- typ umowy hospitalizacja
D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 252	32	2 126	236
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	33	4 134	295
S60 Choroby zakaźne niewirusowe	2 362	24	1 182	177
A57 Choroby zapalne układu nerwowego	4 546	40	2 273	177
Zapalenie płuc u chorego w immunosupresji – diagnostyka (HRCT, bronchoskopia, bakteriologia, serologia, biopsja), leczenie bez immunoglobulino-terapii [katalog świadczeń odrębnych]	5 841	32	2 126	236

[^] 1 pkt = 1 zł.

W analizie podstawowej koszt hospitalizacji przyjęto jako średnią z wyceny grup D18, S56, S60 i A57 (w oparciu o dane z zarządzenia Prezesa NFZ [NFZ 55/2021/DSOZ, NFZ 158/2021/DSOZ]), wynoszącą **4 856,50 zł**. Czas hospitalizacji w analizie podstawowej nie przekracza liczby dni pobytu finansowanej grupami, w związku z czym w oszacowaniach uwzględniono pozycję „Wartość punktowa – hospitalizacja”. W wariantach AW, w których czas hospitalizacji przekraczał określoną liczbę dni finansowaną grupą, za każdy dodatkowy dzień pobytu naliczono koszt odpowiadający „Wartości punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą” (zob. Tabela 21).

Ze względu na brak danych dotyczących rzeczywistych kosztów hospitalizacji z perspektywy świadczeniodawcy, dla każdej z rozważanych perspektyw (w tym łącznej perspektywy NFZ, pacjenta i świadczeniodawcy) przyjęto koszty hospitalizacji oszacowane na podstawie danych z perspektywy płatnika publicznego, tj. założono że na poziomie wyceny grup JGP. Założenie to można uznać za konserwatywne, gdyż (pomijając koszty leków przeciwgrzybiczych) realne koszty hospitalizacji dla szpitala będą zależne od czasu pobytu (który jest krótszy dla izawukonazolu), natomiast przyjęta wartość grup – przy

podstawowych założeniach dotyczących czasu hospitalizacji - jest jednakowa dla izawukonazolu i amfoterycyny B.

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
perspektywa analizy	perspektywa PPP+P+świadcz perspektywa PPP perspektywa PPP+P	AOTMiT 2016
horyzont czasowy	czas trwania leczenia epizodu inwazyjnego zakażenia grzybiczego	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
roczna stopa dyskonta dla kosztów	brak dyskontowania	AOTMiT 2016
średnia masa ciała chorych	71,41 kg	SECURE
Cena zbytu netto leku Cresemba [zł]	p.o.	na podstawie informacji od Wnioskodawcy
	i.v.	na podstawie informacji od Wnioskodawcy
RSS dla leku Cresemba [zł]	p.o.	na podstawie informacji od Wnioskodawcy
	i.v.	na podstawie informacji od Wnioskodawcy
cena za 1 mg AmBisome [zł]	16,24 (wyłącznie z perspektywy PPP+P+świadcz.; koszt leku z PPP+P i PPP zawarty w wycenie hospitalizacji wg JGP)	na podstawie danych z przetargów na dostawę leków z 2021 r., odnalezionych w portalu Platforma zakupowa Open Nexus (https://platformazakupowa.pl/).
cena za 1 mg Abelcet [zł]	7,01 (wyłącznie z perspektywy PPP+P+świadcz.; koszt leku z PPP+P i PPP zawarty w wycenie hospitalizacji wg JGP)	
uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiolek (<i>wastage</i>)	nie	założenie własne
koszt hospitalizacji [zł]	4 856,50	NFZ 55/2021; średnia z wybranych JGP przedstawionych w AOTMiT WS.422.1.2019
dawka dobową leku Cresemba	Dz. 1-2: 600 mg (p.o. lub i.v.) Dz. 3+: 200 mg (p.o. lub i.v.)	ChPL Cresemba 2021, badania kliniczne

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
dawka dobową AmBisome	3 mg/kg mc.	Cornely 2007, ChPL AmBisome 2020, Gil 2020
dawka dobową Abelcet	5 mg/kg mc.	ChPL Abelcet 2020, Gil 2020
czas leczenia produktem Cresemba; czas hospitalizacji związanej z leczeniem (IA)	Łączny czas trwania terapii: 47,1 dnia Czas hospitalizacji: 19,7 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 8,1 dnia Czas leczenia p.o. – ogółem: 39,0 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 11,6 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 27,4 dnia	założenie w oparciu o badanie SECURE
czas leczenia produktem Cresemba; czas hospitalizacji związanej z leczeniem (mukormykoza)	Łączny czas trwania terapii: 122,7 dnia Czas hospitalizacji: 19,3 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 15,5 dnia Czas leczenia p.o. – ogółem: 107,2 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 3,8 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 103,4 dnia	założenie w oparciu o badanie VITAL
czas leczenia amfoterycyną B; czas hospitalizacji związanej z leczeniem (IA)	Łączny czas trwania terapii: 21 dni Czas hospitalizacji: 21 dni Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 21 dni	założenie w oparciu o ChPL AmBisome/Abelcet, Stull 2019
odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie izawukonazolem od postaci p.o.	25%	założenie na podstawie Bagshaw 2017
dodatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	nie	założenie oparte o opinie ekspertów [^]

[^] informacje niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę.

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (jednokierunkowej AW oraz analizy scenariuszy) testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
inwazyjna aspergiloza				
1	dawkowanie leku AmBisome (min.)	3 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	założenie na podstawie ChPL AmBisome 2020 (dawka odpowiadająca osiągnięciu

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
				skumulowanej dawki 3 g podczas łącznej terapii)
2	dawkowanie leku AmBisome (max.)	3 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.	założenie na podstawie <i>Gil 2020, Kontoyiannis 2005, Leenders 1998</i>
3	średnia masa ciała chorych (min.)	71,41 kg	70,00 kg	założenie na podstawie <i>SECURE</i> (dolna granica 95% CI dla średniej masy ciała)
4	średnia masa ciała chorych (max.)	71,41 kg	72,82 kg	założenie na podstawie <i>SECURE</i> (górną granicą 95% CI dla średniej masy ciała)
5	czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	łączny czas trwania terapii: 47,1 dnia Czas hospitalizacji: 19,7 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 8,1 dnia Czas leczenia p.o. – ogółem: 39,0 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 11,6 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 27,4 dnia	Łączny czas trwania terapii: <u>35,3 dnia</u> Czas hospitalizacji: 19,7 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: <u>6,1 dnia</u> Czas leczenia p.o. – ogółem: 39,0 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 11,6 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 27,4 dnia	założenie własne: czas leczenia zmniejszony o 25%
6	czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	łączny czas trwania terapii: 47,1 dnia Czas hospitalizacji: 19,7 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 8,1 dnia Czas leczenia p.o. – ogółem: 39,0 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 11,6 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 27,4 dnia	Łączny czas trwania terapii: <u>58,9 dnia</u> Czas hospitalizacji: 19,7 dnia Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: <u>10,1 dnia</u> Czas leczenia p.o. – ogółem: 39,0 dni Czas leczenia p.o.- hospitalizacja: 11,6 dnia Czas leczenia p.o.- leczenie ambulatoryjne: 27,4 dnia	założenie własne: czas leczenia zwiększony o 25%
7	czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	łączny czas trwania terapii: 21 dni Czas hospitalizacji: 21 dni Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 21 dni	Łączny czas trwania terapii: 14 dni Czas hospitalizacji: 21 dni Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 14 dni	założenie własne: minimalny czas leczenia na poziomie mediany czasu leczenia w badaniu RCT dla AmBisome/Abelcet
8	czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	łączny czas trwania terapii: 21 dni Czas hospitalizacji: 21 dni Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 21 dni	Łączny czas trwania terapii: 47,1 dnia Czas hospitalizacji: 47,1 [^] dnia	założenie własne: maksymalny czas leczenia na poziomie czasu leczenia izawukonazolem

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
			Czas leczenia i.v.- hospitalizacja: 47,1 dnia	
9	alternatywny czas hospitalizacji	Czas hospitalizacji Cresemba: 19,7 dnia Czas hospitalizacji AmBisome: 21 dni Czas hospitalizacji Abelcet: 21 dni	Czas hospitalizacji Cresemba: 40,4 dnia Czas hospitalizacji AmBisome: 46,9 dni Czas hospitalizacji Abelcet: 46,9 dni	założenie w oparciu o dane z publikacji <i>Stull 2019</i>
10	odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	25%	0%	założenie własne
11	odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	25%	50%	założenie własne
12	uwzględnienie wstaje	nie	tak	założenie własne
13	dodatkowa terapia <i>step-down</i> poza-konazolem u chorych leczonych AmB	nie	Tak (u 66% pacjentów, przy założeniu że w 50% leczenie jest finansowane przez świadczeniobiorców)	założenie w oparciu o <i>Bagshaw 2018</i>
mukormykoza				
1	łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	122,7 dni	84 dni	założenie własne: minimalny czas leczenia ustalony na poziomie mediany czasu leczenia w łącznej populacji z badania <i>VITAL</i>
2	łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	122,7 dni	149 dni	założenie własne: maksymalny czas leczenia ustalony na poziomie średniego czasu leczenia w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych
3	odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	25%	0%	założenie własne
4	odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	25%	50%	założenie własne

[^] przy zrównaniu czasu leczenia amfoterycyną B do czasu leczenia izawukonazolem konieczne było wydłużenie również czasu hospitalizacji.

6 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMI 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzone zostały następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych.

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- sprawdzono poprawność wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

6.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Cresemba, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania izawukonazolu w leczeniu IFD (zob. Rozdział 3). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (zob. Rozdział 10).

6.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (porównanie wyłącznie kosztów leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy lub mukormykozy – brak uwzględnienia efektów zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów produktu leczniczego Cresemba i amfoterycyny B (preparaty AmBisome i Abelcet), przedstawiono w kolejnych podrozdziałach – z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc, Rozdział 7.1.1), perspektywy płatnika publicznego (PPP, Rozdział 7.1.2) oraz perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P, Rozdział 7.1.3). Analizę przeprowadzono równoległe w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zaproponowanego przez Wnioskodawcę, a także bez uwzględnienia RSS.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, jednocześnie w związku z przeprowadzeniem analizy w formie minimalizacji kosztów, wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012), czyli wyznaczone na ich podstawie ceny progowe produktu Cresemba, są równe przedstawionym w Rozdziale 7.2 cenom progowym obliczonym w ramach CMA.

7.1.1 Perspektywa płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy produktem leczniczym Cresemba w porównaniu do preparatów AmBisome oraz Abelcet, z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP+P+świadc.

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs:	
	Cresemba (A/C)	AmBisome	Abelcet	AmBisome	Abelcet
z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS	██████	██████	██████	██████	██████

Z perspektywy PPP+P+świadc, średni całkowity koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy uwzględnieniu RSS. Koszt leczenia produktem Cresemba, uwzględniając RSS, jest ██████████ względem terapii produktem AmBisome oraz ██████████ w porównaniu do leczenia produktem Abelcet.

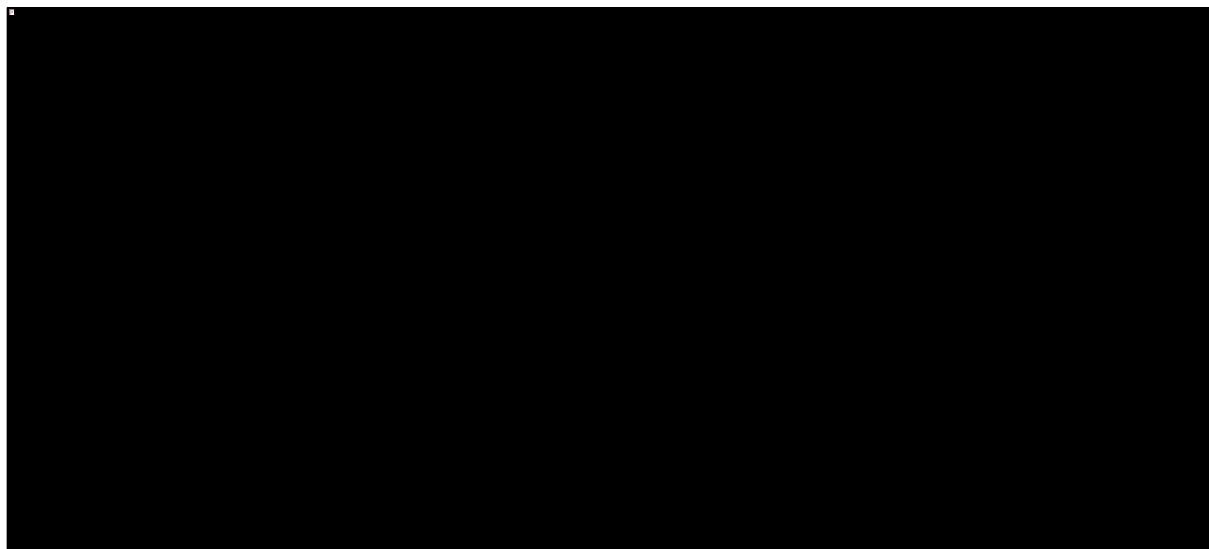
Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

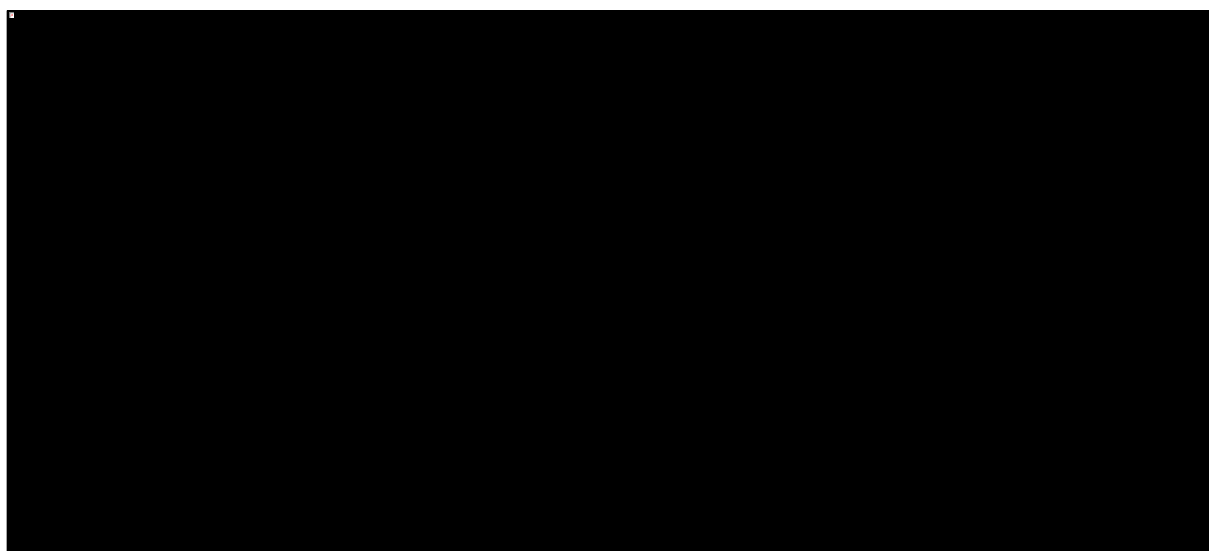
Koszt leczenia produktem Cresemba bez uwzględnienia RSS jest [REDACTED] względem terapii produktem AmBisome oraz [REDACTED] w porównaniu do leczenia produktem Abelcet.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach, kolejno z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu IA, Cresemba (A/C) vs AmBisome vs Abelcet, z uwzględnieniem RSS.



Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu IA, Cresemba (A/C) vs AmBisome vs Abelcet, bez uwzględnienia RSS.



Wyniki porównania kosztów terapii mukormykozy lekiem Cresemba (finansowanie w ramach wykazu A/C vs JGP), z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy, zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP+P+świadc.

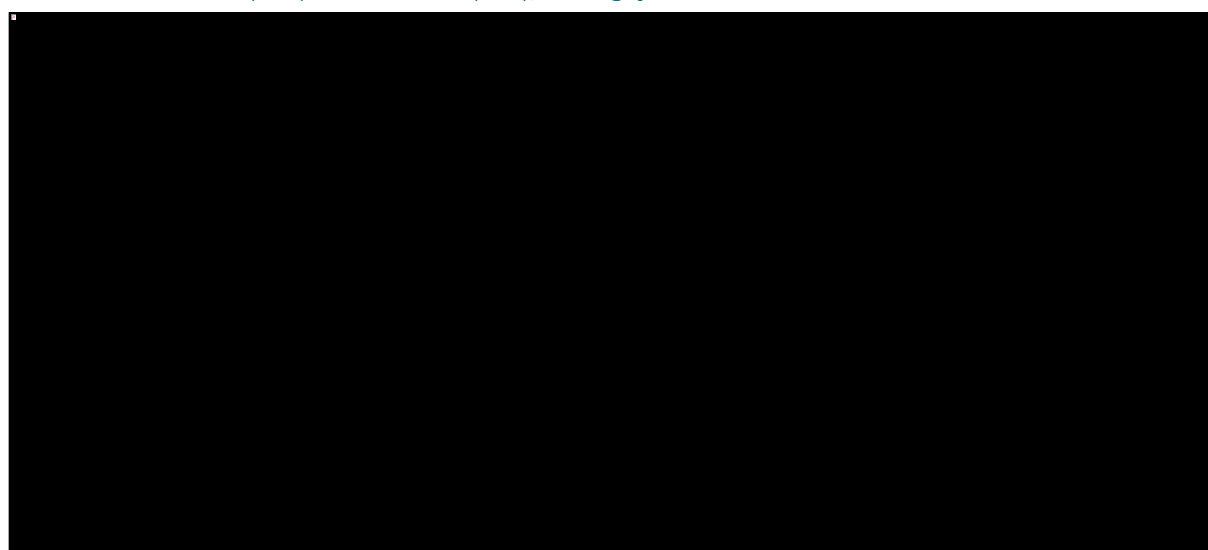
	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
z uwzględnieniem RSS	██████████	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	██████████	██████████	██████████

Z perspektywy PPP+P+świadc, średni całkowity koszt leczenia epizodu mukormykozy lekiem Cresemba w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████ uwzględniając finansowanie w ramach wykazu A/C oraz ██████████ w przypadku finansowania w ramach JGP, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka. Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C, uwzględniając RSS, jest ██████████ względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP.

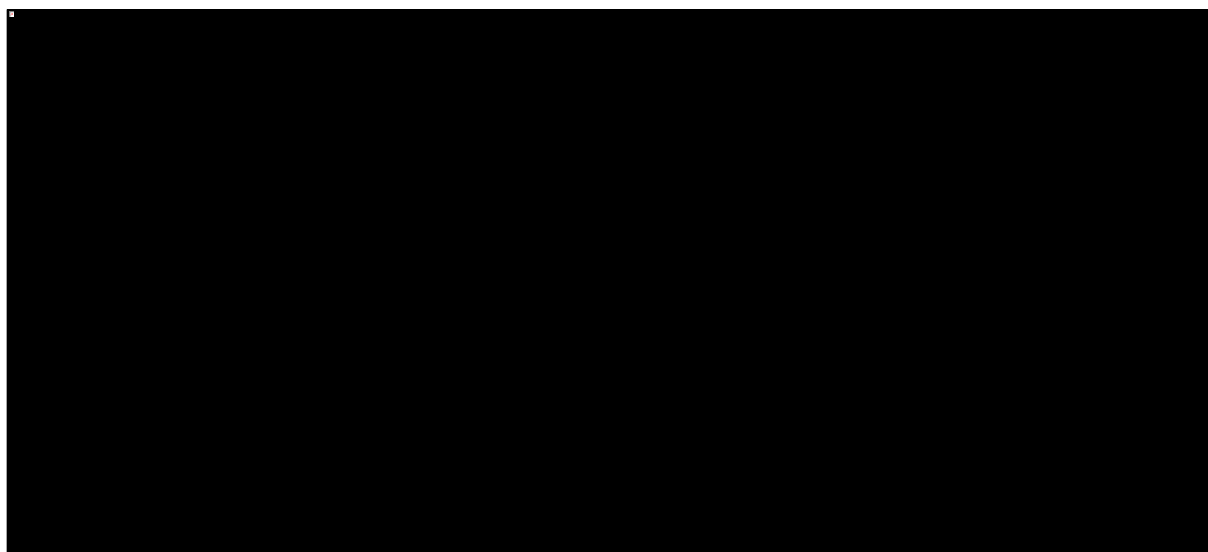
Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C bez uwzględnienia RSS jest ██████████ względem leczenia izawukonazolem finansowanym w ramach JGP.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach, kolejno z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadc, leczenie epizodu mukormykozy, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), z uwzględnieniem RSS.



Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu mukormykozy, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), bez uwzględnienia RSS.



Wyższy koszt wnioskowanej interwencji (Cresemba w wykazie A/C) w wariantcie bez RSS jest spowodowany nieco wyższą ceną leku Cresemba p.o. w wykazie A w wyniku dodatkowego naliczenia marży detalicznej.

7.1.2 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Wyniki CMA w terapii inwazyjnej aspergilozy produktem leczniczym Cresemba w porównaniu do preparatów AmBisome oraz Abelcet, z perspektywy płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP.

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs:	
	Cresemba (A/C)	AmBisome	Abelcet	AmBisome	Abelcet
z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS	██████	██████	██████	██████	██████

Z perspektywy PPP, średni całkowity koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy uwzględnieniu RSS. Koszt leczenia produktem Cresemba, uwzględniając RSS, jest ██████████ w porównaniu do kosztu każdego z preparatów amfoterycyny B (odpowiednio AmBisome i Abelcet). Różnica ta wynika z różnych sposobów finansowania zestawionych produktów leczniczych – koszt amfoterycyny B rozliczany jest zryczałtowaną stawką za hospitalizację (wycenę grupy JGP), która

nie jest wystarczająca do pokrycia wysokich kosztów leczenia, co generuje niższy koszt amfoterycyny B z perspektywy płatnika publicznego. Z tego względu uwzględnienie wydatków ponoszonych przez świadczeniodawców (tj. przyjęcie szerokiej perspektywy uwzględniającej wszystkich interesariuszy) jest niezbędne do wykazania całościowego wpływu finansowania izawukonazolu w ramach wykazu leków refundowanych.

Koszt leczenia produktem Cresemba bez uwzględnienia RSS jest wyższy o [REDACTED] zarówno względem terapii preparatem liposomalną amfoterycyną B (AmBisome) oraz w porównaniu do leczenia kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet).

W kolejnej tabeli zawarto wyniki porównania kosztów terapii mukormykozy lekiem Cresemba (finansowanie w ramach wykazu A/C vs JGP), z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 27. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy PPP przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia epizodu mukormykozy lekiem Cresemba w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] uwzględniając finansowanie w ramach wykazu A/C oraz [REDACTED] w przypadku finansowania w ramach JGP. Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C, uwzględniając RSS, jest [REDACTED] względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP. Jak w przypadku leczenia epizodu IA, duża różnica w kosztach terapii wynika z różnych sposobów finansowania izawukonazolu, co generuje niższy koszt z perspektywy płatnika publicznego.

Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C bez uwzględnienia RSS jest wyższy o [REDACTED] względem leczenia izawukonazolem finansowanym w ramach JGP.

7.1.3 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki CMA w leczeniu inwazyjnej aspergilozy produktem leczniczym Cresemba w porównaniu do preparatów AmBisome oraz Abelcet, z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 28. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs:	
	Cresemba (A/C)	AmBisome	Abelcet	AmBisome	Abelcet
z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS	██████	██████	██████	██████	██████

Z perspektywy PPP+P, średni całkowity koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy oszacowano na ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy uwzględnieniu RSS. Koszt leczenia produktem Cresemba, uwzględniając RSS, jest ██████████ w porównaniu do każdego z preparatów amfoterycyny B (odpowiednio AmBisome i Abelcet). Podobnie jak w przypadku analizy z perspektywy PPP, znaczna różnica kosztów terapii wynika z różnych sposobów finansowania zestawionych produktów leczniczych – koszt amfoterycyny B rozliczany jest zryczałtowaną stawką za hospitalizację (wycenę grupy JGP), która nie jest wystarczająca do pokrycia wysokich kosztów leczenia, co generuje niższy koszt amfoterycyny B z perspektywy płatnika publicznego. Z tego względu uwzględnienie wydatków ponoszonych przez świadczeniodawców (tj. przyjęcie szerokiej perspektywy uwzględniającej wszystkich interesariuszy) jest niezbędne do wykazania całościowego wpływu finansowania izawukonazolu w ramach wykazu leków refundowanych.

Koszt leczenia produktem Cresemba bez uwzględnienia RSS jest wyższy o ██████████ zarówno względem terapii produktem AmBisome oraz w porównaniu do leczenia produktem Abelcet.

W następnej tabeli zawarto wyniki porównania kosztów terapii mukormykozy lekiem Cresemba (finansowanie w ramach wykazu A/C vs JGP), z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 29. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł], Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS	██████	██████	██████

Z perspektywy PPP+P przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia epizodu mukormykozy lekiem Cresemba w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████, uwzględniając finansowanie w ramach wykazu A/C oraz ██████████ w przypadku finansowania w ramach JGP. Koszt leczenia produktem Cresemba finansowanym w ramach wykazu A/C, uwzględniając RSS, jest ██████████ względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

7.2 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto dostępnych prezentacji produktu leczniczego Cresemba:

- Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka,
- Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek.

przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami (Cresemba w ramach wykazów A i C vs amfoterycyna B (IA) / Cresemba w ramach JGP (mukormykoza) wynosi 0 zł.

Jako że w analizie progowej kalkulowano jednocześnie ceny dwóch produktów leczniczych (i.v. i p.o.), przyjęto założenie, że stosunek progowych cen zbytu netto obu produktów będzie taki jak cen wnioskowanych. W kalkulacji cen progowych w wariantach z RSS zakładano ponadto, że

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach (7.2.1, 7.2.2).

7.2.1 Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka oraz Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek, w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabelach poniżej (leczenie IA: Tabela 30; leczenie mukormykozy: Tabela 31).

Tabela 30. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym z uwzględnieniem RSS – leczenie IA.

Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome			Cresemba (A/C) vs Abelcet		
	Perspektywa PPP+P+świa dcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P	Perspektywa PPP+P+świa dcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	-
Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-	-

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 31. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS – leczenie mukormykozy.

Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-

Ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka są wyższe od wnioskowanych cen urzędowych dla wskazania leczenia inwazyjnej aspergilozy oraz minimalnie wyższe dla wskazania leczenia mukormykozy. Ze względu na sposób finansowania komparatorów (koszt leku przeciwgrzybiczego zawarty w cenie hospitalizacji), nie istnieją niezerowe ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy PPP+P i PPP.

7.2.2 Wyniki analizy progowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka oraz Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek, w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy przedstawiono w tabelach poniżej (leczenie IA: Tabela 32; leczenie mukormykozy: Tabela 33).

Tabela 32. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym bez uwzględnienia RSS – leczenie IA.

Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome			Cresemba (A/C) vs Abelcet		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-

Tabela 33. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym bez uwzględnienia RSS – leczenie mukormykozy.

Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Cresemba 200 mg, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-

Ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka są wyższe od wnioskowanych cen urzędowych dla wskazania leczenia inwazyjnej aspergilozy oraz minimalnie niższe dla wskazania leczenia mukormykozy. Ze względu na sposób finansowania komparatorów (koszt leku przeciwgrzybiczego zawarty w cenie hospitalizacji), nie istnieją niezerowe ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy PPP+P i PPP.

8 Wyniki analizy wrażliwości

8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki końcowe analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Cresemba. Kolejno w podrozdziałach poniżej przedstawiono wyniki w perspektywie płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz), płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

8.1.1 Perspektywa płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba z preparatami AmBisome oraz Abelcet w populacji chorych inwazyjną aspergilozą, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie wspólnej płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet, chorzy z IA; perspektywa PPP+P+świadcz.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	vs AmBisome	vs Abelcet
Z uwzględnieniem RSS					
podstawowy	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	53 585,82	57 403,73	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	126 648,13	57 403,73	██████	██████
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	76 486,07	56 364,36	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	79 376,88	58 443,11	██████	██████
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
łącznie czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	53 573,15	39 887,99	██████	██████
łącznie czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	172 020,36	125 979,56	██████	██████
alternatywny czas hospitalizacji	██████	81 154,35	60 626,61	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	87 013,17	65 179,39	██████	██████
dodatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	79 643,73	59 115,98	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS					
podstawowy	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	53 585,82	57 403,73	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	126 648,13	57 403,73	██████	██████
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	76 486,07	56 364,36	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	79 376,88	58 443,11	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	vs AmBisome	vs Abelcet
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	53 573,15	39 887,99	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	172 020,36	125 979,56	██████	██████
alternatywny czas hospitalizacji	██████	81 154,35	60 626,61	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	77 931,48	57 403,73	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	87 013,17	65 179,39	██████	██████
dodatkowa terapia step-down pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	79 643,73	59 115,98	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w prawie każdym wariancie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najtańszą opcją leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy z perspektywy PPP+P+świadcz, uwzględniając RSS oraz bez RSS. Wyjątek stanowił wariant oceniający zmniejszenie łącznego czasu trwania terapii produktem Abelcet z 21 dni na 14 dni.

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba finansowanego w ramach wykazu A/C z produktem Cresemba finansowanym w ramach JGP w populacji chorych mukormykozą, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie wspólnej płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz).

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP+P+świadcz.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł] Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
Z uwzględnieniem RSS			
podstawowy	██████	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł]
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS			
podstawowy	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najtańszą opcją leczenia epizodu mukormykozy z perspektywy PPP+P+świadcz, uwzględniając RSS.

8.1.2 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba z preparatami AmBisome oraz Abelcet w populacji chorych inwazyjną aspergilozą, w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie płatnika publicznego (PPP) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet, chorzy z IA; perspektywa PPP.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
Z uwzględnieniem RSS					
podstawowy	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	8 123,63	8 123,63	██████	██████
alternatywny czas hospitalizacji	██████	8 079,38	8 079,38	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dodatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS					
podstawowy	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	8 123,63	8 123,63	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
alternatywny czas hospitalizacji	██████	8 079,38	8 079,38	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dotatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariancie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najdroższą opcją leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy z perspektywy PPP, uwzględniając RSS oraz bez RSS, co wynika ze sposobu rozliczania przedstawionych powyżej preparatów.

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba finansowanego w ramach wykazu A/C z produktem Cresemba finansowanym w ramach JGP w populacji chorych mukormykozą, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie płatnika publicznego (PPP).

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł] Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
Z uwzględnieniem RSS			
podstawowy	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS			
podstawowy	██████	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł]
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najdroższą opcją leczenia epizodu mukormykozy z perspektywy PPP, uwzględniając RSS oraz bez RSS, co wynika ze sposobu rozliczania przedstawionych powyżej preparatów.

8.1.3 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba z preparatami AmBisome oraz Abelcet w populacji chorych inwazyjną aspergilozą, w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie wspólnej płatnika publicznego, świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet,; chorzy z IA; perspektywa PPP+P.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
Z uwzględnieniem RSS					
podstawowy	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	8 123,63	8 123,63	██████	██████
alternatywny czas hospitalizacji	██████	8 079,38	8 079,38	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dotatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	6 021,16	6 021,16	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS					
podstawowy	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dawkowanie leku AmBisome (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
średnia masa ciała chorych (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	██████	8 123,63	8 123,63	██████	██████
alternatywny czas hospitalizacji	██████	8 079,38	8 079,38	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]			Różnica kosztów [zł] Cresemba	
	Cresemba	AmBisome	Abelcet	Cresemba	AmBisome
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
uwzględnienie wastage	██████	4 856,50	4 856,50	██████	██████
dotatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	██████	6 021,16	6 021,16	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariancie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najdroższą opcją leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy z perspektywy PPP+P, uwzględniając RSS oraz bez RSS, co wynika ze sposobu rozliczania przedstawionych powyżej preparatów.

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leku Cresemba finansowanego w ramach wykazu A/C z produktem Cresemba finansowanym w ramach JGP w populacji chorych mukormykozą, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS, w perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP+P.

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł] Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
Z uwzględnieniem RSS			
podstawowy	██████	██████	██████
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS			
podstawowy	██████	██████	██████
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	██████	██████	██████
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	██████	██████	██████

Scenariusz	Całkowity koszt terapii 1 pacjenta [zł]		Różnica kosztów [zł]
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	██████	██████	██████
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	██████	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem leku Cresemba pozostawało najdroższą opcją leczenia epizodu mukormykozy, z perspektywy PPP+P, uwzględniając RSS oraz bez RSS, co wynika ze sposobu rozliczania przedstawionych powyżej preparatów.

8.2 Analiza progowa wrażliwości

Dodatkowo w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki końcowe analizy podstawowej przeprowadzono analizę progową wrażliwości, w podziale na wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia RSS – szczegóły w kolejnych podrozdziałach.

8.2.1 Wyniki analizy progowej wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W tabelach poniżej (Tabela 40, Tabela 41) przedstawiono wyniki analizy progowej wrażliwości ceny produktów leczniczych Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka oraz Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek, w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS. Zamieszczono dane dla perspektyw: PPP+P+świadcz, PPP oraz PPP+P.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej w AW, z uwzględnieniem RSS – leczenie IA.

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspectival			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
podstawowy	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-	██████	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	██████	-	-	██████	-	-
	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania	██████	-	-	██████	-	-

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspectival			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P
dawkowanie leku AmBisome (min.)	koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka						
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
dawkowanie leku AmBisome (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
średnia masa ciała chorych (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
średnia masa ciała chorych (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspectival			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P
alternatywny czas hospitaliza- cji	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	■	■	■	■	■
	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncen- tratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	■	■	■	■	■
odsetek pacjen- tów rozpoczyn- ających od lecze- nia doustnego (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncen- tratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
odsetek pacjen- tów rozpoczyn- ających od lecze- nia doustnego (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncen- tratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
uwzględnienie wastage	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncen- tratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
dodatkowa tera- pia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczo- nych AmB	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncen- tratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	■	■	-	■
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	■	■	-	■

Tabela 41. Wyniki analizy progowej w AW z uwzględnieniem RSS – leczenie mukormykozy.

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP); Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
podstawowy	Cresemba 200 mg, proszek do spo- rządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP); Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	██████	-	-
łączy czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	██████	-	-
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia dostnego (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	██████	-	-
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia dostnego (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	██████	-	-

8.2.2 Wyniki analizy progowej wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W tabelach poniżej (Tabela 42, Tabela 43) przedstawiono wyniki analizy progowej wrażliwości ceny produktów leczniczych Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka oraz Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek, w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy, bez uwzględnienia RSS. Zamieszczono dane dla perspektyw: PPP+P+świadcz, PPP oraz PPP+P.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej w AW, bez uwzględnienia RSS – leczenie IA.

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspektywa			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
podstawowy	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	██████	-	-	██████	-	-

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspektywa			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P
dawkowanie leku AmBisome (min.)	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
dawkowanie leku AmBisome (max.)	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
średnia masa ciała chorych (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
średnia masa ciała chorych (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (min)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii lekiem Cresemba (max)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
łącznie czas trwania terapii amfoterycyną B (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs AmBisome; Perspektywa			Cresemba (A/C) vs Abelcet; Perspektywa		
		PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P	PPP+P+ świadcz	PPP	PPP+P
łączny czas trwania terapii amfoterycyną B (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	■	■	■	■	■
alternatywny czas hospitalizacji	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	■	■	■	■	■
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
uwzględnienie wastage	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-	■	-	-
dodatkowa terapia <i>step-down</i> pozakonazolem u chorych leczonych AmB	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	■	■	-	■
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	■	■	-	■

Tabela 43. Wyniki analizy progowej w AW bez uwzględnienia RSS – leczenie mukormykozy.

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP); Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
podstawowy	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wariant AW	Opakowanie	Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP); Perspektywa		
		PPP+P+świadcz	PPP	PPP+P
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-
łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-
odsetek pacjentów rozpoznających od leczenia doustnego (min.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-
odsetek pacjentów rozpoznających od leczenia doustnego (max.)	Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka	■	-	-
	Cresemba 100 mg, kapsułki twarde, 14 kapsułek	■	-	-

9 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- W przypadku inwazyjnych zakażeń grzybiczych potwierdzenie zakażenia i precyzyjne rozpoznanie gatunku grzyba jest utrudnione, a czasem wręcz niemożliwe – szczególnie w przypadku, kiedy chory zakażony jest więcej niż jednym gatunkiem grzyba. Fakt ten powoduje ograniczenie oceny skuteczności stosowanych terapii oraz czasu potrzebnego do pełnego wyleczenia pacjenta.
- Ze względu na brak dostatecznej ilości danych dla wnioskowanej populacji (dorosłych pacjentów z: [1] inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane, [2] mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane), konieczne było wykorzystanie danych dotyczących zużycia zasobów pochodzących z szerszej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.
- Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa izawukonazolu były rejestracyjne badania kliniczne *SECURE* i *VITAL*, uwzględnione w *AKL Cresemba 2021*; w związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badań odnoszą się pośrednio również do analizy ekonomicznej
- Ze względu na brak danych dotyczących rzeczywistych kosztów hospitalizacji z perspektywy świadczeniodawcy, dla każdej z rozważanych perspektyw (w tym łącznej perspektywy NFZ, pacjenta i świadczeniodawcy) przyjęto koszty hospitalizacji oszacowane na podstawie danych z perspektywy płatnika publicznego, tj. założono że na poziomie wyceny grup JGP.

10 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w leczeniu dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*).

W ramach oceny minimalizacji kosztów leku Cresemba stosowanego u chorych z potwierdzoną inwazyjną aspergilozą, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane, za właściwy komparator dla izawukonazolu uznano amfoterycynę B (w formie liposomalnej [produkt AmBisome] oraz w kompleksach lipidowych [Abelcet]). W przypadku chorych z mukormykozą, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B nie istnieją obecnie inne (poza izawukonazolem) rekomendowane i skuteczne opcje terapeutyczne, w związku z czym jako technologię opcjonalną rozważono zastosowanie leku Cresemba na obecnych zasadach finansowania (rozliczenie kosztu leku w ramach wyceny JGP), stanowiące – w opinii polskich ekspertów – obecnie (tj. po wprowadzeniu na rynek produktu Cresemba w 2020 r.) stosowaną praktykę leczenia w tej grupie chorych w Polsce.

Ponieważ preparat Cresemba, a także AmBisome i Abelcet mogą być obecnie rozliczane w ramach JGP, koszt substancji leczniczej jest znacznie wyższy niż wartość punktowa poszczególnych grup, w ramach których leczenie to może zostać rozliczone. Ten sposób finansowania leczenia często wiąże się ze stratą dla świadczeniodawców, ponieważ rozliczona wartość hospitalizacji jest niewystarczająca do pokrycia wysokich kosztów leczenia przeciwgrzybiczego ponoszonych przez szpitale. W związku z tym, jako główną perspektywę, która umożliwiłaby całościowe ujęcie wydatków interesariuszy ponoszone na leczenie IA i mukormykozy przyjęto perspektywę wspólnej płatnika, świadczeniobiorcy oraz świadczeniodawcy (PPP+P+świadc). Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie zawarto również wyniki dla perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), jednak należy mieć na uwadze, że wyniki z ww. perspektyw nie odzwierciedlają rzeczywistych nakładów na leczenie przeciwgrzybicze. Porównując wyniki dla wymienionych wyżej perspektyw można ocenić, jakie realne koszty ponosi szpital, poddając pacjenta leczeniu epizodu inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Z perspektywy płatnika publicznego koszty te nie są widoczne, natomiast koszt terapii dla świadczeniodawców jest bardzo wysoki. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego wskazują na istotne zwiększenie

wydatków NFZ w sytuacji wpisania produktu Cresemba na wykaz leków refundowanych, należy jednak zauważyć, że zmiana sposobu finansowania leków skutkuje przesunięciem wydatków pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcą, przez co wzrost wydatków NFZ wiąże się równocześnie ze zmniejszeniem obciążenia dla szpitali. Przyjmując łączną perspektywę uwzględniającą wszystkich interesariuszy, leczenie izawukonazolem w ramach wykazu leków refundowanych jest mniej kosztowną opcją zarówno od amfoterycyny B w postaci liposomalnej (L-AmB), jak i kompleksu lipidowego (ABLC), a w leczeniu mukormykozy – mniej kosztowną (po uwzględnieniu RSS) od izawukonazolu finansowanego w ramach JGP.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych wskazują na efektywność kosztową produktu Cresemba względem liposomalnej amfoterycyny B. Podobnie jak w niniejszej analizie, w porównaniu izawukonazolu względem amfoterycyny B stosowano technikę minimalizacji kosztów. W większości publikacji jako horyzont czasowy przyjęto okres dożywności lub czas trwania leczenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Autorzy w większości przypadków korzystali z informacji z prób klinicznych *VITAL* i *SECURE*. Porównanie kosztów izawukonazolu i amfoterycyny B w ramach CMA wskazywało na oszczędności w wyniku zastosowania produktu Cresemba. Należy zaznaczyć, że w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono populacji ściśle zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami, tj. nie zawężano populacji do pacjentów u których leczenie worykonazolem (IA) lub amfoterycyną B (mukormykoza) nie jest wskazane. W części odnalezionych analiz rozważano natomiast populację chorych z „trudną w leczeniu” IA, tj. inwazyjną aspergilozą i podejrzeniem współwystępowania mukormykozy – zgodnie z opinią polskich ekspertów, populacja ta może zawierać się we wnioskowanych wskazaniach, gdyż podejrzenie zakażenia mieszanego z mukormykozą powinno stanowić przeciwwskazanie do zastosowania worykonazolu. Z drugiej strony, w odnalezionych badaniach jako komparator dla izawukonazolu przyjmowano worykonazol, tj. zakładano stosowanie ww. leku pomimo podejrzenia mukormykozy i uwzględniano – w ramach analizy kosztów-żyteczności – różnice w efektach klinicznych wynikające z nieskuteczności worykonazolu u chorych u których rzeczywiście występowało zakażenie mieszane. W każdej z analiz przeprowadzonych tą techniką wykazano opłacalność stosowania produktu Cresemba. Ponadto, w jednym z odnalezionych badań (*Inês 2020*) uwzględniono – w ramach analizy dodatkowej – podgrupę pacjentów z IFD (podejrzenie IA lub mukormykozy) i uszkodzeniem nerek, wskazując na szczególną opłacalność stosowania izawukonazolu w tej grupie chorych. Biorąc pod uwagę, że niewydolność nerek może stanowić przeciwwskazanie do zastosowania zarówno worykonazolu jak i amfoterycyny B, wynik ten może

wskazywać, że uwzględnienie w niniejszym modelu danych o zużyciu zasobów pochodzących z szerszej populacji badań *SECURE* i *VITAL* było konserwatywne.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 9.

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Cresemba jest mniej kosztowną opcją leczenia inwazyjnej aspergilozy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i świadczeniodawcy (PPP+P+świadc; w leczeniu IA: ██████████ względem terapii produktem AmBisome oraz ██████████ w porównaniu do leczenia produktem Abelcet, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka). Odnośnie leczenia mukormykozy, rozliczenie preparatu Cresemba w ramach wykazu A/C jest ██████████ względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP z perspektywy PPP+P+świadc, uwzględniając RSS.

Z perspektywy płatnika publicznego, średni całkowity koszt leczenia epizodu inwazyjnej aspergilozy jest ██████████ w porównaniu do kosztu każdego z preparatów amfoterycyny B (odpowiednio AmBisome i Abelcet) uwzględniając RSS. Koszt leczenia epizodu mukormykozy lekiem Cresemba z perspektywy PPP przy uwzględnieniu RSS, jest ██████████ względem tej terapii rozliczanej w ramach JGP.

Otrzymane wyniki potwierdzają, że realizacja wnioskowanych warunków finansowania produktu Cresemba doprowadzi do przesunięcia wydatków na lek pomiędzy interesariuszami (ze świadczeniodawcy na NFZ), i wygeneruje oszczędności łącznej perspektywy płatników i szpitala.

Koszty leczenia inwazyjnej aspergilozy / mukormykozy przy wnioskowanych warunkach refundacji produktu Cresemba (w ramach katalogu aptecznego i chemioterapii) są wyższe z perspektywy płatnika publicznego oraz niższe z perspektywy świadczeniodawcy, co potwierdza, że realizacja wnioskowanych warunków finansowania produktu Cresemba doprowadzi do przesunięcia wydatków na lek ze świadczeniodawcy na NFZ, jednak nie powinno istotnie wpłynąć na łączne koszty ze wspólnej perspektywy płatników i szpitala. Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 44. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[MODEL]	opis metodyki analizy model obliczeniowy analiza kosztów przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja korekta i formatowanie tekstu
[ZAŁOŻENIA]	założenia analizy analiza kosztów przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
[KONSULTACJE]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

12.2 Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r.

Tabela 45. Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. dla amfoterycyny B (platformazakupowa.pl).

Opis przedmiotu zamówienia	Producent	Liczba opakowań	Jednostka	Wartość brutto	Wartość brutto/jednostkę	Data składania	Źródło
Abelcet							
Amphotericinum 100 mg/20 ml inj. x 10 fiolek typu Abelcet	Asclepios	3 000	1 fiołka a 100 mg	2 102 436	700,81	12.03.2021	https://platformazakupowa.pl/transakcja/412422
AmBisome							
Amphotericinum 50 mg x 1 fiołka typu AmBisome	Urtica	200	1 fiołka a 50 mg	162 430	812,15	12.03.2021	https://platformazakupowa.pl/transakcja/412422

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Opis przedmiotu zamówienia	Producent	Liczba opakowań	Jednostka	Wartość brutto	Wartość brutto/jednostkę	Data składania	Źródło
Amphotericin B fiol. 0,05g(postać liposomowa)	Urtica	10	1 fiolka a 50 mg	8 122	812,17	01.04.2021	https://platformazakupowa.pl/transakcja/429103
Amphotericin B fiol. 0,05g(postać liposomowa)	Urtica	60	1 fiolka a 50 mg	48 730	812,17	07.05.2021	https://platformazakupowa.pl/transakcja/440230

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej zgodnie z kryteriami EORTC/MSG (<i>Dzierżanowska 2015</i>).	13
Tabela 2. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Cresemba (<i>ChPL Cresemba 2021</i>).	15
Tabela 3. Status rejestracyjny i refundacyjny innych farmakoterapii zalecanych w leczeniu IA i mukormykozy u dorosłych chorych, stan na dzień 26.08.2021.	16
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach katalogu aptecznego.	20
Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach katalogu chemioterapii.	20
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – <i>Pubmed</i>	22
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – <i>Embase</i>	23
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane – <i>Cochrane Library</i>	24
Tabela 9. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	26
Tabela 10. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	30
Tabela 11. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Cresemba (<i>ChPL Cresemba 2021</i>).	34
Tabela 12. Parametry dotyczące charakterystyki pacjentów oraz dawkowania dotychczas stosowanej interwencji, przyjęte analizie podstawowej.	35
Tabela 13. Dawkowanie i sposób podawania poszczególnych produktów leczniczych w terapii IA.	36
Tabela 14. Dawkowanie i sposób podawania poszczególnych produktów leczniczych w terapii mukormykozy.	37
Tabela 15. Dostosowanie czasu trwania poszczególnych terapii w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.	38
Tabela 16. Dostosowanie czasu trwania poszczególnych terapii w leczeniu mukormykozy preparatem Cresemba.	39
Tabela 17. Ceny jednostkowe leków.	41
Tabela 18. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP+P+świadcz.	42
Tabela 19. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP.	43
Tabela 20. Zestawienie kosztów leczenia przeciwgrzybiczego IA i mukormykozy, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS; perspektywa PPP+P.	43
Tabela 21. Przykładowe JGP do rozliczania hospitalizacji pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi (<i>AOTMiT WS.422.1.2019, NFZ 55/2021, NFZ 118/2021</i>).	44
Tabela 22. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	45

Tabela 23. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości	46
Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP+P+świadcz.	50
Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP+P+świadcz.	52
Tabela 26. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS; PPP.....	53
Tabela 27. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.....	54
Tabela 28. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu IA, Cresemba (wykaz A/C) vs AmBisome vs Abelcet; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.	55
Tabela 29. Analiza minimalizacji kosztów w leczeniu mukormykozy, Cresemba (wykaz A/C) vs Cresemba (JGP); analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS i bez RSS.....	55
Tabela 30. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS – leczenie IA.	56
Tabela 31. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS – leczenie mukormykozy.	57
Tabela 32. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym bez uwzględnienia RSS – leczenie IA.	57
Tabela 33. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym bez uwzględnienia RSS – leczenie mukormykozy.	58
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet, chorzy z IA; perspektywa PPP+P+świadcz.	59
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP+P+świadcz.	60
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet, chorzy z IA; perspektywa PPP.	61
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP.	63
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba vs AmBisome vs Abelcet,; chorzy z IA; perspektywa PPP+P.	64
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), chorzy z mukormykozą; perspektywa PPP+P.	66
Tabela 40. Wyniki analizy progowej w AW, z uwzględnieniem RSS – leczenie IA.....	67
Tabela 41. Wyniki analizy progowej w AW z uwzględnieniem RSS – leczenie mukormykozy.....	69
Tabela 42. Wyniki analizy progowej w AW, bez uwzględnienia RSS – leczenie IA.....	70
Tabela 43. Wyniki analizy progowej w AW bez uwzględnienia RSS – leczenie mukormykozy.....	72
Tabela 44. Autorzy analizy ekonomicznej.	78
Tabela 45. Dane z przetargów na dostawy leków z 2021 r. dla amfoterycyny B (<i>platfotmazakupowa.pl</i>).	78

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.	25
Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu IA, Cresemba (A/C) vs AmBisome vs Abelcet, z uwzględnieniem RSS.	51
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu IA, Cresemba (A/C) vs AmBisome vs Abelcet, bez uwzględnienia RSS.	51
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu mukormykozy, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), z uwzględnieniem RSS.	52
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, perspektywa PPP+P+świadcz, leczenie epizodu mukormykozy, Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP), bez uwzględnienia RSS.	53

Piśmiennictwo

- AKL Cresemba 2021** Cresemba® (izawukonazol) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Cresemba 2021** Cresemba® (izawukonazol) leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Azanza 2020** Azanza JR, Grau S, Vázquez L, et al. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to voriconazole, the standard of care in the treatment of patients with invasive mould diseases, prior to differential pathogen diagnosis in Spain. *Mycoses*. Published online October 30, 2020:myc.13189. doi:10.1111/myc.13189
- Bagshaw 2017** Bagshaw E, Carotti A, Blackney M, Chiarini V, Posthumus J, Kuessner D. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with liposomal amphotericin B followed by posaconazole in Italy: Economic evaluation of the phase III VITAL study and FungiScope matched case-control analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52:405-406
- Bagshaw 2017a** Bagshaw E, Kuessner D, Posthumus J, et al. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK. *Future Microbiology*. 2017;12(6):515-525. doi:10.2217/fmb-2016-0231
- Bagshaw 2018** Bagshaw E, Enoch DA, Blackney M, Posthumus J, Kuessner D. Economic impact of treating invasive mold disease with isavuconazole compared with liposomal amphotericin B in the UK. *Future Microbiology*. 2018;13(11):1283-1293. doi:10.2217/fmb-2018-0119
- Beauchemin 2020** Beauchemin C, Guinan K, Mathurin K, et al. PIN44 Isavuconazole for the Treatment of Invasive Aspergillosis and Mucormycosis: A Canadian Cost-Utility Analysis. *Value in Health*. 2020;23:S551-S552. doi:10.1016/j.jval.2020.08.885
- Beauchemin 2021** Brak dostępu do publikacji; Możliwość zapoznania się ze streszczeniem publikacji pod adresem: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737167.2021.1981862?journalCode=ierp20>. Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- CADTH 2019** CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA) (AVIR Pharma Inc.). Indication: Invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Version: Final. Publication Date: June 2019.
- Chamilos 2008** Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503-9.
- ChPL Abelcet 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Abelcet. Aktualizacja opublikowana w dniu 9. grudnia 2020 r., dostępna on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11176/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- ChPL Ambisome 2020** Charakterystyka produktu leczniczego AmBisome. Aktualizacja opublikowana w dniu 15. stycznia 2020 r., dostępna on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/31/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- ChPL Cresemba 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Cresemba. Aktualizacja opublikowana w dniu 9. czerwca 2021 r., dostępna on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba>

Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.

- Cornely 2007** Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(10):1289-1297. doi:10.1086/514341
- Cornely 2019** Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(12):e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
- Dzierżanowska 2015** Dzierżanowska D, Gil L, Jakubas B, Kyrzcz-Krzemień S, Styczyński J. Epidemiologia i diagnostyka mikrobiologiczna inwazyjnej choroby grzybiczej. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVIII, nr 6, 2015, 403-409.
- EMA 2014** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. EMA/COMP/230820/2014, 2 July 2014. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu03141276>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Cresemba (isavuconazole) for the treatment of mucormycosis. EMA/582963/2015, 5 November 2015. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-cresemba-isavuconazole_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- EPAR Cresemba 2015** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Cresemba. EMA/596950/2015. 23 July 2015.
Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresemba-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- FDA 2015** Food and Drug Administration. Briefing document. Anti-Infective Drugs Advisory Committee meeting. NDA 2-7-501: Cresemba® (Isavuconazonium) for injection and NDA 207-500 Cresemba® (Isavuconazonium) capsules. 2015.
- Floros 2018** Floros L, Al Taie A, Weidlich D, Capparella MR, Charbonneau C, Sung AH. PIN59 - ESTIMATING THE COST-EFFECTIVENESS OF ISAVUCONAZOLE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSSIBLE INVASIVE ASPERGILLOSIS IN THE UNITED KINGDOM. *Value in Health*. 2018;21:S230-S231. doi:10.1016/j.jval.2018.09.1378
- Floros 2019** Floros L, Kuessner D, Posthumus J, Bagshaw E, Sjölin J. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of patients with possible invasive aspergillosis in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):134. doi:10.1186/s12879-019-3683-2
- Floros 2020** Floros L, Pagliuca A, Taie AA, et al. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to the standard of care in the treatment of patients with invasive fungal infection prior to differential pathogen diagnosis in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics*. 2020;23(1):86-97. doi:10.1080/13696998.2019.1638789
- Gil 2020** Gil L, Kałwak K, Piekarska A, et al. Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020. *Acta Haematologica Polonica*. 2020;51(2):60-72. doi:10.2478/ahp-2020-0014

- Hajickova 2018** Hajickova B, Mlcoch T, Dolezal T, et al. PIN68 - COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ISAVUCONAZOLE FOR THE TREATMENT OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN THE CZECH REPUBLIC. *Value in Health*. 2018;21:S232. doi:10.1016/j.jval.2018.09.1387
- Harrington 2015** Harrington R, Yang H, Lee E, Wei J, Azie N, Spalding J. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole compared to voriconazole for the treatment of invasive aspergillosis in U.S. hospitals. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21:S18-S19
- Harrington 2017** Harrington R, Lee E, Yang H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Adv Ther*. 2017;34(1):207-220. doi:10.1007/s12325-016-0443-1
- Horn 2016** Floros L, Al Taie A, Weidlich D, Capparella MR, Charbonneau C, Sung AH. PIN59 - ESTIMATING THE COST-EFFECTIVENESS OF ISAVUCONAZOLE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSSIBLE INVASIVE ASPERGILLOSIS IN THE UNITED KINGDOM. *Value in Health*. 2018;21:S230-S231. doi:10.1016/j.jval.2018.09.1378
- Inês 2020** Inês M, Palos C, Albuquerque de Almeida F, Silva Miguel L, Lourenço F, Borges M. PDG24 The Cost-Effectiveness of Isavuconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Portugal. *Value in Health*. 2020;23:S524. doi:10.1016/j.jval.2020.08.707
- Kontoyiannis 2005** Kontoyiannis DP, Boktour M, Hanna H, Torres HA, Hachem R, Raad II. Itraconazole added to a lipid formulation of amphotericin B does not improve outcome of primary treatment of invasive aspergillosis. *Cancer*. 2005;103(11):2334-2337. doi:10.1002/cncr.21057
- Kuessner 2016** Kuessner D, Bagshaw E, Blackney M, Cornely OA, Heimann SM, Posthumus J. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with liposomal amphotericin b followed by posaconazole in the united kingdom: Economic evaluation of the phase iii vital study and fungiscope matched case-control analysis. *Value Health* 2016; 19(7):A417
- Leenders 1998** Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections: Liposomal Amphotericin B for Invasive Fungal Infections. *British Journal of Haematology*. 1998;103(1):205-212. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.00944.x
- Maertens 2016** Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2016;387(10020):760-769. doi:10.1016/S0140-6736(15)01159-9
- Marty 2016** Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):828-837. doi:10.1016/S1473-3099(16)00071-2
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1września 2021 r.
- NFZ 158/2021/DSO Z** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 158/2021/DSOZ z dnia 30 września 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 55/2021/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

- Pasqualotto 2010** Brak dostępu do publikacji; Możliwość zapoznania się ze streszczeniem publikacji pod adresem: <https://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&auth-type=crawler&jrnl=17533783&AN=52920601&h=qojlG3Qf0bAU-Tey7OQWucqh6wVhBgIm00pkeshjNMQPbFBxTEuAroN-zBAhKRX%2fjyITx8Jy4RBqPA6iwq8nbSQ%3d%3d&crl=f&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3de-host%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d17533783%26AN%3d52920601>.
Data ostatniego dostępu: 05.10.2021 r.
- Perfect 2018** Perfect JR, Cornely OA, Heep M, et al. Isavuconazole treatment for rare fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: Challenges and lessons of the VITAL trial. *Mycoses*. 2018;61(7):420-429. doi:10.1111/myc.12769
- Pirrone 2018** Pirrone A, Beretta F, Gambitta L, Marini V. 5PSQ-045 Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole. In: Section 5: Patient Safety and Quality Assurance. British Medical Journal Publishing Group; 2018:A185.1-A185. doi:10.1136/ejhpharm-2018-eahpconf.399
- Roden 2005** Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
- Skiada 2011** Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-67.
- Stull 2019** Stull K, Esterberg E, Ajmera M, et al. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):641-655. doi:10.1007/s40121-019-00267-4
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.