

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

1918/21/02/2022/PPM/H&V

Warszawa, dn. 21 lutego 2022 r.

Szanowny Pan

dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 1 lutego 2022 r., znak: *OT.4232.1.2022.ZS.2* w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją:

- produktu leczniczego **Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321** (dalej „Wniosek”) stosowanego we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane w aptece na receptę oraz
- produktów leczniczych **Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321** i **Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352** stosowanego we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane w aptece w ramach katalogu chemoterapii

względem minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 74), Pfizer Polska Sp. z o.o. (dalej „Pfizer”) będący Wnioskodawcą, przesyła odpowiedź na uwagi do niezgodności analiz, wymienione w wyżej wskazanym piśmie.

I. Uwagi do całości analiz:

1. Zgodnie z wnioskami o objęcie refundacją produktów leczniczych Cresemba w ramach katalogu chemioterapii mają być one dostępne w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. zgodnie z ChPL Cresemba u osób dorosłych w leczeniu:

- inwazyjnej aspergilozy,
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane,

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

natomiast analizy stanowiące załącznik do ww. wniosków dotyczą stosowania produktów leczniczych Cresemba we wskazaniu znacznie zawężonym względem pierwszego ze wskazań rejestracyjnych, tj. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane (jest to wskazanie zbieżne z wnioskowanym w ramach refundacji aptecznej). W związku z powyższymi analizami w zakresie dotyczącym finansowania w ramach katalogu chemioterapii nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Intencją Wnioskodawcy było złożenie do Ministra Zdrowia wniosku o objęcie refundacją leku Cresemba we wskazaniu leczenia inwazyjnej aspergilozy w populacji pacjentów dorosłych, **u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane**, tj. w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: „Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zaistniała omyłka została wyjaśniona w korespondencji z dnia 07.02.2022r do AOTMiT. sygn.1913/07/02/2022/PPM/H&V oraz do Ministerstwa Zdrowia, sygn. 1912/07/02/2022/PPM /H&V.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla izawukonazolu we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane (wskazanie wnioskowane w ramach refundacji aptecznej) oraz leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych (wskazanie wnioskowane w ramach katalogu chemioterapii) wybrano postać lipidową amfoterycyny B (w AKL i AE) oraz różne postaci – p.o. i i.v. – izawukonazolu (w AE). Ze względu na to, że w ramach katalogu chemioterapii wnioskowane wskazanie nie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, nie jest uzasadnione wykluczenie z grupy komparatorów worykonazolu. Ponadto jako komparatory dla izawukonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych (bez względu na ograniczenie związane ze stosowaniem worykonazolu) można wskazać inne substancje z grupy azoli II generacji, tj. pozakonazol i itrakonazol, które są finansowane ze środków publicznych.

We wskazaniu leczenia mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, nie wybrano alternatywnych komparatorów, poza różnymi postaciami izawukonazolu (p.o. i i.v.), jednak m.in. wytyczne kliniczne międzynarodowe (ECMM & MSG ERC, *European Confederation of Medical Mycology – Mycoses Study Group Education and Research Consortium* z 2019 r.), europejskie (ECIL, *European Conference on Infections in Leukemia* z 2017 r.) oraz polskie (PSHBT-PSPOH-PALG, *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of*

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Pediatric Oncology and Hematology oraz *Polish Adult Leukemia Study Group* z 2020 r.) zalecają stosowanie pozakonazolu. Informacja zawarta w APD wnioskodawcy w rodz. 7, str. 105: Inne opcje terapii wskazywane w wytycznych klinicznych, tj. (...) pozakonazol (i.v. lub w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu) – u chorych na mukormykozę, stanowią opcje dalszego wyboru, które powinny być rozpatrywane w dalszej kolejności, jeżeli nie jest możliwe/wskazane zastosowanie izawukonazolu jest bardzo uogólniona, gdyż znaczna część wytycznych zaleca izawukonazol i pozakonazol bez wyszczególniania, która z tych opcji terapeutycznych jest wskazana w pierwszej kolejności. Ponadto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Itrax (ittrakonazol) lek ten wskazywany jest m.in. w leczeniu innych, rzadko występujących, układowych zakażeń grzybiczych, a więc może być zastosowany m.in. w mukormykozie.

Podsumowując powyższe informacje w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jako technologię alternatywną dla izawukonazolu finansowanego w ramach refundacji aptecznej należy uwzględnić dodatkowo pozakonazol i ittrakonazol, natomiast w ramach katalogu chemioterapii worykonazol, pozakonazol i ittrakonazol. Z kolei w leczeniu mukormykozy, u pacjentów u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, należy uwzględnić pozakonazol oraz ittrakonazol.

Wszystkie te substancje są finansowane ze środków publicznych: worykonazol i pozakonazol są dostępne w aptece na receptę oraz w ramach katalogu chemioterapii, a ittrakonazol jest dostępny w aptece na receptę. W przypadku braku możliwości refundacji ww. terapii ze względu na niezgodność wskazania, mogą być one rozliczone przez świadczeniodawców w systemie JGP, a więc analogicznie do amfoterycyny B wybranej przez wnioskodawcę jako finansowany ze środków publicznych komparator.

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wniosek refundacyjny dla produktu Cresemba obejmuje następujące wskazania: 1) leczenie **inwazyjnej aspergilozy** u pacjentów dorosłych, u których **leczenie worykonazolem nie jest wskazane** oraz 2) leczenie **mukormykozy** u pacjentów, u których **leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane**. Dobór komparatorów dla produktu Cresemba w rozważanych wskazaniach przeprowadzono w pierwszej kolejności w oparciu o rodzime wytyczne postępowania w przypadku inwazyjnych chorób grzybiczych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. leczenia białaczek u dorosłych (*Gil 2020*).

Itrakonazol

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Dostępne w Polsce produkty zawierające itraconazol mają postać kapsułek doustnych. Spośród nich, Itrax, Orungal i Trioxal objęte są refundacją w ramach listy aptecznej, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Zgodnie z charakterystykami tych produktów, wśród zarejestrowanych wskazań znajduje się „aspergiloza układowa”, która jest jednoznaczna z „inwazyjną aspergilozą” oraz „inne, rzadko występujące, grzybicze zakażenia układowe”. To drugie wskazanie nie obejmuje jednak mukormykozy (zygomykozy), gdyż charakterystyki wszystkich wymienionych leków zawierają zapis: „*Podstawowe grzyby, których wzrostu nie hamuje itraconazol, należą do następujących gatunków: Zygomycetes (np. Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp. oraz Absidia spp.), Fusarium spp., Scedosporium spp. i Scopulariopsis spp.*”. Również polskie wytyczne jednoznacznie wskazują, że itraconazol nie jest aktywny wobec grzybów z rzędu Mucorales (...*Not active against Mucorales* ...) (Gil 2020).

Rozważając możliwość zastosowania itraconazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy należy uwzględnić, że zarówno polskie wytyczne (Gil 2020), jak i np. wytyczne amerykańskie (NCCN v1.2021) wskazują, że itraconazol jest dostępny jedynie w formulacji doustnej, która charakteryzuje się słabą biodostępnością. Z tego powodu wytyczne polskie jasno zaznaczają, że stosowanie itraconazolu nie jest zalecane w empirycznej terapii grzybic (rekomendacja DI). Przy omawianiu leczenia grzybic u dzieci i dorosłych ponownie podkreślają, że odradza się stosowanie itraconazolu w tabletkach ze względu na słabą biodostępność, a w Polsce dostępne są tylko tabletki i jest to formuacja niezalecana („*It is discouraged to use itraconazole in tablets, since bioavailability is poor. Only tablets are available in Poland – this formula is not recommended due to poor bioavailability*”). Ponadto wytyczne wskazują, że przy leczeniu grzybic należy stosować postać dożylną (nieдоступna w Polsce) (Gil 2020). Identyczny zapis znajduje się w wytycznych NCCN (str. MS-42): „*Itraconazole in the capsule formulation has erratic oral bioavailability and is therefore not suitable as empiric antifungal therapy*”. Wytyczne NCCN w innym miejscu (str. FEV-B 1/5) wymieniają itraconazol jako lek aktywny w przypadku m.in. rodzaju *Aspergillus* i innych rzadkich gatunków. Jednakże jest to bardzo ogólna informacja, bez wskazania, czy chodzi o zastosowanie w profilaktyce, czy leczeniu empirycznym. Nie ulega wątpliwości, że zapis dotyczący rekomendacji do jego niestosowania w postaci doustnej jest decydujący.

Dodatkowo, w maju 2021 roku, podczas X Zjazdu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), pod patronatem PTOHD został ogłoszony Program Racjonalnej Terapii Przeciwwgrzybiczej (Styczyński 2021). Program ten zawiera bezpośrednie, ogólne zalecenie: „nie stosować itraconazolu w tabletkach”. Zastosowanie itraconazolu rekomendowane jest przez nieliczne towarzystwa naukowe (wytyczne *AST-IDCOP 2019* i *IDSA 2016*), przy czym określono, że dowody

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

naukowe wskazujące na jego skuteczność i/lub bezpieczeństwo są niskiej jakości. Ponadto w wytycznych *AST-IDCOP 2019* wskazano, że jest to terapia suboptymalna i należy ją stosować wyłącznie w warunkach ograniczonego dostępu do leczenia.

Ponadto należy pamiętać, że u części chorych z inwazyjną aspergilozą, współwystępuje mukormykoza, która jest oporna na zastosowanie wielu leków, w tym itrakonazolu. Z danych epidemiologicznych wynika, że w ponad 31% przypadków występuje zakażenie mieszane mukormykozą z innym czynnikiem grzybiczym, w tym z rodzaju *Aspergillus* u 21% (*Styczyński 2018*). Podobne dane dotyczące częstości występowania koinfekcji mukormykozą i aspergilozą zostały przedstawione we francuskim, wieloośrodkowym badaniu kohortowym – współwystępowanie koinfekcji *Aspergillus* ok. 21% (*Xhaard 2012*). W innych odnalezionych próbach klinicznych odsetek współwystępowania mukormykozy w populacji z inwazyjną aspergilozą wynosi od 13,3% do 25,0%, w zależności od przyjętej metody rozpoznania zakażenia grzybiczego (*Rickerts 2006, Bialek 2005, Drogari-Apiranthitou 2016*). Stosowanie itrakonazolu u chorych z inwazyjną aspergilozą dodatkowo wiąże się z ryzykiem nieskuteczności spowodowanej obecnością innych patogenów, niewrażliwych na ten lek, co ma kolosalne znaczenie w obliczu bezpośredniego zagrożenia życia chorego.

Widać więc, że obecna sytuacja rejestracyjno-refundacyjna oraz jednoznaczne zapisy w wytycznych klinicznych (krajowych i zagranicznych) rozstrzygają kwestię stosowania itrakonazolu w rozważanej populacji docelowej i pozwalają na wyeliminowanie itrakonazolu z grona potencjalnych komparatorów dla izawukonazolu.

Pozakonazol

W warunkach polskich, refundacja pozakonazolu zarówno w katalogu chemioterapii oraz w ramach listy aptecznej dotyczy wyłącznie postaci doustnej (zawiesina), we wskazaniach obejmujących wyłącznie profilaktykę pierwotną lub wtórną zakażeń grzybiczych. Są to więc wskazania inne niż wnioskowane dla leku Cresemba i nie obejmują leczenia ani inwazyjnej aspergilozy, ani mukormykozy.

Rozważając leczenie inwazyjnej aspergilozy należy zaznaczyć, że wskazania rejestracyjne dostępnych w Polsce produktów zawierających pozakonazol (zarówno w formie zawiesiny doustnej, jak i w formie dożylniej – Noxafil 300 mg) obejmują zapis: „*inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itrakonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta*”. Tymczasem, w przedłożonych analizach dla leku Cresemba, amfoterycyna B (postać lipidowa) stanowi komparator dla

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

izawukonazolu, ponieważ jest ona opcją terapeutyczną z wyboru u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać worykonazolu. Oznacza to, że w zakresie inwazyjnej aspergilozy, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi pozakonazol może wystąpić ewentualnie jako kolejna opcja (linia) ratunkowego leczenia, po amfoterycynie B.

Ponadto wytyczne kliniczne PTHiT (*Gil 2020*) w ogóle nie wymieniają pozakonazolu jako opcji w leczeniu empirycznym inwazyjnych grzybic lub samej inwazyjnej aspergilozy, a raczej jako lek stosowany w profilaktyce grzybic układowych u pacjentów z poważnie osłabioną funkcją układu odpornościowego. Natomiast wytyczne NCCN podają jedynie, że w Unii Europejskiej pozakonazol jest zarejestrowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy odpornej na standardowe leczenie, natomiast w Stanach Zjednoczonych wyłącznie w zastosowaniu profilaktycznym, nie jako terapia w grzybicach inwazyjnych (str. MS-65).

Podsumowując, ani wytyczne kliniczne, ani obecny status rejestracyjno-refundacyjny pozakonazolu nie pozwalają wskazać go jako komparator dla izawukonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane.

Wspomniane preparaty pozakonazolu nie mają natomiast rejestracji w leczeniu mukormykozy. Charakterystyki tych produktów zawierają jednak stwierdzenie: *„Dane mikrobiologiczne wskazują, że pozakonazol jest aktywny wobec Rhizomucor, Mucor i Rhizopus, ale liczba aktualnych danych klinicznych jest zbyt ograniczona, aby umożliwić ocenę skuteczności pozakonazolu wobec tych patogenów”*.

Polskie wytyczne (*Gil 2020*) wymieniają pozakonazol obok jako opcje leczenia mukormykozy, jednak siła rekomendacji dla pozakonazolu (BII – umiarkowana rekomendacja do stosowania) jest niższa, niż izawukonazolu (AII – silna rekomendacja do stosowania). Ponieważ rozpatrywana populacja docelowa to zazwyczaj pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego, w immunosupresji, po przeszczepieniach szpiku lub narządów twardych, leczeni w ośrodkach specjalistycznych, u których dochodzi do rozwoju trudnej do leczenia i zagrażającej życiu mukormykozy (tzw. „czarny grzyb”), będącej oportunistyczną grzybicą układową, pomimo stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej (w tym pozakonazolu), w przypadku braku możliwości zastosowania rekomendowanego leczenia amfoterycyną B, a w sytuacji dostępności izawukonazolu nie wydaje się prawdopodobne, że lekarz zdecyduje się na leczenie mukormykozy pozakonazolem o niższej/niezbadaanej skuteczności w tym

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

rzadkim schorzeniu. Stąd można wnioskować, że wspomniane wytyczne wymieniają pozakonazol jako opcję w sytuacji niedostępności izawukonazolu, co obecnie w warunkach polskich nie zachodzi.

Wytyczne NCCN informują o braku akceptacji pozakonazolu w leczeniu mukormykozy przez FDA (str. MS-66), a wytyczne *AST-IDCOP 2019* i *IDSA 2016* wskazują, że dowody naukowe na skuteczność i/lub bezpieczeństwo tego leku są niskiej jakości, lecz jego zastosowanie pozostaje do rozważenia. Z kolei w dokumencie *ECMM-MSG-ERC 2019* wskazano, że rekomendowana jest postać DR lub i.v., tymczasem w warunkach polskich finansowaniem objęte są w aptece na receptę oraz w ramach katalogu chemioterapii wyłącznie leki w postaci zawiesiny doustnej.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, zastosowanie pozakonazolu w leczeniu mukormykozy, w sytuacji braku możliwości zastosowania terapii amfoterycyną B jest co najmniej wątpliwym i nieoptymalnym postępowaniem przy dostępności w Polsce izawukonazolu, posiadającego stosunkowo dobrej jakości dowody kliniczne oraz silną rekomendację polskich i międzynarodowych ekspertów. Wobec powyższego, szczególnie iż rozważana populacja docelowa to zaledwie kilku pacjentów w Polsce w skali roku, wydaje się nieprawdopodobne zastosowanie u nich pozakonazolu na tym etapie leczenia, zwłaszcza, że oba antybiotyki przeciwgrzybicze nie są objęte refundacją dedykowaną w tym wskazaniu. Do tego dochodzi również szerokie stosowanie pozakonazolu w profilaktyce chorób grzybiczych, a więc także mukormykozy (*Gil 2020*), co następnie wyklucza ponowne jego zastosowanie w przypadku wystąpienia choroby inwazyjnej. Podsumowując, stosowanie pozakonazolu w obrębie mukormykozy, we wskazaniu rozważanym w przypadku izawukonazolu, nie wydaje się mieć miejsca i uzasadnienia w warunkach Polskich, zatem nie powinien on być rozważany jako komparator dla leku Cresemba.

AST-IDCOP 2019 Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13544.

Bialek 2005 Bialek R, Konrad F, Kern J, Aepinus C, Cecenas L, Gonzalez GM, Just-Nübling G, Willinger B, Presterl E, Lass-Flörl C, Rickerts V. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. J Clin Pathol. 2005 Nov;58(11):1180-4.

ChPL Itrax Charakterystyka Produktu Leczniczego Itrax. Styczeń 2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2022 r.

ChPL Orungal Charakterystyka Produktu Leczniczego Orungal. Kwiecień 2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2022 r.

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

- ChPL Trioxal** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trioxal. Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2022 r.
- Drogari-Apiranthitou 2016** Drogari-Apiranthitou M, Panayiotides I, Galani I, Konstantoudakis S, Arvanitidis G, Spathis A, Gouloumi AR, Tsakiraki Z, Tsiodras S, Petrikos G. Diagnostic value of a semi-nested PCR for the diagnosis of mucormycosis and aspergillosis from paraffin-embedded tissue: A single center experience. *Pathol Res Pract.* 2016 May;212(5):393-7.
- ECMM-MSG-ERC 2019** Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoeningl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikian-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. 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. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421.
- 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
- IDSA 2016** Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
- Rickerts 2006** Rickerts V, Just-Nübling G, Konrad F, Kern J, Lambrecht E, Böhme A, Jacobi V, Bialek R. Diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis in immunocompromised patients by seminested PCR assay of tissue samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jan;25(1):8-13.
- Styczyński 2018** Styczyński J. Czy to możliwe, że w Polsce nie ma mukormykoz u pacjentów hematologicznych? Propozycja algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kierunku mukormykoz: Skala EQUAL Mucormycosis Score 2018. *Zakażenia XXI wieku* 2018;1(5):223–230.
- Xhaard 2012** Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, Dannaoui E, Bergeron A, Clement L, Lacroix C, Herbrecht R, Legrand F, Mohty M, Michallet M, Cordonnier C, Malak S, Guyotat D, Couderc LJ, et al. Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003-2008). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012;18(10):E396-400.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

W analizach powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (w APD); oraz Obwieszczenie MZ z dn. 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (APD) lub Obwieszczenie MZ z dn. 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. (AE, BIA, AR).

Odpowiedź Wnioskodawcy

W spisie bibliografii do APD omyłkowo zamieszczono zapisy wskazujące na wykorzystanie w analizie dokumentów nieaktualnych. W rzeczywistości analiza ta oparta była na dokumentach *MZ 08/01/2021* oraz *MZ 20/08/2021*. Ostatnia aktualizacja APD została przeprowadzona dnia 5 października 2021 r., a więc w okresie obowiązywania zapisów *MZ 20/08/2021*.

<i>MZ 08/01/2021</i>	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.
<i>MZ 20/08/2021</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

4. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:

- a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);**
- b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W rozdziale 4.2 AE (str. 32) wskazano, że „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 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**)”. Poniżej w uzupełnieniu przedstawiono szczegółowe składowe wymagane w § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia.

Tabela 1. Oszacowania wynikające z Art. 13, wskazanie: leczenie inwazyjnej aspergilozy.

Opakowanie	Leczenie IA		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Koszt wnioskowanej technologii (Cresemba) – wariant z uwzględnieniem RSS			
Koszt wnioskowanej technologii (Cresemba) – wariant bez uwzględnienia RSS			
Koszt technologii opcjonalnej (AmBisome)	77 931,48 zł	4 856,50 zł	4 856,50 zł
Koszt technologii opcjonalnej (Abelcet)	57 403,73 zł	4 856,50 zł	4 856,50 zł
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej (AmBisome) *	0,07	0,07	0,07
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej (Abelcet) *	0,07	0,07	0,07
Współczynnik koszty / efekty (CUR) technologii opcjonalnej (AmBisome)			
Współczynnik koszty / efekty (CUR) technologii opcjonalnej (Abelcet)			
Urzędowa cena zbytu Cresemba i.v. (opak. 1 fiol. a 200 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR ** – wariant z uwzględnieniem RSS			
Urzędowa cena zbytu Cresemba p.o. (opak. 14 kaps. a 100 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR ** – wariant z uwzględnieniem RSS			
Urzędowa cena zbytu Cresemba i.v. (opak. 1 fiol. a 200 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR ** – wariant bez uwzględnienia RSS			

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Opakowanie	Leczenie IA		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Urzędowa cena zbytu Cresemba p.o. (opak. 14 kaps. a 100 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR ** – wariant bez uwzględnienia RSS			
* średnią liczbę QALY w horyzoncie analizy obliczono jako $0,52 \times 47,1$ dni/365,25 dni, gdzie 47,1 dni – średni czas trwania leczenia epizodu IA (równoważny horyzontowi analizy), 0,52 – średnia użyteczność w trakcie leczenia IFD, stanowiąca różnicę między użytecznością bazową (0,72) i utratą użyteczności związaną z leczeniem epizodu IFD (0,20), zgodnie z preferowanym oszacowaniem agencji CADTH w raporcie <i>CADTH CDR 2019</i>			
**			

Tabela 2. Oszacowania wynikające z Art. 13, wskazanie: leczenie mukormykozy.

Opakowanie	Leczenie mukormykozy		
	Perspektywa PPP+P+świadcz	Perspektywa PPP	Perspektywa PPP+P
Koszt wnioskowanej technologii (Cresemba) – wariant z uwzględnieniem RSS			
Koszt wnioskowanej technologii (Cresemba) – wariant bez uwzględnienia RSS			
Koszt technologii opcjonalnej (Cresemba w JGP)			
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej (Cresemba w JGP) *	0,17	0,17	0,17
Współczynnik koszty / efekty (CUR) technologii opcjonalnej (Cresemba w JGP)			
Urzędowa cena zbytu Cresemba i.v. (opak. 1 fioł. a 200 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR – wariant z uwzględnieniem RSS			
Urzędowa cena zbytu Cresemba p.o. (opak. 14 kaps. a 100 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR – wariant z uwzględnieniem RSS			
Urzędowa cena zbytu Cresemba i.v. (opak. 1 fioł. a 200 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR – wariant bez uwzględnienia RSS			
Urzędowa cena zbytu Cresemba p.o. (opak. 14 kaps. a 100 mg), równoważąca koszt wnioskowanej technologii z kosztem terapii opcjonalnej o najniższej wartości CUR – wariant bez uwzględnienia RSS			
* średnią liczbę QALY w horyzoncie analizy obliczono jako $0,52 \times 122,7$ dni/365,25 dni, gdzie 122,7 dni – średni czas trwania leczenia epizodu mukormykozy (równoważny horyzontowi analizy), 0,52 – średnia użyteczność w trakcie leczenia IFD, stanowiąca różnicę między użytecznością bazową (0,72) i utratą użyteczności związaną z leczeniem epizodu IFD (0,20), zgodnie z preferowanym oszacowaniem agencji CADTH w raporcie <i>CADTH CDR 2019</i>			

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

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.

CADTH CDR 2019

CADTH Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report: ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA) (AVIR Pharma Inc.). Indication: Invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Publication Date: June 2019.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543386/pdf/Bookshelf_NBK543386.pdf

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca zakłada, że pozytywna decyzja refundacyjna zostanie wydana równocześnie co do objęcia refundacją wnioskowanych produktów w refundacji aptecznej, jak i katalogu chemioterapii. Należy uwzględnić scenariusze zakładające wydanie zgody na refundację produktów Cresemba w ramach danej kategorii dostępności refundacyjnej odrębnie.

Jako że wniosek refundacyjny dla produktu Cresemba dotyczy jednoczesnego objęcia refundacją wnioskowanych produktów w refundacji aptecznej, jak i katalogu chemioterapii, zakładanie w analizie scenariuszy refundacyjnych niezgodnych z wnioskowanymi nie wydaje się zasadne ani tym bardziej wymagane rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Niemniej jednak na prośbę Agencji w uzupełnieniu analiz przeprowadzono dodatkowe hipotetyczne scenariusze:

Scenariusz 1, zakładający wydanie zgody na refundację izawukonazolu p.o. (produkt leczniczy CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde, 14 kaps.) wyłącznie w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę; w scenariuszu tym założono, że inicjacja leczenia w warunkach szpitalnych (w postaci dożylniej i następnie doustnej) będzie rozliczana w ramach grupy JGP, natomiast refundacji w ramach wykazu aptecznego będzie podlegać kontynuacja terapii doustnej w warunkach ambulatoryjnych

Scenariusz 2, zakładający wydanie zgody na refundację izawukonazolu i.v. i p.o. (produkty lecznicze CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka oraz CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde, 14 kaps.) wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii; w scenariuszu tym

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

założono, że zarówno inicjacja leczenia w warunkach szpitalnych (w postaci dożylniej i następnie doustnej) jak i kontynuacja leczenia doustnego w warunkach ambulatoryjnych będzie podlegać refundacji w ramach katalogu chemioterapii. Rozważany scenariusz różni się od scenariusza podstawowego (tj. równoczesnej dostępności produktu Cresemba w obu kategoriach dostępności) kategorią dostępności leczenia ambulatoryjnego (w analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów kontynuuje leczenie doustne w warunkach ambulatoryjnych w ramach wykazu aptecznego)

Wyniki analiz dla scenariuszy 1 i 2, przy zachowaniu pozostałych założeń wariantu podstawowego AWB, przedstawiono w kolejnych tabelach.

Scenariusz 1 (refundacja wyłącznie izawukonazolu p.o. w ramach wykazu aptecznego)

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, świadczeniobiorców i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz.)

Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP+P+świadcz. (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łączne, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
Wydatki łączne, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████

Tabela 4. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP+P+świadcz. (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	████████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████████	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	████████	████████

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Cresemba i.v.	████████	████████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████████	████████
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	████████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████████	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	████████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████████	████████

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 5. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łącznie, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
Wydatki łącznie, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████

Tabela 1. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	██	██	██
	Cresemba p.o.	████████	██	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	██	██	██
	Cresemba p.o.	████████	██	████████
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
2. rok	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P)

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP+P (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łącznie, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	■	■	■
2. rok	■	■	■
Wydatki łącznie, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	■	■	■
2. rok	■	■	■

Tabela 7. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP+P (Scenariusz 1, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
2. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
2. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■

Scenariusz 2 (refundacja izawukonazolu p.o. i i.v. wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii)

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, świadczeniobiorców i świadczeniodawcy (PPP+P+świadcz.)

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP+P+świadcz. (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łączne, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	■	■	■
2. rok	■	■	■
Wydatki łączne, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	■	■	■
2. rok	■	■	■

Tabela 9. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP+P+świadcz. (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
2. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■
	Cresemba p.o.	■	■	■
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	■	■	■
	Cresemba i.v.	■	■	■

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
2. rok	Cresemba p.o.	████████	████████	████████
	Cresemba – łącznie	████████	████████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████████	████████

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łącznie, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
Wydatki łącznie, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████

Tabela 11. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████	████████
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	████	████████
	Cresemba i.v.	████████	████	████████
	Cresemba p.o.	████████	████	████████

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P)

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet z PPP+P (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki łączne, z uwzględnieniem RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
Wydatki łączne, bez uwzględnienia RSS			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████

Tabela 13. Prognozowane wydatki na produkt Cresemba z PPP+P (Scenariusz 2, z RSS / bez RSS)

Horyzont	Produkt leczniczy	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wydatki na lek Cresemba, z uwzględnieniem RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	████████	██	████████
	Cresemba p.o.	████████	██	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	████████	██	████████
	Cresemba p.o.	████████	██	████████
Wydatki na lek Cresemba, bez uwzględnienia RSS				
1. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	████████	██	████████
	Cresemba p.o.	████████	██	████████
2. rok	Cresemba – łącznie	████████	██	████████
	Cresemba i.v.	████████	██	████████
	Cresemba p.o.	████████	██	████████

Uzupełnienie dotyczące uzasadnienia kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej:

Wnioskuje się o utworzenie nowych, odrębnych grup limitowych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę oraz w katalogu chemioterapii, w skład której wchodziłyby właściwe dla danego wykazu prezentacje produktu leczniczego Cresemba. Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Cresemba nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych, gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). Na chwilę obecną nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty lecznicze, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Cresemba może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej. Ponadto zgodnie z obowiązującą praktyką, dla każdej substancji czynnej refundowanej w ramach katalogu chemioterapii jest tworzona odrębna grupa limitowa; ponadto, inne refundowane leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego z grupy pochodnych triazolu (pozakonazol i worykonazol) są objęte odrębnymi grupami limitowymi również w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

Powyższe wyniki uzyskano w zmodyfikowanym modelu ekonomicznym i BIA, będącym załącznikiem nr 2 do niniejszego pisma.

V. Wskazanie źródeł danych:

6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):

W przedłożonych analizach występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych, którzy brali udział w Advisory Board zorganizowanym przez wnioskodawcę. Analizy nie zawierają treści tych opinii ani składu osobowego Advisory Board.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie 6 przedmiotowego pisma, przedstawiono poniżej dane ekspertów, którzy wzięli udział w spotkaniu Advisory Board, które odbyło się w dniu 15.04.2021r.:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Aestimo AB 2021 Aestimo s.c. Prezentacja przedstawiająca koncepcję analiz dla leku Cresemba wraz z oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Kraków 2021.

Pfizer Polska Sp. z o.o. AB 2021 Notatka podsumowująca Spotkanie Grupy Ekspertów w dniu 15 kwietnia 2021r. (Pfizer Polska Sp. z o.o.)

Powyższe dane osobowe jak również prezentacja Aestimo AB 2021 oraz notatka Pfizer Polska Sp. z o.o. AB 2021 mają charakter poufny, proszę o ich nieupublicznianie.

Z poważaniem,
Patrycja Przęda-Machno
Health Economic & Pricing Senior Manager

Lista załączników:

Załącznik nr 1 – Przegląd wytycznych klinicznych we wskazaniach: leczenia inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenia mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Załącznik nr 2 – Model ekonomiczny i BIA uwzględniający podział wyników na scenariusze refundacyjne obejmujące dostępność leku Cresemba wyłącznie apteczną lub wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii.

Załącznik nr 3 – Prezentacja przedstawiająca koncepcję analiz dla leku Cresemba wraz z oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Kraków 2021. (Aestimo s.c.)

Załącznik nr 4 – Notatka podsumowująca Spotkanie Grupy Ekspertów w dniu 15 kwietnia 2021r. (Pfizer Polska Sp. z o.o.)

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Załącznik nr 1. Przegląd wytycznych klinicznych we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenia mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Tabela 14. Przegląd wytycznych klinicznych we wskazaniu: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane.

	<i>Gil 2020</i>	<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>	<i>ASTCT/TIDSIG 2021</i>	<i>NCCN 1.2021</i>	<i>AGIHO-DGHO 2019</i>	<i>AST-IDCOP 2019</i>	<i>GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018</i>	<i>ESCMID-ECMM-ERS 2018</i>	<i>IDSA 2016</i>
izawukonazol				+ [2A]					
pazokonazol						+ [rekomenacja silna, poziom dowodów: niski]			+ [rekomenacja silna; dowody niskiej jakości] – <u>w leczeniu ratunkowym</u> (postać oporna)
intrakonazol						+ [w warunkach ograniczonego dostępu do terapii, mimo słabego wchłaniania, <u>terapia suboptymalna</u>]			+ [rekomenacja silna; dowody niskiej jakości] – <u>w leczeniu ratunkowym</u> (postać oporna)
amfoterycyna B	+ liposomalna oraz w kompleksach lipidowych	+ preparaty lipidowe [BII]	+ [C-II]		+ liposomalna [BIII]		+ [AIII] – preparaty lipidowe, u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego + [AIII] – IA zajmująca OUN		+ preparaty lipidowe [rekomenacja silna; dowody niskiej jakości] – + preparaty lipidowe [rekomenacja silna; dowody umiarkowanej jakości] – IA zajmująca OUN i oporność na worykonazol

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa (Polska)

Tabela 2. Przegląd wytycznych klinicznych we wskazaniu: leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

	<i>Gil 2020</i>	<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>	<i>NCCN 1.2021</i>	<i>AGIHO-DGHO 2019</i>	<i>ECMM-MSG-ERC 2019</i>
izawukonazol	+ [w leczeniu ratunkowym]		+ [2A]	+ [BIIu]	+ postaci i.v. lub p.o. [A, IIh] – oporność na leczenie; nietolerancja lub toksyczność
pazokonazol	+ [w leczeniu ratunkowym]	+ [CIII] ¹	+ [2A]	+ [BIIu]	+ postać DR lub i.v. [A, IIh] – oporność na leczenie; nietolerancja lub toksyczność
intrakonazol					

1 można zastosować, gdy AmB bezwzględnie przeciwwskazana