



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cresemba (izawukonazol)
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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4232.1.2022

Data ukończenia: 9 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AmB	amfoterycyna B
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	American Society of Transplantation
ASTCT	American Society of Transplantation and Cellular Therapy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrCL	klirens kreatyniny
CZN	cena zbytu netto
D-AmB	dezoksyholan amfoterycyny B
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGHO	German Society of Hematology and Oncology
DR	tabletki o opóźnionym uwalnianiu
DRC	niezależny od sponsora badania komitet weryfikujący dane (data review committee)
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC/MSG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
EOT	zakończenie terapii (end of treatment)
ERS	European Respiratory Society
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCT	przeszczep komórek krwiotwórczych (hematopoietic cell transplantation)
HSCT	transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

i.v.	dożylnie
IA	inwazyjna aspergiloza
IA	inwazyjna aspergiloza
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFD	inwazyjne choroby grzybicze (invasive fungal diseases)
INV	badacz (investigator)
ISA	izawukonazol
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-AmB	lipidowe postacie amfoterycyna B
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MSG-ERC	Mycoses Study Group Education and Research Consortium
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRI	brak uszkodzenia nerek (no renal impairment)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	doustnie
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSHBT	Polish Society of Hematology and Blood Transfusion
PSPOH	Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RI	uszkodzenie nerek (renal impairment)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 lekowych 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SEIMC	Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology
SMC	Scottish Medicines Consortium

TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOR	worykonazol
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 5.01.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3355.2021.6.JDZ
PLR.4500.3356.2021.6.JDZ
PLR.4500.3357.2021.6.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321;
 - Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352
 - Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane;
 - leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 - Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt (w aptece na receptę)
 - bezpłatny (w ramach katalogu chemioterapii)
-

Proponowana cena zbytu netto:

- █████ zł (kapsułki twarde)
 - █████ zł (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach

Niemcy

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.01.2022 r., znaki: PLR.4500.3355.2021.6.JDZ, PLR.4500.3356.2021.6.JDZ, PLR.4500.3357.2021.6.JDZ (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321;
- Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352;

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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.02.2022 r., znak OT.4232.1.2022.ZS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.02.2022 r. (patrz rozdz. 12 AWA).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza ekonomiczna dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cresemba (isawukonazol) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4232.1.2022.ZS.2.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Cresemba, kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321; Cresemba, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352
Kod ATC	J02AC05, Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu
Substancja czynna	izawukonazol
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane
Dawkowanie	<p><u>Kapsułki twarde:</u> Dawka nasycająca: Zalecana dawka nasycająca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawane co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań). Dawka podtrzymująca: Zalecana dawka podtrzymująca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej. Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej.</p> <p><u>Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:</u> Dawka nasycająca: Zalecana dawka nasycająca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawana co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań). Dawka podtrzymująca: Zalecana dawka podtrzymująca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej. Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej.</p>
Droga podania	<ul style="list-style-type: none"> doustna (kapsułki twarde) dożylna (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Izawukonazol działa grzybobójczo, blokując syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba, w wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450, 14 α -demetylasy lanosterolu, odpowiadającej za przekształcenie lanosterolu w ergosterol. Skutkuje to nagromadzeniem metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacją ergosterolu w błonach komórkowych, a tym samym osłabieniem budowy i czynności błony komórkowej grzyba.

Źródło: ChPL Cresemba

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2020 r. Europejska Agencja Leków (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cresemba jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> inwazyjnej aspergilozy, mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane
Status leku sierocego	Tak

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Cresemba

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cresemba nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] zł (kapsułki twarde) • [redacted] zł (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
Kategoria dostępności refundacyjnej	<ul style="list-style-type: none"> • w aptece na receptę (kapsułki twarde) • w ramach katalogu chemioterapii (kapsułki twarde i proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)
Poziom odpłatności	<ul style="list-style-type: none"> • ryczałt (w aptece na receptę) • bezpłatny (w ramach katalogu chemioterapii)
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p><u>W aptece na receptę:</u> Wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted].</p> <p><u>W ramach katalogu chemioterapii:</u> Wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted].</p> <p>Wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted].</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane • w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Cresemba w inwazyjnej aspergilozie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z ChPL, Cresemba jest wskazana u osób dorosłych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, natomiast wnioskowane wskazanie jest zawężone do pacjentów, u których leczenie

worykonazolem nie jest wskazane. Drugie z wnioskowanych wskazań jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B jest wskazane.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej obejmującej izawukonazol.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie ze złożonymi wnioskami refundacyjnymi, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Cresemba ma być dostępny w ramach dwóch kategorii dostępności refundacyjnej:

- w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową (kapsułki twarde);
- w ramach katalogu chemioterapii bezpłatnie (kapsułki twarde i proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

Instrument dzielenia ryzyka

W aptece na receptę:

Wnioskodawca zobowiązuje się do

W ramach katalogu chemioterapii:

Wnioskodawca zobowiązuje się do

Wnioskodawca zobowiązuje się do

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zakażenia grzybicze dzieli się na powierzchowne (skóra i błony śluzowe) oraz głębokie (narządowe, układowe). Grzybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease* – IFD) jest zakażeniem narządowym o etiologii grzybiczej rozwijającym się zazwyczaj u pacjentów w stanie immunosupresji. Najczęstszymi postaciami mikrobiologicznymi powodującymi IFD są kandydozy/kandydemie, **aspergilozy** oraz inne zakażenia grzybami pleśniowymi (ang. *non-Aspergillus mycelial fungi* – NAMF), w tym **mukormykozy**, fusariozy i scedosporiozy.

Źródło: Dzierżanowska 2015, raport WS.422.1.2019

Epidemiologia

Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%). Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida*, która stanowi element normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10/1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego z powodu *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi). Szacuje się, że za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych odpowiada *Aspergillus*. Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*. U około 50% pacjentów stwierdza się rozsiew grzyba do innych narządów: mózgu, wątroby, nerek, układu pokarmowego. Aspergilozę mózgu spotyka się u 10-15% chorych z inwazyjną aspergilozą płuc. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%.

Źródło: raport WS.422.1.2019

Etiologia i patogenez

Do wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi grzybicy jest neutropenia, zwłaszcza głęboka ($< 0,2 \times G/l$) i długotrwała (> 9 dni) oraz limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+. Zaburzenia te mogą być wynikiem m.in. procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji i predysponują pacjenta do zakażenia drożdżakami oraz grzybami pleśniowymi. Ryzyko zakażenia zwiększa również przebyta splenektomia. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry stanowią ryzyko zakażenia głównie drożdżakami, przebyte infekcje układu oddechowego zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy. Zakażeniom grzybiczym towarzyszą również uszkodzenia i zaburzenia funkcji narządów w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek i wątroby, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Istotnym czynnikiem jest długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby.

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* (kropidlak), należące do grzybów pleśniowych, są drugą pod względem częstości grupą patogenów wywołujących grzybice narządowe. Zakażenia kropidlakowe wywołuje najczęściej *A. fumigatus* (w 80-90%), a następnie *A. flavus*, *A. niger* i inne. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza. Grzybice układowe wywoływane przez *Aspergillus* rozwijają się niemal zawsze u osób z upośledzoną odpornością. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest długotrwała i głęboka neutropenia, najczęściej w wyniku stosowania cytostatyków i przewlekłego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Grupą najbardziej podatną na zakażenie są pacjenci po przeszczepieniu szpiku i narządów litych, chorzy leczeni z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza z powodu ostrych białaczek i chorzy z AIDS. Dodatkowymi czynnikami ryzyka aspergilozy inwazyjnej są antybiotykoterapia, duże stężenie zarodników w środowisku oraz współistnienie przewlekłych chorób płuc.

Źródło: raport WS.422.1.2019

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. W każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań lekowności oraz monitorowania skuteczności leczenia. Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia grzybiczego należy gorączka. Podejrzenie grzybicy powinno nasuwać utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorych z neutropenią, długotrwale leczonych antybiotykami. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne.

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest inwazyjna aspergiloza płucna i aspergiloza uogólniona, rzadziej występuje zapalenie zatok, zajęcie mózgu. Jeszcze inną postacią kliniczną jest grzybniak kropidlakowy, zwykle rozwijający się u chorych po przebytej gruźlicy lub pylicy płuc, sarkoidozie lub jako zejście aspergilozy płucnej.

W około 5% przypadków grzybicy układowej dochodzi do rozwoju zmian skórnych. Do pierwotnej aspergilozy skórnej dochodzi rzadko. W przypadkach aspergilozy płucnej wczesnymi objawami są gorączka, suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwioplucie.

Źródło: raport WS.422.1.2019

Diagnostyka

Diagnostyka zakażeń grzybiczych obejmuje następujące rodzaje analiz:

- mikrobiologiczna: hodowla, bakterioskopia bezpośrednia,
- serologiczna: wykrywanie antygenów i przeciwciał mannan/antymannan (*Candida*), galaktomannan (*Aspergillus*), glukan (*Candida/Aspergillus*), enolazy (różnicujących kolonizację od inwazji),
- obecność metabolitów: D-arabinitol (*Candida*), D-mannitol (*Aspergillus*),
- obrazowa (RTG płuc oraz tomografia komputerowa),

- histopatologiczna,
- molekularna: wykrywanie DNA i RNA metodą PCR/RT-PCR, hybrydacja z użyciem sond molekularnych,
- spektrografia masowa – MALDI-TOF.

W diagnostyce zawsze należy rozważyć wykonanie posiewów materiałów klinicznych takich jak: krew, płwocina, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, materiał szczoteczkowy, mocz (3 kolejne próbki, także przy podejrzeniu zakażenia układowego), płyny ustrojowe takie jak płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z opłucnej i inne. Najważniejsze jest jednak badanie preparatu bezpośredniego materiału klinicznego z bioptatów tkankowych oraz wymazów i zeszkobin z błon śluzowych, materiału ze zmian na skórze i tkance podskórnej.

Źródło: raport WS.422.1.2019

Rokowanie

Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%. Układowe zakażenia kropidlakowe są obciążone bardzo wysoką śmiertelnością (50-80%), będąc jedną z głównych przyczyn zgonu z przyczyn infekcyjnych u chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku.

Źródło: raport WS.422.1.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2017-2020 każdego roku odnotowano odpowiednio 896, 933, 937, 694 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym choroby wg ICD-10: B44 inwazyjna aspergiloza (wraz z rozszerzeniami) oraz odpowiednio 66, 46, 58, 52 pacjentów z rozpoznaniem B46 mukormykoza (wraz z rozszerzeniami). Natomiast w pierwszej połowie 2021 roku odnotowano 341 i 9 pacjentów kolejno z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Rozpoznanie główne wg ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021 (I. poł)
B44 wraz z rozszerzeniami (inwazyjna aspergiloza)	896	933	937	694	341
B46 wraz z rozszerzeniami (mukormykoza)	66	46	58	52	9

W przekazanej AOTMiT opinii prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat nie wskazywała liczebności populacji docelowej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT): <https://www.astct.org/home>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>;
- Polish Society of Hematology and Blood Transfusion (PTHIT): <http://pthit.pl/>;
- Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology (PTOHD): <https://ptohd.pl/>;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG): <https://palg.pl/>;
- German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO): <https://www.dgho.de/>;
- American Society of Transplantation (AST): <https://www.myast.org/>;
- Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC): <https://seimc.org/>;
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): <https://www.escmid.org/>;
- Excellence Centre of Medical Mycology (ECMM): <https://www.ecmm.info/>;

- European Respiratory Society (ERS): <https://www.ersnet.org/>;
- European Conference on Infections in Leukemia (ECIL): <https://ecil-leukaemia.com/en/>;
- Infectious Diseases Society of America (IDSA): <https://www.idsociety.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2.03.2022 r. Odnaleziono 10 rekomendacji dotyczących inwazyjnej aspergilozy (IA) oraz 5 rekomendacji dotyczących mukormykozy.

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy (IA) wytyczne zalecają stosowanie worykonazolu, izawukonazolu lub różnych form amfoterycyny B. W kolejnych liniach leczenia wskazywane są terapie skojarzone, np. z echinokandydami.

W leczeniu mukormykozy wytyczne wskazują jako leczenie pierwszego wyboru różne formy amfoterycyny B, pozakonazol lub terapie skojarzone oraz izawukonazol, pozakonazol lub terapie skojarzone jako leczenie drugiego wyboru. U chorych z zaburzoną czynnością nerek, progresją choroby lub istotną toksycznością innego leczenia zaleca się stosowanie izawukonazolu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Inwazyjna aspergiloza	
Rekomendacje polskie	
<p>PSHT-PSPOH-PALG 2020[^] (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych pacjentów immunoniekompetentnych</u></p> <p><u>Leczenie I wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • worykonazol lub izawukonazol [AI] – izawukonazol cechuje się podobną skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, dostępna forma doustna; • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych [BII] lub liposomalna amfoterycyna B [AI] – w przypadku nietolerancji lub oporności na azole oraz u pacjentów po profilaktycznym leczeniu azolami II generacji (pozakonazol, worykonazol). <p><u>Leczenie II wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kaspofungina w monoterapii lub w skojarzeniu z worykonazolem/amfoterycyną [CII]; • amfoterycyna w monoterapii. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędownym punktem ocenianym w badaniu).</i> <i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</i> <i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>MZ 2020[^] (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu, w tym inwazyjnej aspergilozy</p> <p><u>Pacjenci z neutropenią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie I rzutu: worykonazol (400 mg [6 mg/kg] co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200 [4 mg/kg] co 12 godz.) lub izawukonazol (200 mg co 8 godz. przez 1-2 dni, następnie 200 mg co 24 godz.). • Leczenie alternatywne: forma liposomalna amfoterycyny B (3 mg/kg/dobę) <p><u>Pacjenci z infekcyjnym zapaleniem wsierdza o etiologii <i>Aspergillus spp.</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia początkowa: worykonazol lub forma lipidowa amfoterycyny B • Terapię supresyjną: worykonazol <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ASTCT 2021[^] (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Profilaktyka i leczenie IA u biorców HSCT</u></p> <p><u>Inwazyjna aspergiloza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych, u których w ramach profilaktyki stosowano flukonazol lub echinokandyny w ramach I linii leczenia zaleca się stosowanie worykonazolu [A-II] lub alternatywnie (wg kolejności wymieniania) izawukonazolu [A-II], pozakonazolu [A-III] oraz liposomalnej amfoterycyny B [A-II]; • u chorych, u których w ramach profilaktyki stosowano triazole zaleca się liposomalną amfoterycynę B [C-III] • jeśli istnieją mocne dowody na prawdopodobne lub potwierdzone zakażenie: skojarzenie echinokandyna + triazol lub echinokandyna + liposomalna amfoterycyna B [C-I] <p><u>Aspergiloza ośrodkowego układu nerwowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie z wyboru: worykonazol lub izawukonazol [A-II] • alternatywnie, w przypadku niemożliwości zastosowania leczenia z wyboru: liposomalna amfoterycyna B [C-II] <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>NCCN 2021[^] (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Prewencja i leczenie zakażeń związanych z nowotworami złośliwymi</u></p> <p><u>Leki wskazane jako aktywne przeciwko grzybom gatunku <i>Aspergillus</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izawukonazol (i.v., p.o.): aktywny przeciwko inwazyjnej aspergilozie i mukomykoczie u chorych na nowotwór złośliwy oraz u biorców HCT; można rozważyć u chorych nietolerujących lub opornych na leczenie przeciwko grzybom pleśniowym leczeniu pierwszego wyboru; może skracać odstęp QTc [2A]. • Itrakonazol (p.o.): aktywny m.in. przeciwko <i>Aspergillus</i>; przeciwwskazany u chorych z istotną dysfunkcją skurczową serca [2A]. • Pozakonazol (i.v., p.o.): aktywny m.in. przeciwko <i>Aspergillus</i>; przebadany w leczeniu opornych zakażeń (lecz nie zarejestrowany przez FDA) w szeregu inwazyjnych chorób grzybiczych; tabletki są wchłaniane lepiej, ale powinna być zżywana z jedzeniem; u chorych niemogących przyjmować pełnych posiłków ani tolerować doustnych suplementów diety należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze [2A]. • Worykonazol (i.v., p.o.): standard w leczeniu pierwszego wyboru inwazyjnej aspergilozy [kategoria I]; odległe powikłania mogą obejmować zwiększone ryzyko raka kolczysto-komórkowego skóry i hiperfosfatemii; długotrwałe stosowanie może być związane z fluorozą powodującą bóle mięśni/kości; dowody naukowe dotyczące leczenia skojarzonego są ograniczone; postać i.v. powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z istotną dysfunkcją nerek; w trakcie terapii mogą wystąpić zaburzenia wzrokowe i omamy. • Amfoterycyna B: szerokie spektrum aktywności przeciwgrzybiczej, w tym <i>Aspergillus</i> (z wyłączeniem <i>Aspergillus terreus</i>), istotna toksyczność związana z wlewem i nefrotoksyczność, ale mniejsze w przypadku postaci lipidowych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ dezoksycholan amfoterycyny B (i.v.): istotna toksyczność związana z wlewem i nefrotoksyczność; nefrotoksyczność można ograniczyć wlewami soli fizjologicznej; toksyczność związaną z wlewem można opłacać stosując leki przeciwgorączkowe, antyhistaminy i meperydynę [2A]; ◦ amfoterycyna B w kompleksach lipidowych (i.v.): zmniejszona toksyczność zw. z wlewem i nefrotoksyczność w porównaniu do D-AmB [2A]; ◦ liposomalna amfoterycyna B (i.v.): zmniejszona toksyczność zw. z wlewem i nefrotoksyczność w porównaniu do D-AmB [2A]. • Echinokandyny i.v. (anidulafungina, kaspofungina, mikafungina): mogą być stosowane jako składnik schematu II lub kolejnej linii inwazyjnej aspergilozy; słaba penetracja OUN i oka; doskonały profil bezpieczeństwa [2A]. <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>
<p>DGHO 2019[^] (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie IFD u chorych na nowotwory złośliwe</u></p> <p><u>Inwazyjna aspergiloza płucna/inwazyjna aspergiloza zatok przynosowych:</u></p> <p>W leczeniu pierwszego wyboru (<i>primary therapy</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • równie skuteczne są izawukonazol i worykonazol, przy czym izawukonazol związany jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych [AI]; • efektywną alternatywą dla w/w jest liposomalna amfoterycyna B [AII]; • skojarzone leczenie worykonazolem z anidulafunginą jest właściwe dla wybranych pacjentów [BI]; <p>W leczeniu ratunkowym (<i>salvage therapy</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B, kaspofungina, pozakonazol i worykonazol uważane są za równie skuteczne [BII], • zalecana jest zmiana na lek przeciwgrzybiczy innej klasy niż stosowany w leczeniu pierwszego wyboru [CIII].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Aspergiloza ośrodkowego układu nerwowego:</u></p> <p>Leczenie pierwszego wyboru: worykonazol [AII]; dane z niedawno opublikowanego badania retrospektywnego (Schwartz 2019) wskazują ponadto na zbliżoną skuteczność izawukonazolu, przy jednoczesnej aktywności przeciwko gatunkom <i>Mucor</i> [AII].</p> <p>W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na worykonazol można zastosować liposomalną amfoterycynę B [BIII].</p> <p>Rekomendowane jest ponadto chirurgiczne wycięcie pojedynczych zmian [AII].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędownym punktem ocenianym w badaniu).</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</i></p> <p><i>III Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.</i></p> <p><i>IIIt Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.</i></p> <p><i>IIH Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.</i></p> <p><i>IIU Badania bez grupy kontrolnej.</i></p> <p><i>IIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>AST 2019[^] (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>IA u biorców przeszczepu narządu litego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru jest worykonazol [rekomendacja - silna, poziom dowodów - wysoki]. Alternatywnymi opcjami są: izawukonazol i amfoterycyna B w postaciach lipidowych, preferencyjnie – liposomalna [rekomendacja - silna, poziom dowodów - umiarkowany]. • U chorych z niewydolnością wątroby zwykle pierwszą opcją terapii jest liposomalna amfoterycyna B. • Pozakonazol można rozważyć w przypadkach oporności lub nietolerancji innych terapii pierwszego wyboru [rekomendacja - silna, poziom dowodów - niski], pomimo braku rejestracji FDA w leczeniu IA. • Echinokandyny w monoterapii lub leczeniu skojarzonym stosowane są głównie w leczeniu ratunkowym; nie rekomendowane w leczeniu pierwszego wyboru. • Itrakonazol, z uwagi na słabe wchłanianie, uważany jest obecnie za terapię suboptymalną, ale może być stosowany w warunkach ograniczonych zasobów. • Leczenie skojarzone lekami przeciwgrzybiczymi nie jest rutynowo rekomendowane w leczeniu pierwszego wyboru, ale może być rozważane w leczeniu ratunkowym. Jeżeli jest stosowane, preferowane są kombinacje echinokandyn z triazolami lub lipidowymi postaciami amfoterycyny B, z wyłączeniem chorych z zakażeniami OUN. Z uwagi na słabą penetrację mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego przez echinokandyny, w tych przypadkach preferowane może być skojarzenie worykonazolu i liposomalnej amfoterycyny B. <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>
<p>SEIMC 2018[^] (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Postępowanie w inwazyjnych chorobach wywołanych przez <i>Aspergillus</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu IA u pacjentów hematologicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ lekami z wyboru są worykonazol i izawukonazol [AI]; ○ liposomalna amfoterycyna B jest alternatywą w leczeniu pierwszego wyboru lub ratunkowym u chorych nietolerujących lub opornych na worykonazol lub izawukonazol lub z wirusowym zapaleniem wątroby [AII]; ○ w leczeniu pierwszego wyboru u pacjentów onkohematologicznych nie jest zalecane stosowanie echinokandyn ani pozakonazolu [AII], ale leki te mogą stanowić opcję w leczeniu ratunkowym [BII]; • W leczeniu IA u biorców przeszczepu narządu litego: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [AII]; ○ jeżeli stosowanie worykonazolu może być problematyczne zalecane jest stosowanie amfoterycyny B w postaci lipidowej (mieć na uwadze nefrotoksyczność) [AIII]; ○ u pacjentów z ciężkimi postaciami IA (np. zajęcie OUN lub zakażenie rozsiane), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w schemacie skojarzonym, co najmniej do uzyskania terapeutycznych stężeń worykonazolu [BII]. • Leczenie płucnej IA u pacjentów oddziału intensywnej terapii:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ zalecanym leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [BII]; izawukonazol i.v. jest zalecaną alternatywą u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [BII]; ○ opcją alternatywną jest liposomalna amfoterycyna B [BII]; echinokandyny mogą być stosowane w leczeniu ratunkowym, preferencyjnie w leczeniu skojarzonym [CIII]. • Leczenie aspergilozy OUN: <ul style="list-style-type: none"> ○ standardem leczenia jest obecnie worykonazol [AIII], a najlepszą alternatywą w przypadkach nietolerancji lub oporności na worykonazol jest liposomalna amfoterycyna B [AIII]; ○ doświadczenie kliniczne z pozakonazolem jest ograniczone; badania eksperymentalne sugerują, że pozakonazol jest równoważny amfoterycynie B i skuteczniejszy od itrakonazolu i kaspofunginy [CIII]; ○ dowody dotyczące terapii skojarzonych są słabe, niemniej worykonazol w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B miał przewagę nad innymi skojarzeniami i monoterapią w eksperymentalnej aspergilozie OUN [CIII]. • Leczenie innych postaci pozapłucnej IA (zakażenia wewnątrznaczyniowe, zapalenie kości i szpku, septyczne zapalenie stawów, zakażenia oczne i inne): terapie preferowane są takie same jak w płucnej IA. • Leczenie zakażeń <i>Aspergillus</i> wywołanych izolatami opornymi na azole: <ul style="list-style-type: none"> ○ izolaty odporne na worykonazol (MIC >2 mg/l) – zalecane leczenie amfoterycyną B [AIII] lub skojarzeniem worykonazolu z echinokandydą [CIII]. <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji.</i> <i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych.</i> <i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne.</i></p>
<p>ESCMID-ECMM-ERS 2017^ (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Rozpoznawanie i postępowanie w IA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pierwszego wyboru płucnej IA preferowane są izawukonazol i worykonazol, natomiast stosowanie liposomalnej amfoterycyny B jest umiarkowanie uzasadnione. • W leczeniu pierwszego wyboru nie jest zalecane stosowanie skojarzonego leczenia przeciwgrzybiczego. • Czas trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinien być uzależniony od poprawy klinicznej, stopnia immunosupresji i odpowiedzi w badaniu obrazowym. <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędownym punktem ocenianym w badaniu).</i> <i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych</i> <i>IIIr Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.</i> <i>IIIr Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.</i> <i>IIIh Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.</i> <i>IIIu Badania bez grupy kontrolnej.</i> <i>IIIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).</i> <i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>ECIL 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u chorych na białaczkę i u biorców HSCT</u></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • worykonazol (w dawce dziennej 2x6 mg/kg w dniu 1, następnie 2x4 mg/kg – AI; rozpoczęcie leczenia postacią p.o. – CIII); • izawukonazol – AI (skuteczność porównywalna do worykonazolu, przy lepszej tolerancji);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B w dawce 3 mg/kg/d – BI; • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 5 mg/kg/d – BII; • amfoterycyna B w zawiesinie koloidalnej – CI; • kaspofungina – CII; • itrakonazol – CIII; • worykonazol + anidulafungina – CI; • inne schematy skojarzone – CIII; • zalecenie niestosowania dezoksycholanu amfoterycyny B – AI (mniej skuteczna, bardziej toksyczna). <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i> <i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).</i> <i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</i> <i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>IDSA 2016^a (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Rozpoznawanie i postępowanie w aspergilozie</u></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych leków przeciwgrzybiczych w IA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amfoterycyna B - dezoksycholan i postaciach lipidowych są odpowiednimi opcjami leczenia pierwszego wyboru i ratunkowego, gdy nie można zastosować worykonazolu; niemniej dezoksycholan powinien być zarezerwowany do stosowania w sytuacjach ograniczonych zasobów, gdy nie ma innych opcji; postaciach lipidowych powinny być rozważane w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji azoli [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • echinokandyny - są skuteczne w leczeniu ratunkowym (w monoterapii lub skojarzeniu), ale IDSA nie zaleca ich rutynowego stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego wyboru [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • triazole - preferowane w leczeniu IA u większości pacjentów [rekomendacja silna; dowody wysokiej jakości]; <p><u>Leczenie płucnej IA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowanym leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [rekomendacja silna; dowody wysokiej jakości]; • opcje alternatywne obejmują liposomalną amfoterycynę B [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości], izawukonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości] lub inne postaciach lipidowych amfoterycyny B [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości]; • u wybranych chorych z udokumentowanym zakażeniem można rozważyć zastosowanie skojarzenia worykonazolu z echinokandyną [rekomendacja słaba; dowody umiarkowanej jakości]; <p><u>Leczenie opornej lub postępującej aspergilozy (leczenie ratunkowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest podejście zindywidualizowane, z uwzględnieniem gwałtowności, nasilenia i rozległości zakażenia, chorób współistniejących oraz wykluczenie pojawienia się nowego patogenu [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]; • zasadnicze strategie leczenia ratunkowego obejmują: (i) zmianę klasy leków przeciwgrzybiczych; (ii) zmniejszenie lub odwrócenie immunosupresji – jeśli jest to możliwe; (iii) w wybranych przypadkach chirurgiczne wycięcie zmian martwiczych; • leki stosowane w leczeniu ratunkowym: lipidowe postaciach amfoterycyny B, mikafungina, kaspofungina, pozakonazol, itrakonazol; w stosowaniu azoli należy wziąć pod uwagę wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, czynniki związane z pacjentem, farmakokinetykę i możliwość oporności [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]. <p><u>Leczenie aspergilozy OUN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pierwszego wyboru zalecany jest worykonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • amfoterycyna B w postaciach lipidowych powinna być zarezerwowana dla chorych nietolerujących lub opornych na worykonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]. <p><i>W wytycznych przyjęto zmodyfikowany system rekomendacji GRADE: kategoria rekomendacji – silna lub słaba; jakość dowodów naukowych – bardzo niska, niska, umiarkowana lub wysoka.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Mukormykoza	
Rekomendacje polskie	
<p>PSHBT-PSPOH-PALG 2020* (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie mukormykozy u dorosłych pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi lub po HCT</u></p> <p><u>Leczenie I wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B w wysokiej dawce 5-10 mg/kg [AII] • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 5 mg/kg (u pacjentów bez zajęcia OUN) [BII] • pozakonazol [BIII] • terapie skojarzone: liposomalna amfoterycyna B + pozakonazol [CIII], liposomalna amfoterycyna B + kaspofungina [CIII] <p><u>Leczenie II wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • izawukonazol [AII], pozakonazol [BII], leczenie skojarzone [BIII] <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędnym punktem ocenianym w badaniu).</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodką); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ECMM-MSG-ERC 2019* (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Światowe wytyczne rozpoznawania i leczenia mukormykozy</u></p> <p><u>Postępowanie w sytuacji dostępności wszystkich terapii przeciwgrzybiczych:</u></p> <p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnie zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu i u chorych po przeszczepie narządów litych – dawka 10 mg/kg/d od dnia 1); ○ u chorych z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. • Umiarkowanie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. • Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d. • Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. <p>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby: kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane]; • progresja choroby (leczenie ratunkowe): <ul style="list-style-type: none"> ○ silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR lub liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1; ○ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ○ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej, leczenie skojarzone z udziałem pozakonazolu • toksyczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ○ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ○ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej. <p><u>Postępowanie w sytuacji niedostępności lipidowych postaci amfoterycyny B:</u></p> <p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnie zalecane: u chorych z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. • Umiarkowanie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. • Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. <p>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby: kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane]; • progresja choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ○ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej; • toksyczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ○ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej. <p><u>Postępowanie w sytuacji niedostępności izawukonazolu i pozakonazolu i.v. i tabletek DR</u></p> <p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnie zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu – liposomalna amfoterycyna B w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1; u chorych po przeszczepie narządów litych – liposomalna amfoterycyna B lub amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1); • Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d. • Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. <p>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ silnie zalecane: liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1; ○ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ○ marginalnie zalecane: leczenie skojarzone z udziałem pozakonazolu; • toksyczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ○ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silna rekomendacja za stosowaniem</i></p> <p><i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem</i></p> <p><i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem</i></p> <p><i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędnym punktem ocenianym w badaniu).</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych</i></p> <p><i>IIIr Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.</i></p> <p><i>IIIr Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.</i></p> <p><i>IIIh Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.</i></p> <p><i>IIIu Badania bez grupy kontrolnej.</i></p> <p><i>IIIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>NCCN 2021* (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Prewencja i leczenie zakażeń związanych z nowotworami złośliwymi</u></p> <p>Wytoczne nie zawierają szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia mukormykozy. W niezaktualizowanej dyskusji wśród dostępnych opcji wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amfoterycynę B (dla zmniejszenia ryzyka nefrotoksyczności zalecane jest stosowanie postaci lipidowej zamiast dezoksycholanu) w połączeniu z wczesnym, agresywnym opracowaniem chirurgicznym ogniska zakażenia, jeśli jest to właściwe w danym przypadku; • izawukonazol i pozakonazol (off-label) – obiecujące wyniki badań w leczeniu pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję amfoterycyny B; oba wymienione leki mogą być również rozważane do stosowania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w leczeniu podtrzymującym po opanowaniu zakażenia amfoterycyną B i/lub chirurgicznym opracowaniem ogniska chorobowego.</p> <p>Powyższe zalecenia sformułowano w oparciu obserwację ograniczonej liczby pacjentów z analiz retrospektywnych, rejestrów i niezależnych badań prowadzonych na chorych z infekcjami opornymi na leczenie.</p>
<p>DGHO 2019* (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie IFD u chorych na nowotwory złośliwe</u></p> <p>Leczenie obejmuje połączenie chirurgicznego opracowania ogniska zakażenia i leczenia przeciwgrzybiczego [All].</p> <p>W leczeniu pierwszego wyboru (<i>primary therapy</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w większości dostępne dane wspierają stosowanie liposomalnej amfoterycyny B w dawce 5 mg/kg/d [All] oraz w dawkach od >5 do 10 mg/kg/d [All]; • izawukonazol (200 mg/d) i pozakonazol (4x200 mg/d) są zalecane z mniejszą siłą rekomendacji [BIIu]. <p>W leczeniu drugiego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane są izawukonazol [Allh] lub pozakonazol [Allu]; • jako alternatywa wobec w/w: wszystkie trzy postacie amfoterycyny B oparte na lipidach [BIIu]. <p>Nie jest zalecane stosowanie dezoksycholanu amfoterycyny B [DI].</p> <p>Zalecane jest chirurgiczne wycięcie ogniska choroby grzybiczej [All].</p> <p>Leczenie skojarzone nie zostało właściwie przebadane, niemniej obiecujące są wyniki dla połączenia liposomalnej amfoterycyny B z pozakonazolem [BIIu], jak również połączenia liposomalnej amfoterycyny B z kaspofunginą u chorych bez nowotworu złośliwego [CIII].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</i></p> <p><i>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędownym punktem ocenianym w badaniu).</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</i></p> <p><i>III Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.</i></p> <p><i>IIIa Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.</i></p> <p><i>IIIb Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.</i></p> <p><i>IIIc Badania bez grupy kontrolnej.</i></p> <p><i>IIId Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).</i></p> <p><i>IIIe Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</i></p>
<p>ECIL 2017* (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u chorych na białaczkę i u biorców HSCT</u></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwgrzybicze: <ul style="list-style-type: none"> ○ dezoksycholan amfoterycyny B – CII; ○ liposomalna amfoterycyna B - BII (w dawce 5mg/kg/d; postać liposomalna powinna być preferowana w zakażeniach OUN i/lub u chorych z niewydolnością nerek); ○ amfoterycyna B w kompleksach lipidowych – BII; ○ amfoterycyna B w zawiesinie koloidalnej - CII; ○ pozakonazol – CIII (brak danych wspierających stosowanie w leczeniu pierwszego wyboru; alternatywa w sytuacjach, gdy zastosowanie amfoterycyny B jest bezwzględnie przeciwwskazane); ○ leczenie skojarzone – CIII; <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia ratunkowego i podtrzymującego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ratunkowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie obejmuje leczenie przeciwgrzybicze, kontrolę choroby podstawowej i chirurgię – All; ○ pozakonazol – BII; ○ skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z kaspofunginą – BIII; ○ skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z pozakonazolem - BIII; • leczenie podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ pozakonazol – BIII.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A Silna rekomendacja za stosowaniem.</p> <p>B Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</p> <p>C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</p> <p>D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędownym punktem ocenianym w badaniu).</p> <p>II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z >1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych.</p> <p>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</p>

[^] na podstawie APD wnioskodawcy (rozdz. 2.1.7 i 10.1)

* na podstawie APD wnioskodawcy (rozdz. 2.2.7 i 10.1)

Skróty: AST – American Society of Transplantation and Cellular Therapy; D-AmB – dezoksychoalan amfoterycyny B; DGHO – German Society of Hematology and Oncology; DR – tabletki o opóźnionym uwalnianiu; ECIL – European Conference on Infections in Leukemia; ECMM – European Confederation of Medical Mycology; ERS – European Respiratory Society; ESCMID – European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; HCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (hematopoietic cell transplantation); HSCT – transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); i.v. – dożylnie; IA – inwazyjna aspergiloza; IDSA – Infectious Diseases Society of America; IFD – inwazyjne choroby grzybicze (invasive fungal diseases); MSG-ERC – Mycoses Study Group Education and Research Consortium; MZ – Ministerstwo Zdrowia; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; p.o. – doustnie; PALG – Polish Adult Leukemia Group; PSHBT – Polish Society of Hematology and Blood Transfusion; PSPOH – Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial); SEIMC – Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat Konsultant Krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>W inwazyjnej aspergilozie lekiem z wyboru jest worykonazol lub alternatywnie liposomalna postać amfoterycyny B; rzadziej zaleca się kompleks lipidowy amfoterycyny B lub echinokandyny.*</p> <p>W mukormykozie najwyższy poziom rekomendacji ma liposomalna amfoterycyna B, która jest stosowana jako lek I rzutu; alternatywnie (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek zalecany jest pozakonazol i.v., a aktualnie również izawukonazol i.v., który w niektórych zaleceniach ma wyższy poziom rekomendacji niż pozakonazol).^</p>
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	jw
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Amfoterycyna B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyłącznie postać iv; - działania niepożądane: nefrotoksyczność (ograniczone zastosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza w mukormykozie, gdzie istnieje konieczność stosowania b. wysokich dawek); zaburzenia elektrolitowe (konieczność stałego monitorowania stężeń elektrolitów); nietolerancja. <p>Worykonazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieliniowa farmakokinetyka – w celu zapewnienia stężeń terapeutycznych i ograniczenia toksyczności wskazane monitorowanie stężenia leku w surowicy (ograniczona dostępność do tego oznaczenia) - metabolizowany w wątrobie przy udziale enzymów cytochromu P450 – b. dużo interakcji z innymi lekami - działania niepożądane, w tym zaburzenia neurologiczne i rak skóry przy długotrwałym stosowaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat Konsultant Krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja nowego leku, tj. izawukonazolu w postaci dożylniej i doustnej poszerzyłaby dostępność do skutecznych terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Aktualnie liczba leków dostępnych w tych wskazaniach jest b. ograniczona, co jest jedną z przyczyn bardzo wysokiej śmiertelności pacjentów. Poza tym możliwość kontynuacji leczenia preparatem doustnym mogłaby skrócić hospitalizację niektórych pacjentów.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	-
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Teoretycznie istnieje ryzyko wybierania izawukonazolu (jako nowego leku) zamiast worykonazolu u pacjentów, którzy mogli być skutecznie i bezpiecznie leczeni worykonazolem.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z uszkodzeniem nerek. Pacjenci nietolerujący amfoterycyny B. Pacjenci wymagający długotrwałego doustnego leczenia podtrzymującego, zwłaszcza nietolerujący worykonazolu.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Ze względu na przeciwwskazania, izawukonazol nie będzie mógł być stosowany u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT; leczonych wysokimi dawkami rytonawiru, czy też silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4/5, takimi jak ryfampicyna, ryfabutin, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i dziurawiec, efawirenz, etrawiryna.
Inne uwagi	-

* Worykonazol (i aktualnie również izawukonazol) uznawane są za najskuteczniejsze leki w terapii inwazyjnej aspergiiozy i mają najwyższy poziom rekomendacji w zaleceniach towarzystw naukowych np. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America; ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients; Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.

^ Np. 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

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - pozakonazol;
 - worykonazol;
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - pozakonazol;
 - worykonazol.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol								
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	800,60	708,75	ryczałt	95,05
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	800,60	708,75	ryczałt	95,05
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	800,60	708,75	ryczałt	95,05
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	982,04	708,75	ryczałt	276,49
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	982,04	708,75	ryczałt	276,49
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	982,04	708,75	ryczałt	276,49
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	680,40	714,42	743,90	708,75	ryczałt	38,35
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	680,40	714,42	743,90	708,75	ryczałt	38,35
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	680,40	714,42	743,90	708,75	ryczałt	38,35
112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol								
Voriconazol Polpharma, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	05909991063177	135,79	142,58	157,32	136,19	ryczałt	24,33
Voriconazol Polpharma, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	05909991063177	135,79	142,58	157,32	136,19	ryczałt	24,33
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05055565731536	178,20	187,11	204,29	204,29	ryczałt	3,20
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05055565731536	178,20	187,11	204,29	204,29	ryczałt	3,20
Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol								
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909990335244	2503,09	2628,24	679,27	679,27	bezpłatny	0
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	679,27	679,27	bezpłatny	0
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	679,27	679,27	bezpłatny	0
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	679,27	679,27	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56		679,27	bezpłatny	0
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27		679,27	bezpłatny	0
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	680,40	714,42		679,27	bezpłatny	0
1125.1, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - worykonazol								
Voriconazol Polpharma, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	05909991063177	135,79	142,58		124,74	bezpłatny	0
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05055565731536	178,20	187,11		187,11	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Inwazyjna aspergiloza:</u> lipidowe postacie amfoterycyny B</p> <p><u>Mukormykoza:</u> izawukonazol (w ramach JGP)</p>	<p><i>Jak wskazano w rozdziale definiującym wnioskowaną populację pacjentów, postępowanie stanowiące „istniejącą praktykę” jest zróżnicowane w poszczególnych subpopulacjach pacjentów; i tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>w przypadku <u>chorych z inwazyjną aspergilozą</u>, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane aktualną praktykę stanowi terapia amfoterycyną B – finansowana przez świadczeniodawców w ramach leczenia szpitalnego. (...)</i> • <i>w przypadku <u>chorych z mukormykozą</u>, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane aktualną praktykę, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stanowi wnioskowana terapia izawukonazolem – finansowana przez świadczeniodawców i rozliczana w ramach leczenia szpitalnego (...).</i> <p><i>Z uwagi na powyższe, za właściwy komparator we wskazaniu leczenia inwazyjnej aspergilozy, w analizie klinicznej należy uznać lipidowe postacie amfoterycyny B (są one stosowane, w części wnioskowanej populacji, poza wnioskowaną interwencją, i finansowane przez świadczeniodawców w ramach systemu JGP). Analiza ekonomiczna powinna natomiast obejmować zarówno ocenę efektywności kosztów izawukonazolu względem lipidowych postaci amfoterycyny B, jak i ocenę ekonomicznych konsekwencji wnioskowanej zmiany sposobu finansowania izawukonazolu (refundacja apteczna postaci p.o. oraz uwzględnienie postaci p.o. i i.v. w katalogu chemioterapii zamiast obecnego rozliczania przez świadczeniodawców w systemie JGP).</i></p> <p><i>Natomiast we wskazaniu leczenia mukormykozy, jeżeli nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B, lekiem rekomendowanym i stosowanym jest wnioskowany izawukonazol, a w wykazie leków refundowanych nie jest uwzględniony żaden z leków rekomendowanych jako pierwszy lub kolejny wybór w leczeniu tej infekcji grzybiczej. Nie można zatem wskazać komparatora, który spełniałby zalecenia wytycznych AOTMiT i rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Analiza powinna więc obejmować ocenę efektywności klinicznej izawukonazolu oraz ocenę konsekwencji wnioskowanej zmiany sposobu finansowania izawukonazolu (refundacja apteczna postaci p.o. oraz uwzględnienie postaci p.o. i i.v. w katalogu chemioterapii zamiast obecnego rozliczania przez świadczeniodawców w systemie JGP).</i></p> <p><i>Inne opcje terapii wskazywane w wytycznych klinicznych, tj. echinokandyny – u chorych na IA oraz pozakonazol (i.v. lub w tabletkach u opóźnionym uwalnianiu) – u chorych na mukormykozę, stanowią opcje dalszego wyboru, które powinny być rozpatrywane w dalszej kolejności, jeżeli nie jest możliwe/wskazane zastosowanie izawukonazolu (zgodnie z wytycznymi klinicznymi; ponadto pozakonazol nie posiada rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu). Leki te również nie są uwzględnione w wykazie leków refundowanych i mogą być rozliczane w ramach JGP; z tego względu, mając na uwadze preferowaną pozycję izawukonazolu względem wymienionych leków w rozważanych wskazaniach, uzasadnione jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w populacji docelowej stosowany jest wnioskowany izawukonazol. Wymienione opcje terapii nie stanowią zatem komparatora wobec izawukonazolu (nie zostaną w praktyce klinicznej zastąpione przez izawukonazol po uwzględnieniu wnioskowanej terapii w wykazie leków refundowanych). Dodatkowo zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla pozakonazolu nie jest to lek dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych z mukormykozą.</i></p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p>

W piśmie AOTMiT z dn. 1.02.2022 r. (znak: OT.4232.1.2022.ZS.2) wskazano, że w analizach wnioskodawcy jako komparator należy dodatkowo uwzględnić pozakonazol i itraconazol (patrz rozdz. 12 AWA). W odpowiedzi (pismo z dn. 21.02.2022 r., znak: 1918/21/02/2022/PPM/H&V) wnioskodawca wskazał, iż itraconazol nie stanowi właściwego komparatora w przebiegu mukormykozy, bowiem zgodnie z ChPL nie hamuje on wzrostu grzybów z rzędu Mucorales oraz że dostępna w Polsce postać doustna nie jest zalecana przez wytyczne w przebiegu inwazyjnej aspergilozy ze względu na niską biodostępność. Z kolei pozakonazol refundowany jest obecnie we wskazaniach obejmujących wyłącznie profilaktykę zakażeń grzybiczych.

Argumentacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest wystarczająca do wykluczenia z grona potencjalnych komparatorów zarówno itraconazolu, jak i pozakonazolu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><i>Dorośli chorzy:</i> <i>Inwazyjna aspergiloza u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane.</i> <i>Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.</i></p>	<p><i>Inne inwazyjne choroby grzybicze, przewlekła aspergiloza, grzybniak kropidlakowy (ang aspergilloma), alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (aba, ang. Allergic bronchopulmonary aspergillosis).</i> <i>W przypadku IA dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (...).</i> <i>Ze względu na rzadkość schorzenia w przypadku mukormykozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie amfoterycyną B”, poszukując następnie wyników w docelowej populacji.</i> <i>Dopuszczano badania prowadzone wśród chorych na inwazyjną chorobę grzybiczą, poszukując następnie wyników w podgrupach z potwierdzoną lub prawdopodobną grzybicą wywołaną przez dany czynnik etiologiczny.</i></p>	-
Interwencja	<p><i>Izawukonazol (p.o. lub i.v.) w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</i></p>	<p><i>Inne interwencje stosowne w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych.</i></p>	-
Komparatory	<p><i><u>IA u pacjentów, u których leczenie WOR nie jest wskazane:</u> lipidowe postacie amfoterycyny (+/- placebo podawane celem zaślepienia); celem wykonania porównania pośredniego dopuszczano badania RCT w których stosowano worykonazol oraz amfoterycynę B w formułacji konwencjonalnej i lipidowej) umożliwiające utworzenie sieci porównania pośredniego.</i> <i><u>Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie AmB nie jest wskazane:</u> ocena efektywności klinicznej izawukonazolu na podstawie dostępnych badań, biorąc pod uwagę ciężkość stanu klinicznego oraz uwarunkowania rejestracyjne i refundacyjne jedyną opcją terapeutyczną w polskich warunkach jest zastosowanie izawukonazolu rozliczanego w ramach lecznictwa szpitalnego.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Inne interwencje stosowne w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych;</i> ▪ <i>Dopuszczano badania jednoramienne, zwłaszcza w przypadku mukormykozy, gdzie wśród pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B są ograniczone skuteczne opcje terapeutyczne.</i> 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Śmiertelność całkowita/częstość zgonów w danym czasie (ang. mortality); - Odpowiedź na leczenie/powodzenie leczenia; - Jakość życia; - Bezpieczeństwo. 	<i>Parametry farmakokinetyczne, indeks farmakodynamiczny, zależność ekspozycja-efekt, MIC, itp.</i>	-
Typ badań	<p><i>Izawukonazol</i> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje.</p> <p>Włączano również publikacje opisujące wyniki zbiorcze z odnalezionych badań spełniających kryteria włączenia i obejmujące w większości pacjentów z zakażeniem <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i> sp.</p> <p><i>Porównanie pośrednie</i> - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Badania na zwierzętach; - Opracowania wtórne; - Badania <i>in vitro</i>; - Serie przypadków; - Opisy przypadków; - Analizy ekonomiczne; - Abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej. 	-
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase (Elsevier), The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.09.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (izawukonazol, Cresemba) oraz analizowanego problemu zdrowotnego (inwazyjna aspergiloza, mukormykoza). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 7.03.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne III fazy VITAL, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA), do którego włączano m.in. pacjentów z prawdopodobną lub możliwą inwazyjną aspergilozą i zaburzeniami czynności nerek oraz z prawdopodobną lub potwierdzoną mukormykozą, a także randomizowane badanie III fazy SECURE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ISA i worykonazolu (WOR) wśród pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą) wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby strzępkowe.

Należy przy tym wskazać, że jednym z kryteriów **wykluczenia** pacjentów z badania SECURE były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu (w tym schorzenia sercowo-naczyniowe), natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu do pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane. Wnioskodawca w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej (patrz: rozdz. 4.1.1) zaznacza, że *w przypadku inwazyjnej aspergilozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (zastosowanie izawukonazolu w sytuacji braku możliwości podania worykonazolu)*, jednak populacja pacjentów biorących udział w badaniu SECURE nie jest populacją szerszą, lecz populacją całkowicie odmienną aniżeli populacja wnioskowana. Dodatkowo, w badaniu SECURE ISA porównywano z WOR, który nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (patrz: rozdz. 3.6).

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ISA z wybranym komparatorem, tj. lipidowymi postaciami amfoterycyny B (L-AmB) w przebiegu inwazyjnej aspergilozy, w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), do której włączono badanie SECURE (ISA vs. WOR), badanie GCAS (WOR vs. AmB) i Leenders 1998 (L-AmB vs. AmB). Wykorzystane w NMA badania charakteryzują się istotną heterogenicznością m.in. w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania – jak wskazano powyżej, z badania SECURE wykluczano m.in. pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania WOR, a także pacjentów zakażonych HIV lub ze stwierdzonym AIDS; do badania GCAS włączano pacjentów z obniżoną odpornością, w tym z powodu AIDS; do badania Leenders 1998 włączano pacjentów z ciężką neutropenią. Wnioskodawca wskazuje natomiast, iż *pomimo tych niewielkich różnic w kryteriach włączenia, w analizowanych badaniach w większości uwzględniono pacjentów z białaczkami (szpikową lub limfoblastyczną), co zmniejszyło potencjalne różnice wynikające z tych założeń odnośnie ocenianej populacji* (AKL wnioskodawcy: rozdz. 10.2.2.1).

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników badania SECURE (ze względu na odmienną populację) oraz wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (ze względu na ograniczoną wiarygodność wyników spowodowaną znaczną heterogenicznością włączonych badań) (wyniki badania SECURE: rozdz. 5 AKL wnioskodawcy; wyniki NMA: rozdz. 10 AKL wnioskodawcy).

Do AKL wnioskodawcy włączono również 3 badania dotyczące skuteczności praktycznej ISA: Cheng 2019 (badanie retrospektywne do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą), Stull 2019 (badanie retrospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą) oraz Zurl 2020 (badanie prospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą). W żadnym z wyżej wymienionych badań nie przeprowadzono porównania z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem¹, w związku z czym w niniejszej AKL opis wyników ograniczono wyłącznie do populacji stosującej ISA (opis wyników ww. badań: rozdz. 11 AKL wnioskodawcy).

W AKL wnioskodawcy opisano także 14 opracowań wtórnych: przegląd systematyczny z metaanalizą Herbrecht 2018, przegląd systematyczny będący raportem HTA CADTH 2019 i przeglądy systematyczne bez metaanalizy Chitasombat 2015, Jović 2019, Kovanda 2016, Murrell 2017, Pettit 2015, Riley 2016, Ruhnke 2020, Shirley 2016, Walker 2016 i Wilby 2018 – do wszystkich odnalezionych przeglądów włączano opisane powyżej badanie VITAL i/lub SECURE, w związku z czym w niniejszej AWA odstąpiono od opisu wyników tychże opracowań (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz.3).

¹ W badaniu Stull 2019 nie podano informacji o liczbie i odsetku pacjentów stosujących lipidowe postacie AmB w przebiegu IA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VITAL (Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Basilea Pharmaceutical/ Astellas Pharma Global Development</p>	<p>- prospektywne badanie kliniczne III fazy (z analizą porównawczą typu case-control dla jednej z subpopulacji)</p> <p>- jednoramienne,</p> <p>- wielokohortowe,</p> <p>- wieloośrodkowe (34 ośrodki w 11 krajach)</p> <p>- typ hipotezy: brak</p> <p>- okres obserwacji: do 180 dni, ocena przeprowadzana w 42. i 84. dniu od rozpoczęcia leczenia i w momencie zakończenia terapii (ang. <i>End Of Treatment</i>, EOT)</p> <p>- Interwencja: izawukonazol (ISA) doustnie lub dożylnie (decyzja badacza, z możliwością zmiany drogi podania w trakcie terapii), w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat • Masa ciała ≥ 40 kg • Zdolność realizacji założeń protokołu badania • Przynależność do jednej z następujących podgrup chorych: <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona, prawdopodobna lub możliwa inwazyjna aspergiloza (IA) ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min w momencie włączenia [po zmianie protokołu: eGFR < 60 ml/min/1,73m²]; w tym dializy), wymagająca leczenia I. linii; - potwierdzona lub prawdopodobna (dodatni wyn k posiewu) inwazyjna choroba grzybicza (IFD) spowodowana przez patogeny grzybicze inne niż <i>Aspergillus fumigatus</i> i <i>Candida</i> spp. (tj. rzadkie pleśnie, drożdże lub grzyby dymorficzne) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializ), wymagająca leczenia I. linii lub oporna na obecnie [tj. w momencie kwalifikacji do badania] stosowaną terapię* lub chorzy nietolerujący** aktualnie prowadzonej terapii - potwierdzona lub prawdopodobna mukormykoza (udokumentowana posiewem lub badaniem histologicznym lub cytologicznym) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializ), wymagająca leczenia I. linii; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią, a także wiek rozrodzcy i niestosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji • Chorzy, którzy wcześniej otrzymywali ISA w ramach badania III fazy lub którzy wymagali leczenia I linii IA i otrzymali > 4 dni skumulowanej terapii itrakonazolem, worykonazolem lub pozakonazolem w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem badanego leku • Inne: <ul style="list-style-type: none"> - Alergia, nadwrażliwość lub jakakolwiek ciężka reakcja na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli bądź którykolwiek składnik badanego leku - Wysokie ryzyko wydłużenia odstępu QT***, - Zaburzenia czynności wątroby: stężenie bilirubiny $\geq 3 \times$ GGN, aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN, rozpoznana marskość wątroby lub jej przewlekła niewydolność w momencie włączenia do badania - Jednoczesne stosowanie astemizolu, cyzaprydu, ryfampicyny, ryfabutyliny, alkaloidów sporyszu, długodziałających barbituranów, rytonawiru, efawirenu, karbamazepiny, pimozydu, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, walproinianu lub ziela dziurawca w ciągu 5 dni przed pierwszym podaniem badanego leku - Przewlekła IA, aspergilloma, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zaawansowane zakażenie HIV (np. liczba komórek CD4 < 50/mm³) lub jakkolwiek inny, powiązany czasowo stan pacjenta, sugerujący inną etiologię obserwowanych objawów klinicznych przy braku dowodów na ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze i mógłby spowodować naruszenie założeń protokołu lub utrudnić ocenę skuteczności lub stanowić, w opinii badacza, nieakceptowalne dodatkowe ryzyko zdrowotne dla pacjenta 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> powodzenie leczenia (odpowiedź na leczenie ogółem) do dnia 42. w ocenie niezależnego od sponsora badania komitetu weryfikującego dane (ang. <i>data review committee</i>, DRC)</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - powodzenie leczenia do dnia 84. i EOT - ogólna, kliniczna, mykologiczna i radiologiczna odpowiedź na leczenie (w dniu 42., 84. i EOT), w ocenie DRC i badacza (ang. <i>investigator</i>, INV) - śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u> ITT: 146 IA z uszkodzeniem nerek: 24 Mukormykoza: 37 mieszane IFD: 15</p>	
Skuteczność praktyczna			
<p>Cheng 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Fonds de recherche Santé Québec</p>	<p>- retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną dwuosrodkowe</p> <p>- okres obserwacji: rekrutacja pacjentów w okresie od marca 2015 r. do grudnia 2017 r., a obserwacja do kwietnia 2018 r.; brak informacji o średniej długości okresu obserwacji</p> <p>- Interwencja: grupa A: ISA w dawce podtrzymującej 200 mg dziennie grupa B: WOR w dawce podtrzymującej 400-680 mg dziennie (Me=400 mg) grupa C: pozakonazol</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy według kryteriów European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)</p> <p>- leczenie worykonazolem, izawukonazolem lub pozakonazolem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> rozwinięcie inwazyjnej aspergilozy podczas profilaktycznej terapii przeciwgrzybiczej</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> grupa A: 28 grupa B: 32 grupa C: 8</p>	<p>- kliniczna odpowiedź na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG</p> <p>- częstość zgonów w danym czasie (6 i 12 tygodni)</p> <p>- długość terapii</p> <p>- analiza powodów modyfikacji terapii przeciwgrzybiczej</p>
<p>Stull 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development</p>	<p>- retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną wieloosrodkowe (brak informacji o liczbie ośrodków)</p> <p>- okres obserwacji: rekrutacja pacjentów z okresu od 1 stycznia 2013 r. do 31 sierpnia 2017 r.; brak informacji o średniej długości okresu obserwacji</p> <p>- Interwencja: grupa A: ISA w dawce 10-1116 mg dziennie (Me=372 mg) grupa B: WOR w dawce 100-650 mg dziennie (Me=400 mg) grupa C: AmB w dawce 0,2-6,7 mg/kg m.c. dziennie (Me=2,3 mg/kg)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18 lat lub wyższy</p> <p>- rozpoczęcie podczas hospitalizacji monoterapii przeciwgrzybiczej w celu profilaktyki lub leczenia inwazyjnej aspergilozy lub inwazyjnej mukormykozy, uwzględnione leki: amfoterycyna B (dowolna formuacja), izawukonazol, worykonazol, pozakonazol</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> grupa A: 22 grupa B: 20 grupa C: 24</p>	<p>- zmiany dawkowania</p> <p>- długość pierwotnej hospitalizacji</p> <p>- częstość użycia wentylacji mechanicznej</p> <p>- częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii</p> <p>- częstość zgonów</p> <p>- przeżycie całkowite</p>
<p>Zurl 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>- prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej</p> <p>- czteroosrodkowe</p> <p>- okres obserwacji: brak informacji</p> <p>- interwencja: ISA w dawce 200 mg co 8 godzin przez 48 godzin, a następnie 200 mg raz dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek co najmniej 18 lat</p> <p>- możliwa/prawdopodobna/potwierdzona inwazyjna aspergiloza na podstawie kryteriów EORTC/MSG i/lub kryteriów Blot w przypadku pacjentów w stanie krytycznym lub</p> <p>- spełnianie kryteriów prawdopodobnej/potwierdzonej mukormykozy przy obecnych przeciwwskazaniach do stosowania liposomalnej amfoterycyny B, działaniach niepożądanych podczas leczenia liposomalną amfoterycyną B, brakiem odpowiedzi klinicznej na leczenie lub</p> <p>- inne prawdopodobne/potwierdzone inwazyjne zakażenia grzybicze, gdy test podatności przeciwgrzybiczej wskazują na potencjalną korzyść ze stosowania izawukonazolu w stosunku do innych leków przeciwgrzybiczych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 32</p>	<p>- odpowiedź kliniczna</p> <p>- częstość zgonów</p> <p>- częstość zakażeń przełamujących (ang. breakthrough)</p> <p>- bezpieczeństwo</p>

* jednoznacznie udokumentowana progresja choroby i brak poprawy klinicznej pomimo standardowego leczenia przeciwgrzybiczego prowadzonego przez ≥ 7 dni

** podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy do $> \text{GGN}$ w ciągu 48 godzin; stężenie kreatyniny $> 2,0$ mg/ml w przypadku terapii lekiem z grupy polienów lub worykonazolem i.v.; jakiegokolwiek inne istotne AEs związane z obecnym leczeniem przeciwgrzybiczym, prowadzące do przerwania leczenia, np. utrzymujące się zaburzenia widzenia, reakcja alergiczna, fototoksyczność lub poważna reakcja na wlew (przełom nadciśnieniowy, silne dreszcze lub wstrząs); bądź pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniego stężenia pozakonazolu, worykonazolu lub itrakonazolu we krwi.

*** w tym ze względu na wyjściowe wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (wzór Fridericia) ≥ 500 ms, obecność czynników ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu Torsade de Pointes (np. niewyrównana niewydolność serca, nie-prawidłowe stężenia potasu lub magnezu, niemożliwe do normalizacji, niestabilna choroba serca w ciągu ostatnich 30 dni, długi odstęp QT w wywiadzie rodzinnym lub wrodzony zespół krótkiego QT) bądź stosowania jednocześnie leków, które powodują wydłużenie odstępu QT

Skróty: **EOT** – zakończenie terapii (ang. End of Treatment); **ISA** – izawukonazol; **IA** – inwazyjna aspergiloza; **IFD** – inwazyjna choroba grzybicza (ang. invasive fungal disease); **DRC** – niezależny od sponsora badania komitet weryfikujący dane (ang. data review committee); **INV** – badacz (ang. investigator); **WOR** – worykonazol; **EORTC/MSG** - European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 19.11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badania VITAL zgodnie ze skalą NICE, służącą do oceny badań bez grupy kontrolnej – badanie otrzymało 7/8 punktów z uwagi na niekonsekwentne włączanie pacjentów. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy: rozdz. 17):

Ograniczenia badań klinicznych dotyczących chorych na mukormykozę:

- badanie VITAL było jedynym odnalezionym badaniem prowadzonym w populacji chorych z mukormykozą, i była to próba jednoramienna bez randomizacji, warto jednak zauważyć, że mukormykozy należą do rzadkich chorób grzybiczych, w związku z czym przyjęty sposób analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest akceptowalny, co potwierdziły pozytywne decyzje urzędów rejestracji leków (m.in. EMA i FDA) dla produktu leczniczego Cresemba we wnioskowanym wskazaniu;
- liczebność populacji chorych z mukormykozą, uwzględnionej w badaniu VITAL, była niewielka (37 pacjentów z wyłączną mukormykozą oraz 8 chorych z mieszaną IFD obejmującą zakażenie grzybem z rzędu Mucorales), z czego tylko część ściśle odpowiadała populacji docelowej pod względem braku możliwości zastosowania amfoterycyny B; co jednak odpowiada rzeczywistej rzadkości mukormykozy;
- w analizie porównawczej (kliniczno-kontrolnej; izawukonazol vs amfoterycyna B) przeprowadzonej w ramach badania VITAL w populacji chorych z mukormykozą leczonych w I linii terapii izawukonazolem trwała przeciętnie znacznie dłużej od terapii amfoterycyną B (mediana 102 dni vs 18 dni).

Ograniczenia badań klinicznych dotyczących chorych z mieszanymi IFD, z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy:

- dane kliniczne dla tej subpopulacji chorych pochodzą wyłącznie z analizy post-hoc (populacja wyodrębniona post-hoc) jednoramiennego badania VITAL, obejmującej małą grupę pacjentów ($N = 15$), z czego tylko część nie mogła otrzymywać amfoterycyny B (oporność na wcześniejsze leczenie: 66,7% badanej próby) i nie wszyscy spełniali kryteria wnioskowanego wskazania odnośnie stwierdzanego patogenu (grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu Mucorales: 86,7% badanej próby); podobnie jak w przypadku wyłączonej mukormykozy, ograniczenia te wynikają z dużej rzadkości występowania analizowanych schorzeń, a brak grupy kontrolnej – dodatkowo z braku określonego standardu leczenia, który mógłby stanowić leczenie kontrolne;
- w analizie wyników nie wyodrębniono podgrupy chorych wcześniej leczonych pacjentów.

Ograniczenia badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej:

- w analizie Cheng 2020 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu, worykonazolu i posakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, jednak ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów grupie otrzymującej posakonazol ($n = 8$), autorzy porównali jedynie wyniki z grupy ISA ($n = 28$) i VOR ($n = 32$); ogółem grupy w tej analizie nie były zbyt liczne, co mogło wpłynąć na istotność statystyczną wyników;
- w publikacji Stull 2019 przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej, co powodowało ograniczenie w postaci dostępności danych (możliwość korzystania jedynie z danych z rejestrów szpitalnych, gdzie nie zawsze możliwy był dostęp do wszystkich istotnych informacji), co utrudniało porównanie wyników z całą populacją chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą; dodatkowo, w analizie nie oceniano ciężkości choroby podstawowej pacjentów, co mogło mieć wpływ na wyniki oceny skuteczności leczenia w każdej z grup;

- w analizie Stull 2019 65% chorych ($n = 81$) było leczonych przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu, natomiast 35% pacjentów ($n = 43$) otrzymywało terapię w ramach profilaktyki, natomiast tylko część wyników została przedstawiona w podziale na rodzaj terapii;
- w analizie Stull 2019 w grupie kontrolnej uwzględniono pacjentów leczonych różnymi postaciami amfoterycyny B;
- w publikacji Zurl 2020 ocena obejmowała małą liczbę pacjentów, co mogło wpłynąć na istotność wyników, dodatkowo autorzy skupili się na ocenie efektywności leczenia względem choroby podstawowej pacjentów, w tym chorych, u których stosowano ciągle pozaustrojowe natlenianie krwi (ECMO, z ang. extracorporeal membrane oxygenation).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń, poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy: rozdz. 17):

- Odnalezione dowody kliniczne dotyczące efektywności eksperymentalnej są ograniczone, porównanie z amfoterycyną B w przypadku pacjentów z IA wymagało wykonania porównania pośredniego, natomiast w przypadku mukormykozy odnaleziono tylko badanie jednoramienne (w którym dodatkowo wykonano porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną), należy mieć jednak na uwadze, że wspomniane grzybice są chorobami rzadkimi, a Cresemba posiada status leku sierocznego, ponadto w mukormykozie, gdy leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane opcje terapeutyczne są ograniczone. Ponadto jednak dostępne są liczne analizy w różnych podgrupach, przybliżających populację docelowe, a także dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.
- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją (SECURE), dotyczące populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Celem badania była ocena skuteczności ISA względem standardu leczenia (wg wytycznych obowiązujących w okresie rozpoczynania badania – worykonazolu), w związku z czym do badania nie kwalifikowano pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane, stanowiących docelową populację z IA we wniosku o refundację – przed zmianą protokołu, która wykluczyła z udziału w badaniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem nerek, do badania włączono 20 ta-kich pacjentów w grupie ISA i 33 w grupie VOR. Populację chorych z IA w większym stopniu odpowiadającej wnioskowanej populacji chorych uwzględniono natomiast w jednoramiennym badaniu VITAL (pacjenci z uszkodzeniem nerek, definiowanym początkowo jako $CrCl < 50$ ml/min, a po modyfikacji protokołu – jako $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²).
- W wyżej wymienionych badaniach klinicznych rozpoznanie inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFD) była potwierdzana już w trakcie leczenia; należy mieć jednak na uwadze, że dokładne rozpoznanie rodzaju patogenu jest utrudnione – wynika to z długiego czasu oczekiwania na wynik oceny klinicznej (w przypadku przeprowadzania biopsji będącej jak dotąd najskuteczniejszą metodą identyfikacji) lub brak precyzyjnych wyników wskazujących na konkretny patogen (w przypadku oceny na podstawie markerów grzybiczych i metod obrazowych, takich jak tomografia wysokiej rozdzielczości [HRCT, z ang. high-resolution computed tomography]) (Styczyński 2014), inwazyjne choroby grzybicze najczęściej są diagnozowane u pacjentów z osłabioną odpornością, spowodowaną chorobą podstawową (najczęściej białaczką lub inną chorobą nowotworową); w wynikach obrazowania HRCT mukormykoza może zostać pomyłona z aspergilozą lub zakażeniem innym niż grzybicze (Maertens 2019), które według oszacowań występują u około 30% pacjentów z chorobą podstawową (Styczyński 2014); dlatego w związku z powyższym, leczenie wdrażane jest przed precyzyjnym rozpoznaniem patogenu w celu zwiększenia szans na przeżycie pacjenta.
- Uwzględniona w odnalezionych badaniach klinicznych (badanie VITAL) populacja chorych z mukormykozą była szersza niż populacja wnioskowana, tj. obejmowała, poza chorymi wykazującymi oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego (43% populacji z wyłączną mukormykozą – Marty 2016), także pacjentów, u których izawukonazol zastosowano w I linii leczenia; z uwagą na rzadkość występowania i heterogeniczność mukormykoz uznano za zasadne uwzględnienie w analizie klinicznej całości dostępnych wyników, we wszystkich opisanych podgrupach; ponadto w przypadku chorych wykazujących oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego nie wskazano jednoznacznie, że u wszystkich chorych w tej grupie nie było wskazane leczenie amfoterycyną B – niemniej mając na uwadze pozycję tego leku w wytycznych klinicznych, jako leczenia z wyboru u chorych na mukormykozę zasadne jest wnioskowanie, że oporność lub nietolerancja co najmniej u większości chorych w tej podgrupie dotyczyła właśnie amfoterycyny B.

- W przypadku gdy raportowany punkt końcowy opisujący ogólną odpowiedź na leczenie (powodzenie terapii) zależał od odpowiedzi radiologicznej, istniało ryzyko zaniżenia ogólnej efektywności terapii, gdyż odpowiedź radiologiczna jest często opóźniona w stosunku do poprawy klinicznej (Segal 2008).
- W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby izawukonazol z lipidowymi postaciami amfoterycyny B, wybranymi jako komparator w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą – udało się jednak zidentyfikować badania, które pozwoliły na pośrednie porównanie tych dwóch interwencji wśród pacjentów z inwazyjną aspergilozą;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak porównania z wybranym komparatorem, tj. lipidowymi postaciami amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Jak wskazano w rozdz. 4.1.3, jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania SECURE były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu (w tym schorzenia sercowo-naczyniowe), natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu właśnie do tych do pacjentów, tj. dorosłych chorych, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane. Badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu określonych przez wnioskodawcę (patrz: rozdz. 4.1.1), mimo wskazania, że w przypadku inwazyjnej aspergilozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (zastosowanie izawukonazolu w sytuacji braku możliwości podania worykonazolu), bowiem populacja pacjentów włączonych do badania SECURE nie stanowi populacji szerszej, lecz populację całkowicie odmienną aniżeli populacja wnioskowana. Badanie to wraz z badaniami GCAS i Leenders 1998 zostało wykorzystane do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej w celu porównania ISA z L-AmB, jednak ze względu na ich znaczną heterogeniczność, wiarygodność otrzymanych wyników jest ograniczona (patrz: rozdz. 4.1.3).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W jednoramiennym prospektywnym badaniu klinicznym III. fazy VITAL, pacjenci z inwazyjną chorobą grzybiczą (ang. invasive fungal disease, IFD), taką jak inwazyjna aspergiloza (n=24) i mukormykoza (n=37), otrzymywali izawukonazol (ISA) w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła odpowiedź na leczenie w 42. dniu badania w ocenie niezależnego od sponsora badania komitetu weryfikującego dane (ang. data review committee, DRC). Ocenę tę przeprowadzono również w 84. dniu badania oraz w momencie zakończenia leczenia (ang. end of treatment, EOT), wg następujących kategorii:

- **Odpowiedź całkowita:** ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych związanych z IFD; ustąpienie nieprawidłowości radiologicznych ($\geq 90\%$ radiologiczna odpowiedź w przypadku inwazyjnej aspergilozy i innych zakażeń grzybami strzępkowymi bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów) oraz przypuszczalna lub udokumentowana eradykacja patogenu.
- **Odpowiedź częściowa:** ustąpienie przynajmniej niektórych przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z IFD ($\geq 25\%$ odpowiedź radiologiczna w dniu 42. i $\geq 50\%$ w 84. dniu w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów) oraz przypuszczalna lub udokumentowana eradykacja patogenu.
- **Stabilizacja choroby:** niewielka zmiana lub brak zmian w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych i nieprawidłowości radiologicznych związanych z IFD, ale brak dowodów progresji spełniającej kryteria kliniczne, mykologiczne i radiologiczne.
- **Progresja choroby:** dowody progresji spełniającej kryteria kliniczne, radiologiczne i mykologiczne oraz pogorszenie lub wystąpienie nowych podmiotowych lub przedmiotowych objawów klinicznych i/lub nieprawidłowości radiologicznych związanych z IFD, bądź konieczność zastosowania alternatywnego systemowego leczenia przeciwgrzybiczego.
- **Zgon.**
- **Brak oceny.**

Powodzenie leczenia zdefiniowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej, natomiast pozostałe kategorie odpowiedzi (patrz powyżej) uznawano za niepowodzenie leczenia. Chorzy, którzy zmarli w dniu 42. lub wcześniej (i analogicznie dla dnia 84.) uznawani byli za pacjentów z niepowodzeniem terapii, nawet jeśli uzyskali oni odpowiedź świadczącą o powodzeniu terapii w ocenie DRC.

Inwazyjna aspergiloza (VITAL, publ. Perfect 2018)

Do badania VITAL włączono 24 pacjentów z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (ang. *renal impairment*, RI), pierwotnie definiowanym jako CrCL < 50 ml/min. Zmiana protokołu badania wprowadziła nową definicję uszkodzenia nerek: eGFR < 60 ml/min/1,73 m². W wyniku wprowadzonej zmiany 4 pacjentów zostało wyłączonych z podgrupy RI (utworzono dodatkową podgrupę NRI, ang. *no renal impairment*).

W 42. dniu badania w grupie pacjentów z IA (n=24), powodzenie leczenia ISA zaobserwowano u 7 (29%) pacjentów, natomiast w podgrupach RI (n=20) i NRI (n=4) kolejno u 5 (25%) i 2 (50%) pacjentów. Ocena przeprowadzona przez DRC w 84. badania wskazała na powodzenie leczenia u 17 (71%) pacjentów z IA, u 15 (75%) pacjentów z podgrupy RI oraz u 2 (50%) pacjentów z podgrupy NRI. Z kolei w momencie zakończenia leczenia (ang. end of treatment, EOT) odpowiedź na leczenie uzyskano kolejno u 8 (35%), 6 (30) i 2 (67%) pacjentów, a do progresji choroby doszło u 11 (48%), 10 (50%) i 1 (33%) pacjentów.

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita wyniosła 13% (n = 3) w dniu 42. i 25% (n = 6) w dniu 84. W podgrupie RI śmiertelność całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15% (n = 3) i 25% (n = 5).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności w zakresie śmiertelności całkowitej i odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z IA na podstawie badania VITAL

Punkt końcowy		n/N (%)			
		RI	NRI	Łącznie	
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42.**	Powodzenie leczenia	5/20 (25)	2/4 (50)	7/24 (29)*	
	Niepowodzenie leczenia	15/20 (75)*	2/4 (50)*	17/24 (71)*	
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84.**	Powodzenie leczenia	6/20 (30)	1/4 (25)	7/24 (29)*	
	Niepowodzenie leczenia	14/20 (70)*	3/4 (75)*	17/24 (71)*	
Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT^^	Powodzenie leczenia	Ogółem	6/20 (30)	2/3^ (67)	8/23^ (35)
		Odpowiedź całkowita	3/20 (15)	1/3^ (33)	4/23^ (17)
		Odpowiedź częściowa	3/20 (15)	1/3^ (33)	4/23^ (17)
	Niepowodzenie leczenia	Ogółem	14/20 (70)	1/3^ (33)	15/23^ (65)
		Stabilizacja choroby	4/20 (20)	0/4 (0)	4/23^ (17)
		Progresja choroby	10/20 (50)	1/3^ (33)	11/23^ (48)
Śmiertelność całkowita	Do dnia 42.	3/20 (15)	0/4	3/24 (13)	
	Do dnia 84.	5/20 (25)	1/4 (25)	6/24 (25)	

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie danych zawartych w publikacji;

** brak danych dot. liczby pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby oraz u których doszło do progresji choroby

^ 1 pacjent, który kontynuował leczenie po zakończeniu okresu obserwacji w badaniu, został wykluczony z podstawy procentowania;

^^ dane z publikacji Perfect 2018 uzupełnione informacjami zawartymi w VITAL CSR Synopsis.

DRC – niezależny od sponsora badania komitet weryfikujący dane (ang. data review committee), **EOT** – moment zakończenia leczenia (ang. end of treatment); **RI** – uszkodzenie nerek (ang. renal impairment); **NRI** – brak uszkodzenia nerek (ang. no renal impairment).

Zgodnie z wynikami badania VITAL dostępnymi w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov (NCT00634049), które nie zostały uwzględnione w publikacji Perfect 2018, w podgrupie RI (n=20) w dniu zakończenia leczenia (EOT) odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną² w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 55%, 35%

² odpowiedź kliniczna – powodzenie leczenia: ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD lub częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD; niepowodzenie leczenia: brak ustąpienia jakichkolwiek podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych i/lub ich pogorszenie lub brak oceny/brak danych; brak możliwości oceny: podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne wyjściowo nieobecne oraz brak rozwoju objawów przypisywanych IFD po rozpoczęciu badania.

odpowiedź mykologiczna - powodzenie leczenia: eradykacja patogenu lub przypuszczalna eradykacja patogenu; niepowodzenie leczenia: obecność patogenu lub podejrzenie obecności patogenu lub brak oceny/brak danych; brak możliwości oceny: brak dostępnej wyjściowej oceny mykologicznej.

i 15% chorych. Z kolei w ocenie badacza (INV) odsetki te wyniosły kolejno 60%, 50% i 35%. W podgrupie NRI (n=4) każdą z ww. odpowiedzi uzyskano u 67% pacjentów w ocenie DRC oraz u kolejno 75%, 67% i 50% pacjentów w ocenie INV (szczegóły: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.4.1.1).

Mukormykoza (VITAL, publ. Marty 2016)

Do badania włączono 37 pacjentów z mukormykozą, w tym 21 pacjentów, dla których terapia ISA stanowiła terapię I. linii; 11 pacjentów, u których doszło do oporności na wcześniej stosowane leczenie oraz 5 pacjentów wykazujących nietolerancję wcześniej stosowanego leczenia.

Powodzenie terapii ISA w 42. dniu badania uzyskano u 4 (11%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 1 (9%) pacjenta z podgrupy opornych na wcześniejsze leczenie i u 3 (14%) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi stanowiły odpowiedzi częściowe. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby: u 16 (43%) pacjentów z mukormykozą ogółem oraz kolejno u 4 (36%), 3 (60%) i 9 (43%) pacjentów w podgrupach: opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii. Do progresji choroby doszło u 1 pacjenta, leczonego ISA w I linii. Z kolei powodzenie leczenia w 84. dniu zaobserwowano u 7 (19%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 2 (10%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Odpowiedź całkowitą uzyskało ogółem 2 (5%) pacjentów (po 1 chorym z podgrup opornych na wcześniejsze leczenie i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową u 5 (14%) pacjentów ogółem (3 pacjentów, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, 1 chorego z nietolerancją wcześniejszego leczenia i 1 chorego leczonego ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 11 (30%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 9 (43%) i 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii). Progresję choroby stwierdzono u 1 pacjenta, z podgrupy chorych opornych na wcześniejszą terapię.

Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) (n = 1) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i 6 (32%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Z tego: odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 5 (14%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) chorych opornych na wcześniejszą terapię i u 3 (16%) pacjentów leczonych w I linii; odpowiedź częściową zaobserwowano u 6 (17%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) pacjentów opornych na wcześniejszą terapię, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 3 (16%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Stabilizację choroby obserwowano natomiast u 10 (29%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 2 (18%), 2 (40%) i 6 (32%) w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych ISA w I linii). Progresja choroby wystąpiła u 14 (40%) pacjentów ogółem, w tym u 5 (45%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 7 (37%) chorych leczonych w I linii.

Do 42. dnia badania odnotowano 14 zgonów (śmiertelność całkowita wyniosła 38%), a do dnia 84. 16 zgonów (43%). W przypadku podgrup chorych opornych na wcześniejsze leczenie i pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia, śmiertelność była taka sama w obu analizowanych okresach obserwacji – odnotowano 5 (45%) i 2 (40%) zgony. Z kolei wśród chorych otrzymujących ISA w I. linii do 42. dnia odnotowano 7 zgonów, a do dnia 84. 9 (śmiertelność wyniosła kolejno 33% i 43%). Spośród 15 zgonów odnotowanych w badaniu (u jednego dodatkowego pacjenta nieznan status przeżycia), 8 było w ocenie DRC związane z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

odpowiedź radiologiczna - powodzenie leczenia: ocena w dniu 42: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów, ocena w dniu 84: poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów, ocena w dniu EOT: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku zakończenia leczenia przed 42 dniem; poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego, w przypadku, gdy zakończenie nastąpiło po 42 dniu w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów; niepowodzenie leczenia: brak wyników oceny radiologicznej przeprowadzonej po rozpoczęciu udziału w badaniu (post-baseline) w przypadku pacjentów z wyjściowymi radiologicznymi dowodami choroby; ocena radiologiczna wyjściowo nie miała zastosowania.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności w zakresie śmiertelności całkowitej i odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z mukormykozą na podstawie badania VITAL

Punkt końcowy		n/N (%)			
		Leczenie I linii	Oporność na wcześniejsze leczenie	Nietolerancja wcześniejszego leczenia	Łącznie
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42.	Powodzenie leczenia**	3/21 (14)*	1/11 (9)*	0/5 (0)*	4/37 (11)*
	Odpowiedź całkowita	0/21 (0)	0/11 (0)	0/5 (0)	0/37 (0)
	Odpowiedź częściowa	3/21 (14)	1/11 (9)	0/5 (0)	4/37 (11)
	Stabilizacja choroby	9/21 (43)	4/11 (36)	3/5 (60)	16/37 (43)
	Progresja choroby	1/21 (5)	0/11 (0)	0/5 (0)	1/37 (3)
	Zgon	7/21 (33)	4/11 (36)	2/5 (40)	13/37 (35)
	bd.	1/21 (5)	2/11 (18)	0/5 (0)	3/37 (8)
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84.	Powodzenie leczenia**	2/21 (10)*	4/11 (36)*	1/5 (20)*	7/37 (19)*
	Odpowiedź całkowita	1/21 (5)	1/11 (9)	0/5 (0)	2/37 (5)
	Odpowiedź częściowa	1/21 (5)	3/11 (27)	1/5 (20)	5/37 (14)
	Stabilizacja choroby	9/21 (43)	0/11 (0)	2/5 (40)	11/37 (30)
	Progresja choroby	0/21 (0)	1/11 (9)	0/5 (0)	1/37 (3)
	Zgon	9/21 (43)	4/11 (36)	2/5 (40)	15/37 (41)
	bd.	1/21 (5)	2/11 (18)	0/5 (0)	3/37 (8)
Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT***	Powodzenie leczenia**	6/19 (32)*	4/11 (36)*	1/5 (20)*	11/35 (31)*
	Odpowiedź całkowita	3/19 (16)	2/11 (18)	0/5 (0)	5/35 (14)
	Odpowiedź częściowa	3/19 (16)	2/11 (18)	1/5 (20)	6/35 (17)
	Stabilizacja choroby	6/19 (32)	2/11 (18)	2/5 (40)	10/35 (29)
	Progresja choroby	7/19 (37)	5/11 (45)	2/5 (40)	14/35 (40)
Śmiertelność całkowita	Do dnia 42. ^#	7/21 (33)	5/11 (45)	2/5 (40)	14/37 (38)
	Do dnia 84. ^	9/21 (43)	5/11 (45)	2/5 (40)	16/37 (43)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publ kacji;

** obliczono na podstawie danych podanych w publ kacji źródłowej jako sumę odsetków chorych z odpowiedzią całkowitą i częściową;

*** 2 pacjentów kontynuowało terapię po 180. dniu, w związku z czym nie została u nich wykonana ocena odpowiedzi przez DRC w dniu EOT; w ich przypadku uznano, że doszło do stabilizacji choroby i uzyskania odpowiedzi klinicznej do dnia 84. w ocenie DRC.

^ w przypadku 1 pacjenta z chorobą oporną na wcześniejsze leczenie status przeżycia nie był znany; w analizie temu pacjentowi przypisano zgon;

leczenie ISA przed dniem 42. zostało przerwane u 2 pacjentów ze stabilizacją choroby (1 – z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych; 1 – z powodu progresji raka), u jednego z nich terapię zmieniono na pozakonazol.

W grupie pacjentów z mukormykozą ogółem (n=37) w dniu zakończenia leczenia (EOT) odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 45%, 34% i 18% chorych (dane dla oceny INV nie były dostępne). W podgrupie pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie (n=11) ww. odpowiedzi uzyskano kolejno u 22%, 36% i 20% pacjentów w ocenie DRC oraz u kolejno 29%, 29% i 20% pacjentów w ocenie INV; w podgrupie pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia (n=5) odsetki wyniosły odpowiednio: 50%, 40% i 20% dla oceny DRC oraz 67%, 67% i 20% dla oceny INV; w podgrupie pacjentów leczonych ISA w I. linii (n=21) odpowiedzi uzyskano u kolejno: 56%, 32% i 17% pacjentów w ocenie DRC oraz u 43%, 43% i 30% pacjentów w ocenie INV (szczegóły: AKL wnioskodawcy rozdz. 7.4.2).

W AKL wnioskodawcy (rozdz. 7.4.1.2) dodatkowo przedstawiono porównawczą analizę kliniczno-kontrolną z dopasowaniem, porównującą ISA z AmB w zakresie śmiertelności całkowitej do 42. dnia badania, jednak AmB nie stanowi komparatora dla ISA w leczeniu mukormykozy, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia wyników ww. analizy w niniejszej AWA.

Mieszane infekcje grzybicze z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy (VITAL, publ. Marty 2018)

Ocena przeprowadzona zarówno w 42. jak i 84. dniu badania wykazała, że powodzenie terapii uzyskano u 2 (13%) pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (ang. *invasive fungal disease*, IFD), z czego u 1 pacjenta występowało współzakażenie *Aspergillus* – wszystkie odnotowane w 42. dniu odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi, natomiast w 84. dniu odnotowano jedną odpowiedź całkowitą i jedną odpowiedź częściową. Stabilizację choroby w 42. dniu zaobserwowano u 7 (47%) chorych ogółem i u 6 (55%) chorych ze

współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei w 84. dniu kolejno u 6 (40%) i 5 (46%) chorych. Do progresji doszło u 1 (7%) pacjenta ze współzakażeniem *Aspergillus* w 42. dniu, natomiast w 84. dniu nie odnotowano progresji choroby.

Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 14 spośród 15 pacjentów z mieszanymi IFD włączonych do badania (1 pacjent ze współzakażeniem *Aspergillus* kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Powodzenie leczenia w postaci odpowiedzi częściowej odnotowano ogółem u 2 (14%) pacjentów, przy czym nie byli to pacjenci zakażeni *Aspergillus*. Stabilizację choroby stwierdzono ogółem u 5 (36%) chorych, w tym u 4 (40%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei do progresji doszło u 7 (50%) pacjentów ogółem, w tym u 6 (60%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z mieszanymi IFD na podstawie badania VITAL

Punkt końcowy		n/N (%)		
		z zakażeniem <i>Aspergillus</i>	bez zakażenia <i>Aspergillus</i>	Łącznie
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42.	Powodzenie leczenia	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
	Odpowiedź całkowita	0/11 (0)	0/4 (0)	0/15 (0)
	Odpowiedź częściowa	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
	Niepowodzenie leczenia**	10/11 (91)	3/4 (75)	13/15 (87)
	Stabilizacja choroby	6/11 (55)	1/4 (25)	7/15 (47)
	Progresja choroby	1/11 (9)	0/4 (0)	1/15 (7)
	Zgon	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
	Brak oceny***	2/11 (18)	1/4 (25)	3/15 (20)
Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84.	Powodzenie leczenia	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
	Odpowiedź całkowita	1/11 (9)	0/4 (0)	1/15 (7)
	Odpowiedź częściowa	0/11 (0)	1/4 (25)	1/15 (7)
	Niepowodzenie leczenia**	10/11 (91)	3/4 (75)	13/15 (87)
	Stabilizacja choroby	5/11 (46)	1/4 (25)	6/15 (40)
	Progresja choroby	0/11 (0)	0/4 (0)	0/15 (0)
	Zgon	3/11 (27)	1/4 (25)	4/15 (27)
	Brak oceny***	2/11 (18)	1/4 (25)	3/14 (20)
Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT [^]	Powodzenie leczenia	0/10 (0) [^]	2/4 (50)	2/14 (13) [^]
	Odpowiedź całkowita	0/10 (0) [^]	0/4 (0)	0/14 (0) [^]
	Odpowiedź częściowa	0/10 (0) [^]	2/4 (50)	2/14 (13) [^]
	Niepowodzenie leczenia**	10/10 (100) [^]	2/4 (50)	12/14 (86) [^]
	Stabilizacja choroby	4/10 (40) [^]	1/4 (25)	5/14 (36) [^]
	Progresja choroby	6/10 (60) [^]	1/4 (25)	7/14 (50) [^]

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie danych zawartych w publikacji;

** przerwanie leczenia przed zaplanowanym momentem oceny;

*** w przypadku pacjentów z wyjściowymi dowodami radiologicznymi choroby i brakiem oceny radiologicznej w okresie obserwacji wynik leczenia uznawano za „niepowodzenie”;

[^] jeden pacjent, który kontynuował terapię poza badaniem (terapia trwała dłużej niż czas trwania badania), został wykluczony z podstawy procentowania.

Do 42. dnia badania odnotowano 2 zgony u pacjentów z mieszanymi IFD (śmiertelność całkowita wyniosła 13%), a do dnia 84. 4 (27%). W podgrupie pacjentów z mieszanymi IFD z mukormykozą (n=8) do 42. wystąpiły 2 zgony (25%), a do dnia 84. 3 (38%).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w zakresie śmiertelności całkowitej w grupie pacjentów z mieszanymi IFD na podstawie badania VITAL

Punkt końcowy		n/N (%)	
		Wszyscy pacjenci z mieszanymi IFD	IFD z udziałem mukormykozy*
Śmiertelność całkowita	Do dnia 42.	2/15 (13)	2/8 (25)
	Do dnia 84.	4/15 (27)	3/8 (38)

* informacje pochodzące z publikacji Marty 2016

W grupie pacjentów z mieszanymi IFD (n=15) w dniu zakończenia leczenia (EOT) odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 39%, 14%, 8% chorych. Z kolei w ocenie badacza (INV) odsetki te wyniosły kolejno 43%, 25% i 14% (szczegóły: AKL wnioskodawcy rozdz. 8.4.1).

Rzeczywista praktyka kliniczna (badania Cheng 2019, Stull 2019, Zurl 2020)

W badaniu Cheng 2019 ocenie podlegała odpowiedź kliniczna na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG oraz śmiertelność całkowita po 6 i 12 tygodniach leczenia ISA. Ocena przeprowadzona w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28) wskazała, że powodzenie³ terapii odnotowano u 9 (32%) pacjentów po 6 tygodniach oraz u 13 (46%) pacjentów po 12 tygodniach leczenia ISA. Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), powodzenie terapii odnotowano u 7 (35%) i 8 (40%) pacjentów kolejno po 6 i 12 tyg. leczenia.

Również w badaniu Zurl 2020 oceniano odpowiedź kliniczną wg kryteriów EORTC/MSG: odpowiedź całkowitą zaobserwowano po 18 (60%) kursach terapii ISA, odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach, a choroba stabilna utrzymywała się w przypadku 1 (3%) kursu. W 3 przypadkach nie było możliwości przeprowadzenia oceny.

W badaniach Stull 2019 i Zurl 2020 ogółem odnotowano kolejno 6 (27%) i 11 (34%) zgonów. W badaniu Zurl 2020 dodatkowo wskazano, iż zgon u 3 (9%) pacjentów miał potwierdzony związek z chorobą grzybiczą. Z kolei w badaniu Cheng 2019 w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28), w ciągu 6 tygodni leczenia ISA wystąpiło 12 (43%) zgonów, natomiast w ciągu 12 tygodni – 14 (28%). W podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), zarówno w ciągu 6 jak i 12 tygodni odnotowano 11 (55%) zgonów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie śmiertelności całkowitej na podstawie badań Cheng 2019, Stull 2019, Zurl 2020

Punkt końcowy		n/N (%)			
		Cheng 2019		Stull 2019	Zurl 2020
		planow. leczenie	zakończ. leczenie		
Śmiertelność całkowita	Ogółem	nd.	nd.	6/22 (27*)	11/32 (34)
	Do 6 tygodni	12/28 (43)	11/20 (55)	nd.	nd.
	Do 12 tygodni	14/28 (50)	11/20 (55)	nd.	nd.

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

W badaniu Stull 2019 zaprezentowano także wyniki dotyczące hospitalizacji leczonych pacjentów – w przypadku pacjentów otrzymujących ISA (n=22), dane te były dostępne dla 19 (86%) pacjentów. Mediana długości pierwotnej hospitalizacji wynosiła 21 dni w grupie ISA (zakres: 8-189 dni). Na oddziałach intensywnej terapii hospitalizowanych było 10 (55%) pacjentów, natomiast wentylację mechaniczną zastosowano u 6 (32%) pacjentów. W ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala ponownie hospitalizowano 1 (5%) pacjenta, ze względu na utrzymującą się infekcję grzybiczą.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu VITAL raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs), które wystąpiły w okresie od podania pierwszej dawki leku do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki. Ogółem wystąpienie co najmniej jednego TEAE odnotowano u: 24 (100%) pacjentów z IA (nie raportowano wyników dla podgrup RI i NRI); 35 (95%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 10 (91%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 5 (100%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 20 (95%) pacjentów leczonych ISA w I. linii; 15 (100%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 11 (100%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 4 (100%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*.

Ciężkie TEAEs raportowano u: 19 (79%) pacjentów z IA; 28 (76%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 8 (73%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 3 (60%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 17 (81%) pacjentów leczonych ISA w I. linii; 12 (80%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 9 (82%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 3 (75%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*.

³ Powodzenie leczenia wg EORTC: odpowiedź całkowita (przeżycie w określonym z góry okresie obserwacji, ustąpienie wszystkich przypisywanych objawów i oznak choroby oraz nieprawidłowości radiologicznych oraz mykologiczne dowody na eradykację choroby) lub odpowiedź częściowa (przeżycie w określonym z góry okresie obserwacji, złagodzenie przypisywanych objawów i oznak choroby oraz nieprawidłowości radiologicznych, a także dowody laboratoryjne na usunięcie lub zmniejszenie obciążenia grzybami) na zastosowane leczenie przeciugrzybiczego.

W grupie pacjentów z IA najczęściej występowały: wymioty (n=9; 38%), nudności (n=8; 33%) i ból głowy (n=7; 29%). W grupie pacjentów z mukormykozą (ogółem) najczęściej raportowano: wymioty (n=12; 32%) oraz nudności, biegunkę i gorączkę (n=10; 27% każde). Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: gorączka, ból głowy, hipoalbuminemia i płupek – każde wystąpiło u 4 (27%) pacjentów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa izawukonazolu z badania VITAL

TEAEs		n/N (%)							
		Inwazyjna aspergiloza	Mukormykoza				mieszane IFD		
			Leczenie I linii	Oporność na wcześniejsze leczenie	Nietolerancja wcześniejszego leczenia	Łącznie	z zakażeniem Aspergillus	bez zakażenia Aspergillus	Łącznie
Jakiegokolwiek TEAEs		24/24 (100)	20/21 (95)	10/11 (91)	5/5 (100)	35/37 (95)	11/11 (100)	4/4 (100)	15/15 (100)
Ciężkie TEAEs		19/24 (79)	17/21 (81)	8/11 (73)	3/5 (60)	28/37 (76)	9/11 (82)	3/4 (75)	12/15 (80)
Najczęstsze TEAEs	Wymioty	9/24 (38)	6/21 (29)	5/11 (45)	1/5 (20)	12/37 (32)	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
	Nudności	8/24 (33)	4/21 (19)	6/11 (55)	0/5 (0)	10/37 (27)	3/11 (27)	0/4 (0)	3/15 (20)
	Biegunka	5/24 (21)	5/21 (24)	3/11 (27)	2/5 (40)	10/37 (27)	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
	Gorączka	5/24 (21)	6/21 (29)	2/11 (18)	2/5 (40)	10/37 (27)	3/11 (27)	1/4 (25)	4/15 (27)
	Ból głowy	7/24 (29)	3/21 (14)	2/11 (18)	1/5 (20)	6/37 (16)	4/11 (36)	0/4 (0)	4/15 (27)
	Obrzęk obwodowy	3/24 (13)	2/21 (10)	4/11 (36)	0/5 (0)	6/37 (16)	bd.	bd.	bd.
	Zaparcia	0/24 (0)	4/21 (19)	3/11 (27)	1/5 (20)	8/37 (22)	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
	Hipokaliemia	4/24 (17)	bd.	bd.	bd.	bd.	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
	Stan splątania	4/24 (17)	bd.	bd.	bd.	1/37 (3)	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
	Zmniejszenie łaknienia	2/24 (8)	3/21 (14)	2/11 (18)	1/5 (20)	6/37 (16)	bd.	bd.	bd.
	Infekcje dróg moczowych	2/24 (8)	bd.	bd.	bd.	2/37 (5)	bd.	bd.	bd.
	Niewydolność oddechowa	1/24 (4)	bd.	bd.	bd.	3/37 (8)	bd.	bd.	bd.
	Ból brzucha	bd.	3/21 (14)	1/11 (9)	1/5 (20)	5/37 (14)	bd.	bd.	bd.
	Duszności	bd.	3/21 (14)	1/11 (9)	1/5 (20)	5/37 (14)	2/11 (18)	1/4 (25)	3/15 (20)
	Zapalenie płuc	bd.	3/21 (14)	1/11 (9)	1/5 (20)	5/37 (14)	bd.	bd.	bd.
	Ból pleców	bd.	2/21 (10)	2/11 (18)	0/5 (0)	4/37 (11)	bd.	bd.	bd.
	Kaszel	bd.	2/21 (10)	1/11 (9)	1/5 (20)	4/37 (11)	2/11 (18)	1/4 (25)	3/15 (20)
	Hipoglikemia	bd.	3/21 (14)	1/11 (9)	0/5 (0)	4/37 (11)	bd.	bd.	bd.
	Bezsenna	bd.	2/21 (10)	2/11 (18)	0/5 (0)	4/37 (11)	bd.	bd.	bd.
Niepokój (restlessness)	bd.	1/21 (5)	3/11 (27)	0/5 (0)	4/37 (11)	bd.	bd.	bd.	
Hipoalbuminemia	bd.	3/21 (14)	1/11 (9)	1/5 (20)	5/37 (14)	4/11 (36)	0/4 (0)	4/15 (27)	
Pótpasiec	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3/11 (27)	1/4 (25)	4/15 (27)	

Gorączka neutropeniczna	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
Uderzenia gorąca	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
Hiperglikemia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
Świąd	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2/11 (18)	0/4 (0)	2/15 (13)
Tachykardia	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1/11 (9)	1/4 (25)	2/15 (13)

Rzeczywista praktyka kliniczna

W publikacji Cheng 2019 w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące pacjentów, u których przerwano podawanie przypisanego leczenia lub wdrożono inną terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentów leczonych ISA (n=28) zmiana terapii w związku z wystąpieniem AE była konieczna u 1 (4%) pacjenta, jednak autorzy nie wskazali co było przyczyną zmiany terapii.

W badaniu Stull 2019 do zmiany terapii doszło u 1 (3%) pacjenta z grupy ISA (n=31) – dokonano zamiany ISA na WOR z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. Zakończenie leczenia również dotyczyło 1 (3%) pacjenta, jednak autorzy badania nie wskazali dokładnej przyczyny przerwania leczenia. W grupie ISA nie raportowano natomiast przypadków konieczności redukcji dawki z powodu AEs. Należy przy tym wskazać, że w badaniu Stull 2019 oceniano stosowanie leków przeciwgrzybiczych zarówno w leczeniu infekcji (n=81), jak i w ich profilaktyce (n=43), a ww. wyniki dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich pacjentów włączonych do badania (nie wyszczególniono, czy zmiana bądź zakończenie terapii dotyczy leczenia czy profilaktyki).

W badaniu Zurl 2020 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% pacjentów leczonych ISA (n/N = 6/33) – były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksja (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenia (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezje, oraz rumień i podwyższone enzymy wątrobowe (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają przy tym, że chorzy otrzymujący ISA przeciw IFD przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej, w związku z czym jednoznaczne określenie czy raportowane AEs wystąpiły w związku z podaniem ISA było utrudnione. Dodatkowo wskazano, iż wszystkie wymienione skutki AEs zostały w pełni zniwelowane.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Cresemba

Do działań niepożądanych leku występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: hipokalemia, zmniejszenie apetytu, majaczenie, ból głowy, senność, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, ostra niewydolność oddechowa, wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha, podwyższone wyniki badań biochemicznych wątroby, wysypka, świąd, niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa izawukonazolu przedstawiono w rozdziale 12. AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne III fazy VITAL, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA), do którego kwalifikowano pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (ang. *invasive fungal disease*, IFD), taką jak prawdopodobna lub możliwa inwazyjna aspergiloza (n=24) oraz prawdopodobna lub potwierdzona mukormykoza (n=37). Pacjenci otrzymywali izawukonazol (ISA) w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła odpowiedź na leczenie w 42. dniu badania w ocenie niezależnego od sponsora badania komitetu weryfikującego dane (ang. *data review committee*, DRC). Ocenę tę przeprowadzono również w 84. dniu badania oraz w momencie zakończenia leczenia (ang. *end of treatment*, EOT).

W 42. dniu badania w grupie pacjentów z IA (n=24), powodzenie leczenia ISA zaobserwowano u 7 (29%) pacjentów, natomiast w podgrupach pacjentów z niewydolnością nerek (RI; n=20) i bez niewydolności nerek (NRI; n=4) kolejno u 5 (25%) i 2 (50%) pacjentów. Ocena przeprowadzona przez DRC w 84. badania wskazała na powodzenie leczenia u 17 (71%) pacjentów z IA, u 15 (75%) pacjentów z podgrupy RI oraz u 2 (50%) pacjentów z podgrupy NRI. Z kolei w momencie EOT odpowiedź na leczenie uzyskano kolejno u 8 (35%), 6 (30%) i 2 (67%) pacjentów, a do progresji choroby doszło u 11 (48%), 10 (50%) i 1 (33%) pacjenta.

W grupie pacjentów z mukormykozą powodzenie terapii uzyskano u 4 (11%) pacjentów, w tym u 1 (9%) pacjenta z podgrupy opornych na wcześniejsze leczenie i u 3 (14%) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi stanowiły odpowiedzi częściowe. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby: u 16 (43%) pacjentów z mukormykozą ogółem oraz kolejno u 4 (36%), 3 (60%) i 9 (43%) pacjentów w podgrupach: opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii. Do progresji choroby doszło u 1 pacjenta, leczonego ISA w I linii. W 84. dniu powodzenie leczenia zaobserwowano u 7 (19%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 2 (10%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Odpowiedź całkowitą uzyskało ogółem 2 (5%) pacjentów (po 1 chorym z podgrup opornych na wcześniejsze leczenie i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową 5 (14%) pacjentów ogółem (3 pacjentów, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, 1 chory z nietolerancją wcześniejszego leczenia i 1 chory leczony ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 11 (30%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 9 (43%) i 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii). Progresję choroby stwierdzono u 1 pacjenta, z podgrupy chorych opornych na wcześniejszą terapię. Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i 6 (32%) pacjentów leczonych ISA w I linii.

Z tego: odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 5 (14%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) chorych opornych na wcześniejszą terapię i u 3 (16%) pacjentów leczonych w I linii; odpowiedź częściową zaobserwowano u 6 (17%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) pacjentów opornych na wcześniejszą terapię, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 3 (16%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Stabilizację choroby obserwowano natomiast u 10 (29%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 2 (18%), 2 (40%) i 6 (32%) w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych ISA w I linii). Progresa choroby wystąpiła u 14 (40%) pacjentów ogółem, w tym u 5 (45%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 7 (37%) chorych leczonych w I linii.

Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (ang. *invasive fungal disease*, IFD), ocena przeprowadzona zarówno w 42. jak i 84. dniu badania wykazała, że powodzenie terapii uzyskano u 2 (13%) pacjentów, z czego u 1 pacjenta występowało współzakażenie *Aspergillus* – wszystkie odnotowane w 42. dniu odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi, natomiast w 84. dniu odnotowano jedną odpowiedź całkowitą i jedną odpowiedź częściową. Stabilizację choroby w 42. dniu zaobserwowano u 7 (47%) chorych ogółem i u 6 (55%) chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei w 84. dniu kolejno u 6 (40%) i 5 (46%) chorych. Do progresji doszło u 1 (7%) pacjenta ze współzakażeniem *Aspergillus* w 42. dniu, natomiast w 84. dniu nie odnotowano progresji choroby. Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 14 spośród 15 pacjentów z mieszanymi IFD włączonych do badania (1 pacjent ze współzakażeniem *Aspergillus* kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Powodzenie leczenia w postaci odpowiedzi częściowej odnotowano ogółem u 2 (14%) pacjentów, przy czym nie byli to pacjenci zakażeni *Aspergillus*. Stabilizację choroby stwierdzono ogółem u 5 (36%) chorych, w tym u 4 (40%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei do progresji doszło u 7 (50%) pacjentów ogółem, w tym u 6 (60%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*.

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita wyniosła 13% (n = 3) w dniu 42. i 25% (n = 6) w dniu 84. W podgrupie RI śmiertelność całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15% (n = 3) i 25% (n = 5). W grupie pacjentów z mukormykozą do 42. dnia badania odnotowano 14 zgonów (śmiertelność całkowita wyniosła 38%), a do dnia 84. 16 zgonów (43%). W przypadku podgrup chorych opornych na wcześniejsze leczenie i pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia śmiertelność była taka sama w obu analizowanych okresach obserwacji – odnotowano 5 (45%) i 2 (40%) zgony. Z kolei wśród chorych otrzymujących ISA w I. linii do 42. dnia odnotowano 7 zgonów a do dnia 84. 9 (śmiertelność wyniosła kolejno 33% i 43%). Spośród 15 zgonów odnotowanych w badaniu (u jednego dodatkowego pacjenta nieznan status przeżycia), 8 było w ocenie DRC związanych z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej. Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD do 42. dnia badania odnotowano 2 zgony u pacjentów z mieszanymi IFD (śmiertelność całkowita wyniosła 13%), a do dnia 84. 4 (27%). W podgrupie pacjentów z mieszanymi IFD z mukormykozą (n=8) do 42. wystąpiły 2 zgony (25%), a do dnia 84. 3 (38%).

Do AKL wnioskodawcy włączono również 3 badania dotyczące skuteczności praktycznej ISA: Cheng 2019 (badanie retrospektywne do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą), Stull 2019 (badanie retrospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą) oraz Zurl 2020 (badanie prospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą). W żadnym z badań włączonych do analizy nie przeprowadzono porównania z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem.

W badaniu Cheng 2019 ocenie podlegała odpowiedź kliniczna na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG oraz śmiertelność całkowita po 6 i 12 tygodniach leczenia ISA. Ocena przeprowadzona w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28) wskazała, że powodzenie terapii odnotowano u 9 (32%) pacjentów po 6 tygodniach oraz u 13 (46%) pacjentów po 12 tygodniach leczenia ISA. Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), powodzenie terapii odnotowano u 7 (35%) i 8 (40%) pacjentów kolejno po 6 i 12 tyg. leczenia. Również w badaniu Zurl 2020 oceniano odpowiedź kliniczną wg kryteriów EORTC/MSG: odpowiedź całkowitą zaobserwowano po 18 (60%) kursach terapii ISA, odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach, a choroba stabilna utrzymywała się w przypadku 1 (3%) kursu. W 3 przypadkach nie było możliwości przeprowadzenia oceny.

W badaniach Stull 2019 i Zurl 2020 ogółem odnotowano kolejno 6 (27%) i 11 (34%) zgonów. W badaniu Zurl 2020 dodatkowo wskazano, iż zgon u 3 (9%) pacjentów miał potwierdzony związek z chorobą grzybiczą. Z kolei w badaniu Cheng 2019 w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28), w ciągu 6 tygodni leczenia ISA wystąpiło 12 (43%) zgonów, natomiast w ciągu 12 tygodni – 14 (28%). W podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), zarówno w ciągu 6 jak i 12 tygodni odnotowano 11 (55%) zgonów.

W badaniu VITAL raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs), które wystąpiły w okresie od podania pierwszej dawki leku do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki. Ogółem wystąpienie co najmniej jednego TEAE odnotowano u: 24 (100%) pacjentów z IA (nie raportowano wyników dla podgrup RI i NRI); 35 (95%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 10 (91%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 5 (100%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 20 (95%) pacjentów leczonych ISA w I. linii; 15 (100%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 11 (100%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 4 (100%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*. Ciężkie TEAEs raportowano u: 19 (79%) pacjentów z IA; 28 (76%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 8 (73%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 3 (60%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 17 (81%) pacjentów leczonych ISA w I. linii; 12 (80%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 9 (82%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 3 (75%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*. W grupie pacjentów z IA najczęściej występowały: wymioty (n=9; 38%), nudności (n=8; 33%) i ból głowy (n=7; 29%). W grupie pacjentów z mukormykozą (ogółem) najczęściej raportowano: wymioty, (n=12; 32%), nudności, biegunkę i gorączkę (n=10; 27% każde). Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: gorączka, ból głowy, hipalbuminemia i półpasiec – każde wystąpiło u 4 (27%) pacjentów.

W publikacji Cheng 2019 w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące pacjentów, u których przerwano podawanie przypisanego leczenia lub wdrożono inną terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentów leczonych ISA (n=28) zmiana terapii w związku z wystąpieniem AE była konieczna u 1 (4%) pacjenta, jednak autorzy nie wskazali co było przyczyną zmiany terapii.

W badaniu Stull 2019 do zmiany terapii doszło u 1 (3%) pacjenta z grupy ISA (n=31) – dokonano zamiany ISA na WOR z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. Zakończenie leczenia również dotyczyło 1 (3%) pacjenta, jednak autorzy badania nie wskazali dokładnej przyczyny przerwania leczenia. W grupie ISA nie raportowano natomiast przypadków konieczności redukcji dawki z powodu AEs. Należy przy tym wskazać, że w badaniu Stull 2019 oceniano stosowanie leków przeciwgrzybiczych zarówno w leczeniu infekcji (n=81), jak i w ich profilaktyce (n=43), a ww. wyniki dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich pacjentów włączonych do badania (nie wyszczególniono, czy zmiana bądź zakończenie terapii dotyczy leczenia czy profilaktyki).

W badaniu Zurl 2020 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% pacjentów leczonych ISA (n/N = 6/33) – były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksja (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenia (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezje, oraz rumień i podwyższone enzymy wątrobowe (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają przy tym, że chorzy otrzymujący ISA przeciw IFD przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej, w związku z czym jednoznaczne określenie czy raportowane AEs wystąpiły w związku z podaniem ISA było utrudnione. Dodatkowo wskazano, iż wszystkie wymienione skutki AEs zostały w pełni zniwelowane.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również randomizowane badanie III fazy SECURE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ISA i worykonazolu (WOR) wśród pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą) wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby strzępkowe. Istotnym jest jednak, że jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania SECURE były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu (w tym schorzenia sercowo-naczyniowe), natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu do pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane. Wnioskodawca w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej zaznacza co prawda, że *w przypadku inwazyjnej aspergilozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (zastosowanie izawukonazolu w sytuacji braku możliwości podania worykonazolu)*, jednak populacja pacjentów biorących udział w badaniu SECURE nie jest populacją szerszą, lecz populacją całkowicie odmienną aniżeli populacja wnioskowana. Dodatkowo, w badaniu SECURE ISA porównywano z WOR, który nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ISA z wybranym komparatorem, tj. lipidowymi postaciami amfoterycyny B (L-AmB) w przebiegu inwazyjnej aspergilozy, w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), do której włączono badanie SECURE (ISA vs. WOR), badanie GCAS (WOR vs. AmB) i Leenders 1998 (L-AmB vs. AmB). Wykorzystane w NMA badania charakteryzują się istotną heterogenicznością m.in. w zakresie kryteriów włączania i wykluczenia pacjentów do/z badania – jak wskazano powyżej, z badania SECURE wykluczano m.in. pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania WOR, a także pacjentów zakażonych HIV lub ze stwierdzonym AIDS; do badania GCAS włączano pacjentów z obniżoną odpornością, w tym z powodu AIDS; do badania Leenders 1998 włączano pacjentów z ciężką neutropenią. Wnioskodawca wskazuje natomiast, iż *pomimo tych niewielkich różnic w kryteriach*

włączenia, w analizowanych badaniach w większości uwzględniono pacjentów z białaczkami (szpikową lub limfoblastyczną), co zmniejszyło potencjalne różnice wynikające z tych założeń odnośnie ocenianej populacji.

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników badania SECURE oraz wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena *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.*

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję w subpopulacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane porównano z amfoterycyną B (w formie liposomalnej, produkt AmBisome oraz w kompleksach lipidowych, produkt Abelcet). Dla subpopulacji pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, *ocenę ekonomiczną ograniczono do oceny zmiany sposobu finansowania produktu Cresemba z ryczałtowego w ramach JGP na wykazowy (leczenie apteczne/katalog chemioterapii).*

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej: NFZ i pacjenta. Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy dla perspektywy łącznej NFZ, pacjenta i świadczeniodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.3).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto krótkookresowy horyzont czasowy wynoszący:

- dla subpopulacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą – 47,1 dnia;
- dla subpopulacji pacjentów z mukormykozą – 122,7 dnia.

Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych ze względu na horyzont czasowy nie przekraczający jednego roku.

Model

Na potrzeby analizy wnioskodawca przygotował model w postaci skoroszytu programu MS Excel, w którym przedstawiono oszacowania dotyczące kosztów ponoszonych w ramach różnych sposobów rozliczeń.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wskazał, iż *ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (...) w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.* (rozdz. 2.4 AE wnioskodawcy). Z kolei ocena skuteczności klinicznej opiera się na badaniu jednoramiennym VITAL, którego wyniki zaprezentowano w rozdz. 4 AWA.

Dawkowanie i schemat podawania leków

Dawkowanie izawukonazolu jest jednakowe w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozie. Zgodnie z ChPL Cresemba podaje się dawkę nasycającą, a następnie dawkę podtrzymującą. Czas trwania leczenia jest uzależniony od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Lek jest dostępny w dwóch postaciach:

- proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (200 mg):
 - dawka nasycająca: jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań);
 - dawka podtrzymująca: jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej;
- kapsułki twarde (100 mg):
 - dawka nasycająca: dwie kapsułki (łącznie 200 mg izawukonazolu) podawane co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań);
 - dawka podtrzymująca: dwie kapsułki (łącznie 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 4.7):

- koszty wnioskowanej technologii;
- koszty leczenia szpitalnego.

Nie uwzględniono kosztów komparatorów, ze względu na to, że ich koszty są zawarte w wycenie hospitalizacji w ramach JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów).

Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Cresemba będzie refundowany w ramach nowych, odrębnych grup limitowych (zawierających właściwe dla katalogu postacie produktu) – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Koszty produktu leczniczego Cresemba

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Katalog chemioterapii							
Cresemba (izawukonazol) kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps.	bez RSS						
	z RSS*						
Cresemba (izawukonazol) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka 200 mg	bez RSS						
	z RSS**						
Wykaz apteczny							
Cresemba (izawukonazol) kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps.	bez RSS						
	z RSS***						

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; nd – nie dotyczy; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

*
**

Zgodnie z indeksem WHO ATC/DDD zalecana dawka izawukonazolu wynosi 200 mg. Zatem koszt jednego opakowania produktu leczniczego Cresemba kapsułki twarde to koszt 7 dawek (jedna dawka nasycająca lub 7 dni dawki podtrzymującej), a koszt jednej dawki (jednej kapsułki) to [redacted], natomiast koszt jednego opakowania produktu leczniczego Cresemba proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to koszt jednej dawki – [redacted].

Koszty leczenia szpitalnego

Wysokość kosztów hospitalizacji została oszacowana na podstawie ustalonego przez wnioskodawcę średniego czasu trwania leczenia i czasu hospitalizacji (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 4.6.3) oraz danych NFZ dotyczących kosztów leczenia szpitalnego, w ramach którego rozliczone może zostać leczenie grzybicy układuwej (na podstawie: Raport AOTMiT nr WS.422.1.2019, NFZ 55/2021/DSOZ, NFZ 158/2021/DSOZ).

Inwazyjna aspergiloza

Średni czas leczenia i hospitalizacji inwazyjnej aspergilozy dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie danych pochodzących:

- dla izawukonazolu: z badania SECURE dla łącznej populacji czas leczenia wyniósł 47,1 dnia, w tym: 8,1 dnia terapii i.v., 39 dni terapii p.o. oraz 19,7 dnia hospitalizacji;
- dla amfoterycyny B: na podstawie danych z ChPL AmBisome, ChPL Abelcet oraz polskich wytycznych leczenia grzybic u pacjentów hematologicznych czas leczenia ustalono na 21 dni (czas hospitalizacji równoznaczny z czasem terapii i.v.).

Mukormykoza

Średni czas leczenia i hospitalizacji mukormykozy przyjęto na podstawie danych pochodzących z badania VITAL – czas leczenia wyniósł 122,7 dnia, w tym 15,5 dnia terapii i.v., 107,2 dnia terapii p.o. oraz 19,3 dnia hospitalizacji.

Tabela 19. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem grzybic układuwych (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 4.7.2)

Kod i nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja [^]	Liczba dni pobytu finansowana grupą – typ umowy hospitalizacja	Koszt jednostkowy JGP – perspektywa NFZ/wspólna [zł]	Średni koszt hospitalizacji – perspektywa NFZ/wspólna [zł]	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	4 252,00	4 856,50	2 126	236
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	33	8 266,00		4 134	295
S60 Choroby zakaźne niewirusowe	2 362	24	2 362,00		1 182	177
A57 Choroby zapalne układu nerwowego	4 546	40	4 546,00		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	5 841,00	nd	2 126	236

[^] cena 1 punkt = 1 zł

Jak wskazano powyżej, czas hospitalizacji dla izawukonazolu i amfoterycyny B nie przekracza liczby dni pobytu w szpitalu finansowanej w ramach JGP. W analizie wrażliwości w wariantach uwzględniających dłuższy niż

przyjęty za podstawowy okres hospitalizacji, za każdy dodatkowy dzień pobytu naliczono koszt odpowiadający „Wartości punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej dla inwazyjnej aspergilozy (w perspektywie NFZ i wspólnej)

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]			Koszt inkrementalny [zł], Cresemba (A/C) vs	
	Cresemba (A/C)	AmBisome	Abelcet	AmBisome	Abelcet
w perspektywie NFZ					
bez RSS					
z RSS					
w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent)					
bez RSS					
z RSS					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii inwazyjnej aspergilozy preparatami Cresemba u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted].

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej dla mukormykozy (w perspektywie NFZ i wspólnej)

	Koszty terapii jednego pacjenta [zł]		Koszt inkrementalny [zł], Cresemba (A/C) vs Cresemba (JGP)
	Cresemba (A/C)	Cresemba (JGP)	
w perspektywie NFZ			
bez RSS			
z RSS			
w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent)			
bez RSS			
z RSS			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii mukormykozy u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów również z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta oraz świadczeniodawcy, wskazując, że sposób refundacji izawukonazolu istotnie wpłynie na koszty ponoszone przez świadczeniodawców: *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 (rozdz. 4.3 AE wnioskodawcy). Z tej perspektywy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba spowoduje (dla kosztu terapii jednego pacjenta):

- w inwazyjnej aspergilozie:
 - w wariantcie bez RSS:
 - [] kosztów leczenia o [] zł względem terapii produktem AmBisome;
 - [] kosztów leczenia o [] zł względem terapii produktem Abelcet;
 - w wariantcie z RSS:
 - [] kosztów leczenia o [] zł względem terapii produktem AmBisome;
 - [] kosztów leczenia o [] zł względem terapii produktem Abelcet;
- w mukormykozie:
 - w wariantcie bez RSS: [] kosztów leczenia o [] zł względem tej samej terapii rozliczanej w ramach JGP (wzrost kosztów w tym wariantcie wynika z naliczenia marży detalicznej dla leku Cresemba p.o. w wykazie aptecznym);
 - w wariantcie z RSS: [] kosztów leczenia o [] zł względem tej samej terapii rozliczanej w ramach JGP.

Różnice między powyższą perspektywą, a perspektywą płatnika publicznego lub perspektywą wspólną NFZ i pacjenta wynikają z założenia, że obecnie świadczeniodawca ponosi koszty leków rozliczanych w ramach JGP, to znaczy ponosi łączny koszt hospitalizacji i leków, zaś po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba jego koszty ponosiłby w znacznej większości NFZ. Należy jednocześnie podkreślić, że łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy jest niewłaściwe, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie (patrz rozdz. 6.3.1 AWA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Analizę progową przeprowadzono dla ceny wnioskowanej technologii obliczając ceny zbytu netto dostępnych prezentacji produktu leczniczego Cresemba:

- Cresemba 200 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka,
- 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. Biorąc jednak pod uwagę sposób finansowania komparatorów (koszt leku przeciwrzybiczego zawarty w cenie hospitalizacji), nie istnieją niezerowe ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej (NFZ+pacjent).

W związku z brakiem refundowanego komparatora w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ skrajnych wartości (kluczowych) parametrów na wyniki oraz dla inwazyjnej aspergilozy alternatywne scenariusze (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 5.2, 8).

⁴ 166 758 zł/QALY

Dla inwazyjnej aspergilozy przetestowano łącznie 13 scenariuszy, w tym 5, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów oraz 3 alternatywne scenariusze:

- dawkowanie leku AmBisome (min; max);
- średnia masa ciała chorych (min; max);
- czas trwania terapii lekiem Cresemba (min; max);
- czas trwania terapii amfoterycyną B (min; max);
- odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min; max);
- alternatywny czas hospitalizacji;
- uwzględnienie wstaje;
- dodatkowa terapia step-down pozakonazolem u chorych leczonych AmB.

Dla mukormykozy przetestowano łącznie 4 scenariusze, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów:

- łączny czas trwania terapii lekiem Cresemba (min; max);
- odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego (min; max).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż stosowanie leku Cresemba [redacted], w leczeniu inwazyjnej aspergilozy [redacted] (co wynika ze sposobu rozliczania kosztów leczenia) oraz w leczeniu mukormykozy [redacted]. Największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych w obu wskazaniach ma czas trwania leczenia lekiem Cresemba.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) 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 oraz porównanie różnych sposobów finansowania izawukonazolu (wykaz A/C vs JGP). Należy jednak wskazać, że w ramach niniejszej AWA ostatecznie nie przedstawiono porównania z wybranym komparatorem ze względu na odmienną populację w badaniu SECURE oraz różnice metodologiczne badań włączonych do metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym nie jest możliwe porównanie skuteczności wnioskowanej interwencji z komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę NFZ i wspólną. Wnioskodawca przedstawił również perspektywę wspólną NFZ, pacjenta oraz świadczeniodawcy, która została wskazana jako główna.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto horyzont czasowy, odpowiadający szacowanemu okresowi trwania leczenia zakażenia: – 47,1 dnia dla grupy pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane; – 122,7 dnia dla pacjentów z mukormykozą, u których zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane. W przypadku inwazyjnej aspergilozy czas leczenia oszacowano na podstawie danych z badania SECURE, które to zostało wykluczone z przeglądu systematycznego AKL niniejszej AWA ze względu na odmienną populację (patrz rozdz. 4.1.4 AWA). W ramach analizy wrażliwości dodatkowo testowano horyzonty czasowe o 25% krótsze i dłuższe od założonego w ramach analizy podstawowej dla inwazyjnej aspergilozy oraz 84 dni jako minimalny czas trwania terapii i 149 dni jako maksymalny czas trwania terapii dla mukormykozy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 13 scenariuszy dla inwazyjnej aspergilozy oraz 4 scenariusze dla mukormykozy, oceniające wpływ zmiany wybranych parametrów.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- 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.

Dodatkowe ograniczenia:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono, że decyzja refundacyjna dla leku Cresemba będzie wydana jednocześnie dla refundacji aptecznej, jak i refundacji w ramach katalogu chemioterapii (analogicznie do BIA, patrz rozdz. 6 AWA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Ze względu na brak dostatecznej ilości danych dla wnioskowanej populacji (dorosłych pacjentów z: [1] inwazyjną aspergilożą, 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.*

Dodatkowe ograniczenia:

- Czas trwania terapii oszacowano na podstawie danych z badania SECURE włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy. W badaniu tym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu do pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane (patrz rozdz. 4.1.3 AWA), w związku z czym badanie to nie zostało włączone do przeglądu systematycznego niniejszej AWA. Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowany przez wnioskodawcę czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy wiąże się ze znaczną niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistego czasu leczenia w populacji docelowej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na przeprowadzaniu weryfikacji poprawności formuł obliczeniowych, sprawdzeniu poprawności wyników poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania, odnaleziono analizy ekonomiczne dotyczące stosowania izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych grzybic. Spośród odnalezionych publikacji do analizy wnioskodawcy włączono 12 opracowań oraz ocenę agencji CADTH (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.3 i 3.4). Wnioskodawca wskazuje, że w przytoczonych analizach koszt izawukonazolu przewyższa koszty worykonazolu, ale wiąże się z *podwyższeniem oceny jakości życia pacjentów w porównaniu do standardowej terapii*.

Walidacja zewnętrzna

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

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA), porównując stosowanie izawukonazolu ze stosowaniem dwóch postaci amfoterycyny B w populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz przedstawił ocenę zmiany sposobu finansowania produktu leczniczego Cresamba w populacji pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii inwazyjnej aspergilozy preparatami Cresamba u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Analogicznie, koszt terapii mukormykozy

u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Różnice w kosztach wynikają bezpośrednio z obowiązującego sposobu rozliczania leczenia grzybic w ramach JGP.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta oraz świadczeniodawcy, wskazując, że sposób refundacji izawukonazolu istotnie wpłynie na koszty ponoszone przez świadczeniodawców: *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 hematologicznych), 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 (rozdz. 4.3 AE wnioskodawcy). Z tej perspektywy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba spowoduje (dla kosztu terapii jednego pacjenta) w inwazyjnej aspergiliozie: [redacted] kosztów [redacted] analizy, natomiast w mukormykozie: [redacted] kosztów leczenia, zaś [redacted] kosztów leczenia. Różnice między powyższą perspektywą, a perspektywą płatnika publicznego lub perspektywą wspólną NFZ i pacjenta wynikają z założenia, że obecnie świadczeniodawca ponosi koszty leków rozliczanych w ramach JGP, to znaczy ponosi łączny koszt hospitalizacji i leków, zaś po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba jego koszty ponosiłby w znacznej większości NFZ.*

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 13 scenariuszy, w tym 5, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów oraz 3 alternatywne scenariusze dla inwazyjnej aspergiliozy oraz 4 scenariusze, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów dla mukormykozy. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż stosowanie leku Cresemba [redacted] [redacted], w leczeniu inwazyjnej aspergiliozy [redacted] [redacted] (co wynika ze sposobu rozliczania kosztów leczenia) oraz w leczeniu mukormykozy [redacted] [redacted]. Największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych w obu wskazaniach ma czas trwania leczenia lekiem Cresemba.

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest sposób oszacowania czasu trwania terapii. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania SECURE włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy, jednakże w badaniu tym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, a więc de facto wykluczano wnioskowaną populację docelową, w związku z czym badanie to nie zostało włączone do przeglądu systematycznego niniejszej AWA. Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowany przez wnioskodawcę czas trwania leczenia inwazyjnej aspergiliozy wiąże się ze znaczną niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistego czasu leczenia w populacji docelowej. Dodatkowo, analogicznie do BIA, przeprowadzono analizę z perspektywy wspólnej płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy, należy jednak podkreślić, że łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy jest niewłaściwe, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelu wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była *prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), świadczeniobiorców i świadczeniodawców w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji 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.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z trzech perspektyw: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej dla płatnika publicznego i pacjenta oraz wspólnej dla płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres 01.07.2022 – 30.06.2024).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz dorośli pacjenci z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Cresemba w rozważanej populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Cresemba w rozważanej populacji docelowej w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (wykaz A) oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii (wykaz C).

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. ceny leku Cresemba, kosztów komparatorów, udziałów w rynku, dawkowania, masy ciała pacjentów, czasu trwania terapii. Przetestowano łącznie 21 alternatywnych scenariuszy oraz scenariusze minimalny i maksymalny uwzględniające minimalne i maksymalne oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 7 AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. dorośli pacjenci z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz dorośli pacjenci z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, określono na podstawie wskaźników epidemiologicznych oraz dostępnej literatury. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 7)

		I rok refundacji	II rok refundacji	Źródło
Aspergiloza				
A.	Ludność w Polsce ≥18 lat	31 278 593	31 307 869	regresja liniowa na podstawie danych GUS o ludności w Polsce z lat 2010-2019
B.	Liczba chorych na inwazyjną aspergilozę	574	575	oszacowanie wnioskodawcy dot. zapadalności na podstawie Bitar 2014 (0,0018%)
C.	Liczebność chorych z IA, u których występują przeciwwskazania/nietolerancja leczenia worykonazolem	77	77	Herbrecht 2002 (13,40%)
D.	Liczba chorych z trudna do leczenia IA	121	121	<i>Styczyński 2018</i> (21,0% spośród chorych na inwazyjną aspergilozę)
E.	Liczebność subpopulacji chorych na trudną w leczeniu IA, u których występuje podejrzenie współwystępowania mukormykozy	104	105	Herbrecht 2002 (86,6%)
F.	Liczebność subpopulacji chorych na trudną w leczeniu IA, u których występuje podejrzenie współwystępowania mukormykozy	181	182	C+E
Mukormykoza				
G.	Ludność w Polsce ≥18 lat	31 278 593	31 307 869	regresja liniowa na podstawie danych GUS o ludności w Polsce z lat 2010-2019
H.	Liczba chorych na mukormykozę	34	34	oszacowanie własne zapadalności na podstawie <i>Bitar 2014</i> (0,0001%)
I.	Liczebność subpopulacji na mukormykozę oporną na leczenie za pomocą amfoterycyny B	10	10	Larkin 2003 (28,13%)
Łącznie				
J.	Łączna liczebność populacji docelowej	191	191	F+I

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono (analogicznie do analizy ekonomicznej – patrz rozdz. 5.1.2. AWA) następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji;
- koszty leczenia szpitalnego.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył, że *po zmianie sposobu finansowania izawukonazolu będzie on przejmować udziały rynkowe dotychczas (tj. w scenariuszu istniejącym) przypadające izawukonazolowi stosowanemu w ramach JGP oraz lekom zawierającym amfoterycynę B*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Udziały leku Cresemba w scenariuszu nowym (na podst. BIA wnioskodawcy, rozdz. 8.2, str. 31)

Subpopulacja	Strategia leczenia	Sposób refundacji	Liczba leczonych: Rok 1.	Liczba leczonych: Rok 2.
Subpopulacja 1: chorzy na inwazyjną aspergilozę, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane	Cresemba	JGP	0%	0%
	Cresemba	Wykaz A i C	100%	100%
	Amfoterycyna B	JGP	0%	0%
Subpopulacja 2: chorzy na mukormykozę, u których zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane	Cresemba	JGP	0%	0%
	Cresemba	Wykaz A i C	100%	100%

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	191	191
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	8*	8*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	191 (min.: 149; maks.: 246)	191 (min.: 149; maks.: 246)

*W BIA wnioskodawcy (rozdz. 9) podano informację, iż zgodnie z wiedzą posiadaną przez Wnioskodawcę, dotychczas produkt leczniczy Cresemba otrzymało 8 chorych (stan na listopad 2020 r.).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o kolejno [redacted] [redacted] w wariantcie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent są zbliżone.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
bez RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	█	█	█	█
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████

Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet również z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy (wariant wskazany jako podstawowy), gdyż jak wskazano w BIA wnioskodawcy (rozdz. 16) *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* (patrz rozdz. 6.3.1 AWA). Z tej perspektywy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol), spowoduje spadek wydatków o ok. ██████████ w I. i II. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz o ok. ██████████ w I. i II. roku refundacji w wariancie z RSS. Zmiana wnioskowania względem analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, tj. wykazanie oszczędności, wynika z założenia, że w scenariuszu aktualnym świadczeniodawca ponosi koszty leków amfoterycyny B oraz izawukonazolu (dodatkowo z kosztami hospitalizacji), natomiast w scenariuszu nowym koszty te ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (NFZ), podczas gdy po stronie świadczeniodawcy pozostają wyłącznie koszty hospitalizacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej określono na podstawie wskaźników epidemiologicznych oraz dostępnej literatury. W danych NFZ (patrz rozdz. 3.3) otrzymano informacje na temat liczebności populacji z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą. Biorąc pod uwagę wskazane w odnalezionych przez wnioskodawcę publikacjach odsetki pacjentów (patrz rozdz. 6.1.2 AWA), u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane (w przypadku aspergilozy) albo u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane (w przypadku mukormykozy), oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji wydają się być zgodne z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 23 alternatywne scenariusze, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W analizie dokonano oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania izawukonazolu w rozważanym wskazaniu, opierając się na danych epidemiologicznych z badań klinicznych. W wyniku przeprowadzonego oszacowania ustalono, że w wariacie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej wynosi 191 pacjentów rocznie w okresie od 01.07.2022 roku do 30.06.2024 roku. Potencjalnym ograniczeniem analizy jest brak polskich danych epidemiologicznych, a ponieważ liczebność populacji docelowej jest jednym z kluczowych parametrów analizy wpływu na budżet, alternatywne wartości wskaźników zachorowalności testowano w ramach analizy wrażliwości
- Główną perspektywę w analizie stanowi perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), świadczeniobiorców i świadczeniodawcy. 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 przeciwrzybiczego w ramach wykazu leków refundowanych.

Komentarz analityka Agencji

Wnioskowanie o niewystarczającej wycenie grup JGP, prowadzącej do zwiększenia zadłużenia szpitali w związku z zakupem amfoterycyny B (i izawukonazolu), przy braku rzeczywistych danych kosztowych pochodzących od świadczeniodawców stosujących ww. leki jest bezzasadne. Wnioskodawca w oszacowaniach wykorzystuje przykładowe grupy JGP (D18, S56, S60, A57), jednak bez potwierdzenia czy w trakcie hospitalizacji rozliczonych tymi grupami ww. leki są podawane pacjentom, a tym samym – czy wartość ww. grup jest niewystarczająca do pokrycia poniesionych kosztów. Istotnym jest, że w przypadku gdy koszt hospitalizacji ponoszony przez świadczeniodawcę istotnie przekracza wartość JGP, na co zwraca uwagę wnioskodawca, zgodnie z § 25. Zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, świadczeniodawca ma możliwość wnioskowania do płatnika o indywidualne rozliczenie udzielonego świadczenia z zastosowaniem produktu rozliczeniowego: 5.52.01.0001363 – Rozliczenie za zgodą płatnika. Nieprawidłowe jest również łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 23 alternatywne scenariusze, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz.13.2 i 13.3), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- cena leku Cresemba ($\pm 3\%$);
- koszt terapii amfoterycyną B (w wariantcie podstawowym przyjęto średnią ważoną cenę preparatów AmBisome i Abelcet, natomiast w analizie wrażliwości testowano przyjęcie cen za poszczególne preparaty);
- udziały terapii w scenariuszu istniejącym (w wariantcie podstawowym przyjęto 100%, natomiast w analizie wrażliwości 50% udziałów w rynku);
- udziały w scenariuszu nowym (j.w.);
- dawkowanie AmBisome;
- masa ciała chorych;
- łączny czas trwania terapii;
- czas hospitalizacji;
- odsetek pacjentów rozpoczynających od leczenia doustnego;
- *wastage*;
- dodatkowa terapia *step-down* pozakonazolem u chorych leczonych amfoterycyną B.

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie maksymalnego czasu leczenia izawukonazolem: ok. +14% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS, natomiast największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie alternatywnego udziału terapii w scenariuszu nowym: ok. -45% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (NFZ+pacjent).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości, w którym założono, że pozytywna decyzja refundacyjna będzie odnosiła się wyłącznie do jednego ze sposobów finansowania wnioskowanej technologii lekowej: w aptece na receptę albo w ramach katalogu chemioterapii. Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba finansowanego wyłącznie w ramach refundacji aptecznej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent są zbliżone. Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba finansowanego wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] rocznie w wariantcie z RSS. Również w tym przypadku wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent są zbliżone.

W wariantcie minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne wartości oszacowań liczebności populacji docelowej, przyjmując alternatywne wartości wskaźników zapadalności oszacowane na podstawie publikacji Bitar 2014 (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 18.5)

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego niższe niż w analizie podstawowej o ok. 23% każdego roku, w wariantcie maksymalnym natomiast – wyższe o ok. 29% w każdym roku w warianttach z/bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) są zbliżone. Szczegółowe wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantcie minimalnym i maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, iż wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [] [] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o kolejno [] [] w wariantcie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent są zbliżone.

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie maksymalnego czasu leczenia izawukonazolem: ok. +14% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS, natomiast największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie alternatywnego udziału terapii w scenariuszu nowym: ok. -45% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (NFZ+pacjent). Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W wariantcie minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne wartości oszacowań liczebności populacji docelowej – wyniki analizy w wariantcie minimalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego niższe niż w analizie podstawowej o ok. 23% każdego roku, w wariantcie maksymalnym natomiast wyższe o ok. 29% w każdym roku w wariantach z/bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) są zbliżone.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy, gdyż jak wskazano w BIA wnioskodawcy (rozdz. 16) *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*. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie o niewystarczającej wycenie grup JGP, prowadzącej do zwiększenia zadłużenia szpitali w związku z zakupem amfoterycyny B (i izawukonazolu), przy braku rzeczywistych danych kosztowych pochodzących od świadczeniodawców stosujących ww. leki jest bezzasadne. Wnioskodawca w oszacowaniach wykorzystuje przykładowe grupy JGP (D18, S56, S60, A57), jednak bez potwierdzenia czy w trakcie hospitalizacji rozliczonych tymi grupami ww. leki są podawane pacjentom, a tym samym – czy wartość ww. grup jest niewystarczająca do pokrycia poniesionych kosztów. Istotnym jest, że w przypadku gdy koszt hospitalizacji ponoszony przez świadczeniodawcę istotnie przekracza wartość JGP, na co zwraca uwagę wnioskodawca, zgodnie z § 25. Zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, świadczeniodawca ma możliwość wnioskowania do płatnika o indywidualne rozliczenie udzielonego świadczenia z zastosowaniem produktu rozliczeniowego: 5.52.01.0001363 – *Rozliczenie za zgodą płatnika*. Nieprawidłowe jest również łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji

Świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie. Biorąc pod uwagę powyższe, wariant analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej płatnika publicznego, pacjenta oraz świadczeniobiorcy przedstawiony przez wnioskodawcę należałoby uznać za wariant dodatkowy, nie zaś podstawowy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przyjęcie powyższego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków z budżetu w wysokości [redacted] rocznie, co pokryje również wydatki oszacowane w wariantcie maksymalnym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) we wskazaniu inwazyjna aspergiloza oraz mukormykoza przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.03.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Cresemba, isavuconazole. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje pozytywne warunkowo, w których wskazywano na konieczność redukcji/modyfikacji ceny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cresemba

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	inwazyjna aspergiloza mukormykoza	Rekomendacja pozytywna – warunek: redukcja ceny Wyniki badania SECURE wskazują, że ISA był nie gorszy od WOR w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny do 42. dnia badania wśród pacjentów z inwazyjną aspergilozą, a obie metody leczenia cechowały się zbliżonym odsetkiem pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wraz z zakończeniem leczenia. Również odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i poważne zdarzenia niepożądane były zbliżone w obu badanych grupach. Przy zaproponowanej cenie ISA nie osiąga opłacalności kosztowej – wymagana jest redukcja ceny o co najmniej 20%, by można było uznać ISA za technologię opłacalną przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 000 USD/QALY
ZN 2018 (Holandia)	inwazyjna aspergiloza mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B	Rekomendacja pozytywna na podstawie dostępnych danych klinicznych uznano, że wartość terapeutyczna izawukonazolu w przebiegu inwazyjnej aspergilozy jest taka sama jak worykonazolu, a w przebiegu mukormykozy u pacjentów, u których stosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane – jak posakonazolu.
HAS 2016 (Francja)	inwazyjna aspergiloza mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B	Rekomendacja pozytywna Biorąc pod uwagę częstość występowania inwazyjnej aspergilozy we Francji, ciężkość choroby oraz wyniki badania SECURE porównującego ISA z WOR uznaje się, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Cresemba w leczeniu inwazyjnej aspergilozy są znaczne. Mimo ograniczonych danych dotyczących stosowania ISA w przebiegu mukormykozy, uwzględniając ciężkość choroby oraz wskaźniki epidemiologiczne uznaje się, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Cresemba w jej leczeniu u pacjentów, u których stosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane są znaczne.
G-BA 2016 (Niemcy)	inwazyjna aspergiloza mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B	Rekomendacja pozytywna Lek oceniany w procedurze leków sierocych. Ocena dodatkowych korzyści wynikających z terapii izawukonazolem określona jako niewymierna.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>SMC 2016 (Szkocja)</p>	<p>inwazyjna aspergiloza mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Lek oceniany w procedurze leków sierocych. Wyniki badania SECURE wskazują, że ISA był nie gorszy od WOR w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny do 42. dnia badania wśród pacjentów z aspergilozą, a obie metody leczenia cechowały się zbliżonym odsetkiem pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wraz z zakończeniem leczenia. W badaniu VITAL wykazano, że izawukonazol wpływa na śmiertelność całkowitą i ogólną odpowiedź na leczenie. Uznano, że efekt leczenia jest porównywalny do tego obserwowanego w innych badaniach dla polienowych leków przeciwgrzybiczych</p>
<p>AWMSG 2016 (Walia)</p>	<p>inwazyjna aspergiloza mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie amfoterycyny B</p>	<p>Rekomendacja pozytywna – warunek: modyfikacja ceny Lek oceniany w procedurze leków sierocych. Rekomenduje się izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u dorosłych oraz w terapii mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B jest niewłaściwe. Rekomendacja z zastrzeżeniem konieczności modyfikacji ceny leczenia. Decyzją komitetu uznano, że izawukonazol spełnia kryteria leku sierociego</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cresemba w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.01.2022 r., znaki: PLR.4500.3355.2021.6.JDZ, PLR.4500.3356.2021.6.JDZ, PLR.4500.3357.2021.6.JDZ (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321;
- Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352;

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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.02.2022 r., znak OT.4232.1.2022.ZS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.02.2022 r..

Problem zdrowotny

Zakażenia grzybicze dzieli się na powierzchowne (skóra i błony śluzowe) oraz głębokie (narządowe, układowe). Grybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Inwazyjna choroba grzybicza (ang. invasive fungal disease – IFD) jest zakażeniem narządowym o etiologii grzybiczej rozwijającym się zazwyczaj u pacjentów w stanie immunosupresji. Najczęstszymi postaciami mikrobiologicznymi powodującymi IFD są kandydozy/kandydemie, **aspergilozy** oraz inne zakażenia grzybami pleśniowymi (ang. *non-Aspergillus mycelial fungi* – NAMF), w tym **mukormykozy**, fusariozy i scedosporiozy.

Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%). Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida*, która stanowi element normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10/1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego z powodu *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi). Szacuje się, że za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych odpowiada *Aspergillus*. Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*. U około 50% pacjentów stwierdza się rozsiew grzyba do innych narządów: mózgu, wątroby, nerek, układu pokarmowego. Aspergilozę mózgu spotyka się u 10-15% chorych z inwazyjną aspergilozą płuc. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%.

Do wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi grzybicy jest neutropenia, zwłaszcza głęboka ($< 0,2 \times G/l$) i długotrwała (> 9 dni) oraz limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+. Zaburzenia te mogą być wynikiem m.in. procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji i predysponują pacjenta do zakażenia drożdżakami oraz grzybami pleśniowymi. Ryzyko zakażenia zwiększa również przebyta splenektomia. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry stanowią ryzyko zakażenia głównie drożdżakami, przebyte infekcje układu oddechowego zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy. Zakażeniom grzybiczym towarzyszą również uszkodzenia i zaburzenia funkcji narządów w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek i wątroby, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Istotnym czynnikiem jest długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby.

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* (kropidlak), należące do grzybów pleśniowych, są drugą pod względem częstości grupą patogenów wywołujących grzybicę narządowe. Zakażenia kropidlakowe wywołuje najczęściej *A. fumigatus* (w 80-90%), a następnie *A. flavus*, *A. niger* i inne. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza. Grzybicę układową wywołwaną przez *Aspergillus* rozwijają się niemal zawsze u osób z upośledzoną odpornością. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest długotrwała i głęboka neutropenia, najczęściej w wyniku stosowania cytostatyków i przewlekłego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Grupą najbardziej podatną na zakażenie są pacjenci po przeszczepieniu szpiku i narządów litych, chorzy leczeni z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza z powodu ostrych białaczek i chorzy z AIDS. Dodatkowymi czynnikami ryzyka aspergilozy inwazyjnej są antybiotykoterapia, duże stężenie zarodników w środowisku oraz współistnienie przewlekłych chorób płuc.

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. W każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań lekowności oraz monitorowania skuteczności leczenia. Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia grzybiczego należy gorączka. Podejrzanie grzybiczy powinno nasuwać utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorych z neutropenią, długotrwałe leczone antybiotykami. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne.

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest inwazyjna aspergiloza płucna i aspergiloza uogólniona, rzadziej występuje zapalenie zatok, zajęcie mózgu. Jeszcze inną postacią kliniczną jest grzybniak kropidlakowy, zwykle rozwijający się u chorych po przebytej gruźlicy lub pylicy płuc, sarkoidozie lub jako zejście aspergilozy płucnej.

W około 5% przypadków grzybiczy układowej dochodzi do rozwoju zmian skórnych. Do pierwotnej aspergilozy skórnej dochodzi rzadko. W przypadkach aspergilozy płucnej wczesnymi objawami są gorączka, suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwiopłucie.

Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%. Układowe zakażenia kropidlakowe są obciążone bardzo wysoką śmiertelnością (50-80%), będąc jedną z głównych przyczyn zgonu z przyczyn infekcyjnych u chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku.

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy za komparator dla izawukonazolu uznano lipidowe postacie amfoterycyny B, natomiast w leczeniu mukormykozy za komparator przyjęto izawukonazol stosowany w leczeniu szpitalnym i finansowany w ramach grup JGP – wybór komparatora uznano za prawidłowy.

W piśmie AOTMiT z dn. 1.02.2022 r. (znak: OT.4232.1.2022.ZS.2) wskazano, że w analizach wnioskodawcy jako komparator należy dodatkowo uwzględnić pozakonazol i itraconazol (patrz rozdz. 12 AWA). W odpowiedzi (pismo z dn. 21.02.2022 r., znak: 1918/21/02/2022/PPM/H&V) wnioskodawca wskazał, iż itraconazol nie stanowi właściwego komparatora w przebiegu mukormykozy, bowiem zgodnie z ChPL nie hamuje on wzrostu grzybów z rzędu Mucorales oraz że dostępna w Polsce postać doustna nie jest zalecana przez wytyczne w przebiegu inwazyjnej aspergilozy ze względu na niską biodostępność. Z kolei pozakonazol refundowany jest obecnie we wskazaniach obejmujących wyłącznie profilaktykę zakażeń grzybiczych.

Argumentacja przedstawiona przez wnioskodawcę jest wystarczająca do wykluczenia z grona potencjalnych komparatorów zarówno itraconazolu, jak i pozakonazolu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne III fazy VITAL, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA), do którego kwalifikowano pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (ang. *invasive fungal disease*, IFD), taką jak prawdopodobna lub możliwa inwazyjna aspergiloza (n=24) oraz prawdopodobna lub potwierdzona mukormykoza (n=37). Pacjenci otrzymywali izawukonazol (ISA) w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła odpowiedź na leczenie w 42. dniu badania w ocenie niezależnego od sponsora badania komitetu weryfikującego dane (ang. *data review committee*, DRC). Ocenę tę przeprowadzono również w 84. dniu badania oraz w momencie zakończenia leczenia (ang. *end of treatment*, EOT).

W 42. dniu badania w grupie pacjentów z IA (n=24), powodzenie leczenia ISA zaobserwowano u 7 (29%) pacjentów, natomiast w podgrupach pacjentów z niewydolnością nerek (RI; n=20) i bez niewydolności nerek (NRI; n=4) kolejno u 5 (25%) i 2 (50%) pacjentów. Ocena przeprowadzona przez DRC w 84. badania wskazała na powodzenie leczenia u 17 (71%) pacjentów z IA, u 15 (75%) pacjentów z podgrupy RI oraz u 2 (50%) pacjentów z podgrupy NRI. Z kolei w momencie EOT odpowiedź na leczenie uzyskano kolejno u 8 (35%), 6 (30%) i 2 (67%) pacjentów, a do progresji choroby doszło u 11 (48%), 10 (50%) i 1 (33%) pacjenta.

W grupie pacjentów z mukormykozą powodzenie terapii uzyskano u 4 (11%) pacjentów, w tym u 1 (9%) pacjenta z podgrupy opornych na wcześniejsze leczenie i u 3 (14%) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi stanowiły odpowiedzi częściowe. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby: u 16 (43%) pacjentów z mukormykozą ogółem oraz kolejno u 4 (36%), 3 (60%) i 9 (43%) pacjentów w podgrupach: opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii. Do progresji choroby doszło u 1 pacjenta, leczonego ISA w I linii. W 84. dniu powodzenie leczenia zaobserwowano u 7 (19%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 2 (10%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Odpowiedź całkowitą uzyskało ogółem 2 (5%) pacjentów (po 1 chorym z podgrup opornych na wcześniejsze leczenie i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową 5 (14%) pacjentów ogółem (3 pacjentów, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, 1 chory z nietolerancją wcześniejszego leczenia i 1 chory leczony ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 11 (30%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 9 (43%) i 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii). Progresję choroby stwierdzono u 1 pacjenta, z podgrupy chorych opornych na wcześniejszą terapię. Ocena odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów ogółem w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i 6 (32%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Z tego: odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 5 (14%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) chorych opornych na wcześniejszą terapię i u 3 (16%) pacjentów leczonych w I linii; odpowiedź częściową zaobserwowano u 6 (17%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 2 (18%) pacjentów opornych na wcześniejszą terapię, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 3 (16%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Stabilizację choroby obserwowano natomiast u 10 (29%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 2 (18%), 2 (40%) i 6 (32%) w podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych ISA w I linii). Progresja choroby wystąpiła u 14 (40%) pacjentów ogółem, w tym u 5 (45%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 7 (37%) chorych leczonych w I linii.

Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (ang. *invasive fungal disease*, IFD), ocena przeprowadzona zarówno w 42. jak i 84. dniu badania wykazała, że powodzenie terapii uzyskano u 2 (13%) pacjentów, z czego u 1 pacjenta występowało współzakażenie *Aspergillus* – wszystkie odnotowane w 42. dniu odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi, natomiast w 84. dniu odnotowano jedną odpowiedź całkowitą i jedną odpowiedź częściową. Stabilizację choroby w 42. dniu zaobserwowano u 7 (47%) chorych ogółem i u 6 (55%) chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei w 84. dniu kolejno u 6 (40%) i 5 (46%) chorych. Do progresji doszło u 1 (7%) pacjenta ze współzakażeniem *Aspergillus* w 42. dniu, natomiast w 84. dniu nie odnotowano progresji choroby. Ocena odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 14 spośród 15 pacjentów z mieszanymi IFD włączonych do badania (1 pacjent ze współzakażeniem *Aspergillus* kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Powodzenie leczenia w postaci odpowiedzi częściowej odnotowano ogółem u 2 (14%) pacjentów, przy czym nie byli to pacjenci zakażeni *Aspergillus*. Stabilizację choroby stwierdzono ogółem u 5 (36%) chorych, w tym u 4 (40%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*, z kolei do progresji doszło u 7 (50%) pacjentów ogółem, w tym u 6 (60%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*.

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu *VITAL* śmiertelność całkowita wyniosła 13% (n = 3) w dniu 42. i 25% (n = 6) w dniu 84. W podgrupie RI śmiertelność całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15% (n = 3) i 25% (n = 5). W grupie pacjentów z mukormykozą do 42. dnia badania odnotowano 14 zgonów (śmiertelność całkowita wyniosła 38%), a do dnia 84. 16 zgonów (43%). W przypadku podgrup chorych opornych na wcześniejsze leczenie i pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia śmiertelność była taka sama w obu analizowanych okresach obserwacji – odnotowano 5 (45%) i 2 (40%) zgony. Z kolei wśród chorych otrzymujących ISA w I. linii do 42. dnia odnotowano 7 zgonów a do dnia 84. 9 (śmiertelność wyniosła kolejno 33% i 43%). Spośród 15 zgonów odnotowanych w badaniu (u jednego dodatkowego pacjenta nieznan status przeżycia), 8 było w ocenie DRC związanych z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej. Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD do 42. dnia badania odnotowano 2 zgony u pacjentów z mieszanymi IFD (śmiertelność całkowita wyniosła 13%), a do dnia 84. 4 (27%). W podgrupie pacjentów z mieszanymi IFD z mukormykozą (n=8) do 42. wystąpiły 2 zgony (25%), a do dnia 84. 3 (38%).

Do AKL wnioskodawcy włączono również 3 badania dotyczące skuteczności praktycznej ISA: Cheng 2019 (badanie retrospektywne do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą), Stull 2019 (badanie retrospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilożą lub mukormykozą) oraz Zurl 2020 (badanie prospektywne, do którego włączano pacjentów z inwazyjną aspergilożą lub mukormykozą). W żadnym z badań włączonych do analizy nie przeprowadzono porównania z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem.

W badaniu Cheng 2019 ocenie podlegała odpowiedź kliniczna na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG oraz śmiertelność całkowita po 6 i 12 tygodniach leczenia ISA. Ocena przeprowadzona w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28) wskazała, że powodzenie terapii odnotowano u 9 (32%) pacjentów po 6 tygodniach oraz u 13 (46%) pacjentów po 12 tygodniach leczenia ISA. Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), powodzenie terapii odnotowano u 7 (35%) i 8 (40%) pacjentów kolejno po 6 i 12 tyg. leczenia. Również w badaniu Zurl 2020 oceniano odpowiedź kliniczną wg kryteriów EORTC/MSG: odpowiedź całkowitą zaobserwowano po 18 (60%) kursach terapii ISA, odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach, a choroba stabilna utrzymywała się w przypadku 1 (3%) kursu. W 3 przypadkach nie było możliwości przeprowadzenia oceny.

W badaniach Stull 2019 i Zurl 2020 ogółem odnotowano kolejno 6 (27%) i 11 (34%) zgonów. W badaniu Zurl 2020 dodatkowo wskazano, iż zgon u 3 (9%) pacjentów miał potwierdzony związek z chorobą grzybiczą. Z kolei w badaniu Cheng 2019 w grupie pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (n=28), w ciągu 6 tygodni leczenia ISA wystąpiło 12 (43%) zgonów, natomiast w ciągu 12 tygodni – 14 (28%). W podgrupie pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie (n=20), zarówno w ciągu 6 jak i 12 tygodni odnotowano 11 (55%) zgonów.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również randomizowane badanie III fazy SECURE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ISA i worykonazolu (WOR) wśród pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą) wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby strzępkowe. Istotnym jest jednak, że jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania SECURE były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu (w tym schorzenia sercowo-naczyniowe), natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu do pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane. Wnioskodawca w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej zaznacza co prawda, że *w przypadku inwazyjnej aspergilozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (zastosowanie izawukonazolu w sytuacji braku możliwości podania worykonazolu)*, jednak populacja pacjentów biorących udział w badaniu SECURE nie jest populacją szerszą, lecz populacją całkowicie odmienną aniżeli populacja wnioskowana. Dodatkowo, w badaniu SECURE ISA porównywano z WOR, który nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ISA z wybranym komparatorem, tj. lipidowymi postaciami amfoterycyny B (L-AmB) w przebiegu inwazyjnej aspergilozy, w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), do której włączono badanie SECURE (ISA vs. WOR), badanie GCAS (WOR vs. AmB) i Leenders 1998 (L-AmB vs. AmB). Wykorzystane w NMA badania charakteryzują się istotną heterogenicznością m.in. w zakresie kryteriów włączania i wykluczenia pacjentów do/z badania – jak wskazano powyżej, z badania SECURE wykluczano m.in. pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania WOR, a także pacjentów zakażonych HIV lub ze stwierdzonym AIDS; do badania GCAS włączano pacjentów z obniżoną odpornością, w tym z powodu AIDS; do badania Leenders 1998 włączano pacjentów z ciężką neutropenią. Wnioskodawca wskazuje natomiast, iż *pomimo tych niewielkich różnic w kryteriach włączenia, w analizowanych badaniach w większości uwzględniono pacjentów z białaczkami (szpikową lub limfoblastyczną), co zmniejszyło potencjalne różnice wynikające z tych założeń odnośnie ocenianej populacji*.

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników badania SECURE oraz wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu VITAL raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs), które wystąpiły w okresie od podania pierwszej dawki leku do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki. Ogółem wystąpienie co najmniej jednego TEAE odnotowano u: 24 (100%) pacjentów z IA (nie raportowano wyników dla podgrup RI i NRI); 35 (95%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 10 (91%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 5 (100%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 20 (95%) pacjentów leczonych ISA w I. linii; 15 (100%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 11 (100%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 4 (100%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*. Ciężkie TEAEs raportowano u: 19 (79%) pacjentów z IA; 28 (76%) pacjentów z mukormykozą, w tym u 8 (73%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, u 3 (60%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 17 (81%) pacjentów

leczonych ISA w I. linii; 12 (80%) pacjentów z mieszanymi IFD, w tym u 9 (82%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus* i u 3 (75%) pacjentów niezakażonych *Aspergillus*. W grupie pacjentów z IA najczęściej występowały: wymioty (n=9; 38%), nudności (n=8; 33%) i ból głowy (n=7; 29%). W grupie pacjentów z mukormykozą (ogółem) najczęściej raportowano: wymioty (n=12; 32%), nudności, biegunkę i gorączkę (n=10; 27% każde). Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: gorączka, ból głowy, hipalbuminemia i półpasiec – każde wystąpiło u 4 (27%) pacjentów.

W publikacji Cheng 2019 w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące pacjentów, u których przerwano podawanie przypisanego leczenia lub wdrożono inną terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentów leczonych ISA (n=28) zmiana terapii w związku z wystąpieniem AE była konieczna u 1 (4%) pacjenta, jednak autorzy nie wskazali co było przyczyną zmiany terapii.

W badaniu Stull 2019 do zmiany terapii doszło u 1 (3%) pacjenta z grupy ISA (n=31) – dokonano zamiany ISA na WOR z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. Zakończenie leczenia również dotyczyło 1 (3%) pacjenta, jednak autorzy badania nie wskazali dokładnej przyczyny przerwania leczenia. W grupie ISA nie raportowano natomiast przypadków konieczności redukcji dawki z powodu AEs. Należy przy tym wskazać, że w badaniu Stull 2019 oceniano stosowanie leków przeciwgrzybiczych zarówno w leczeniu infekcji (n=81), jak i w ich profilaktyce (n=43), a ww. wyniki dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się do wszystkich pacjentów włączonych do badania (nie wyszczególniono, czy zmiana bądź zakończenie terapii dotyczy leczenia czy profilaktyki).

W badaniu Zurl 2020 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% pacjentów leczonych ISA (n/N = 6/33) – były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksja (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenia (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezje, oraz rumień i podwyższone enzymy wątrobowe (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają przy tym, że chorzy otrzymujący ISA przeciw IFD przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej, w związku z czym jednoznaczne określenie czy raportowane AEs wystąpiły w związku z podaniem ISA było utrudnione. Dodatkowo wskazano, iż wszystkie wymienione skutki AEs zostały w pełni zniwelowane.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA), porównując stosowanie izawukonazolu ze stosowaniem dwóch postaci amfoterycyny B w populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz przedstawił ocenę zmiany sposobu finansowania produktu leczniczego Cresamba w populacji pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty terapii inwazyjnej aspergilozy preparatami Cresamba u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Analogicznie, koszt terapii mukormykozy u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted] i [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] i [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted] i [redacted]. Różnice w kosztach wynikają bezpośrednio z obowiązującego sposobu rozliczania leczenia grzybic w ramach JGP.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta oraz świadczeniodawcy, wskazując, że sposób refundacji izawukonazolu istotnie wpłynie na koszty ponoszone przez świadczeniodawców: *aktualnie zarówno lek Cresamba 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 hematologicznych), 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 (rozd. 4.3 AE wnioskodawcy). Z tej perspektywy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresamba spowoduje (dla kosztu terapii jednego pacjenta) w inwazyjnej aspergilozie: [redacted] kosztów [redacted] analizy, natomiast w mukormykozie: [redacted] kosztów leczenia, zaś [redacted] kosztów leczenia. Różnice między powyższą*

perspektywą, a perspektywą płatnika publicznego lub perspektywą wspólną NFZ i pacjenta wynikają z założenia, że obecnie świadczeniodawca ponosi koszty leków rozliczanych w ramach JGP, to znaczy ponosi łączny koszt hospitalizacji i leków, zaś po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba jego koszty ponosiłby w znacznej większości NFZ.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 13 scenariuszy, w tym 5, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów oraz 3 alternatywne scenariusze dla inwazyjnej aspergilozy oraz 4 scenariusze, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne parametrów dla mukormykozy. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż stosowanie leku Cresemba [redacted], w leczeniu inwazyjnej aspergilozy [redacted] (co wynika ze sposobu rozliczania kosztów leczenia) oraz w leczeniu mukormykozy [redacted]. Największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych w obu wskazaniach ma czas trwania leczenia lekiem Cresemba.

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest sposób oszacowania czasu trwania terapii. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania SECURE włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy, jednakże w badaniu tym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów były przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, a więc de facto wykluczano wnioskowaną populację docelową, w związku z czym badanie to nie zostało włączone do przeglądu systematycznego niniejszej AWA. Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowany przez wnioskodawcę czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy wiąże się ze znaczną niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistego czasu leczenia w populacji docelowej. Dodatkowo, analogicznie do BIA, przeprowadzono analizę z perspektywy wspólnej płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy, należy jednak podkreślić, że łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy jest niewłaściwe, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie.

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Analizę progową przeprowadzono dla ceny wnioskowanej technologii 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 (mukormykozy) wynosi 0 zł. Biorąc jednak pod uwagę sposób finansowania komparatorów (koszt leku przeciwrzybiczego zawarty w cenie hospitalizacji), nie istnieją niezerowe ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej (NFZ+pacjent).

W związku z brakiem refundowanego komparatora w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, iż wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o kolejno [redacted] w wariantcie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+pacjent są zbliżone.

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych ma przyjęcie maksymalnego czasu leczenia izawukonazolem: ok. +14% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS, natomiast największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych ma przyjęcie alternatywnego udziału terapii w scenariuszu nowym: ok. -45% w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez/z RSS z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (NFZ+pacjent). Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W wariantcie minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne wartości oszacowań liczebności populacji docelowej – wyniki analizy w wariantcie minimalnym wskazują na wydatki inkrementalne płatnika publicznego niższe niż w analizie podstawowej o ok. 23% każdego roku, w wariantcie maksymalnym natomiast wyższe o ok. 29% w każdym roku w wariantach z/bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) są zbliżone.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy, gdyż jak wskazano w BIA wnioskodawcy (rozd. 16) *uwzględnienie wydatków*

⁵ 166 758 zł/QALY

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. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie o niewystarczającej wycenie grup JGP, prowadzącej do zwiększenia zadłużenia szpitali w związku z zakupem amfoterycyny B (i izawukonazolu), przy braku rzeczywistych danych kosztowych pochodzących od świadczeniodawców stosujących ww. leki jest bezzasadne. Wnioskodawca w oszacowaniach wykorzystuje przykładowe grupy JGP (D18, S56, S60, A57), jednak bez potwierdzenia czy w trakcie hospitalizacji rozliczonych tymi grupami ww. leki są podawane pacjentom, a tym samym – czy wartość ww. grup jest niewystarczająca do pokrycia poniesionych kosztów. Istotnym jest, że w przypadku gdy koszt hospitalizacji ponoszony przez świadczeniodawcę istotnie przekracza wartość JGP, na co zwraca uwagę wnioskodawca, zgodnie z § 25. Zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, świadczeniodawca ma możliwość wnioskowania do płatnika o indywidualne rozliczenie udzielonego świadczenia z zastosowaniem produktu rozliczeniowego: 5.52.01.0001363 – *Rozliczenie za zgodą płatnika*. Nieprawidłowe jest również łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy, bowiem koszt leku zawierający się w wartości refundacji świadczenia w tej sytuacji uwzględniany jest w oszacowaniach dwukrotnie. Biorąc pod uwagę powyższe, wariant analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej płatnika publicznego, pacjenta oraz świadczeniobiorcy przedstawiony przez wnioskodawcę należałoby uznać za wariant dodatkowy, nie zaś podstawowy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje pozytywne warunkowo, w których wskazywano na konieczność redukcji/modyfikacji ceny. W uzasadnieniach rekomendacji wskazywano na korzyści kliniczne płynące ze stosowania izawukonazolu na podstawie wyników badań SECURE i VITAL.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> – inwazyjnej aspergilozy, – mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, <p>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 powyższym analizy w zakresie dotyczącym finansowania w ramach katalogu chemioterapii nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	<p>Dokonano sprostowania w zakresie wnioskowanego wskazania produktu leczniczego Cresemba, który ma być dostępny w wykazie C, wskazując na „oczywistą omyłkę pisarską” – prawidłowe wskazanie jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym dla wykazu A, tj. inwazyjna aspergiloza u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane.</p>
<p>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).</p> <p>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.</p> <p>We wskazaniu leczenie 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 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 (itrakonazol) lek ten wskazywany jest m.in. w leczeniu innych, rzadko występujących, układowych zakażeń grzybiczych, a więc może być zastosowany m.in. w mukormykozie.</p> <p>Podsumowując powyższe informacje w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jako technologię alternatywną dla izawukonazolu finansowanego w ramach refundacji aptecznej należy uwzględnić dodatkowo pozakonazol i itrakonazol, natomiast w ramach katalogu chemioterapii worykonazol, pozakonazol i itrakonazol. Z kolei</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił argumentację wystarczającą do wykluczenia z grona potencjalnych komparatorów itrakonazolu i pozakonazolu.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>w leczeniu mukormykozy, u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, należy uwzględnić pozakonazol oraz itraconazol.</p> <p>Wszystkie te substancje są finansowane ze środków publicznych: worykonazol i pozakonazol są dostępne w aptece na receptę oraz w ramach katalogu chemioterapii, a itraconazol 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.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>		
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>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).</p>	TAK	Wskazano na omyłkowe umieszczenie w analizach odwołań do nieaktualnych na dzień złożenia wniosku Obwieszczeń Ministra Zdrowia.
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>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:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>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);</p> <p>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).</p> <p>Oszacowania ceny maksymalnej należy preferencyjnie dokonać przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów.</p>	TAK	-
<p>IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>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):</p> <p>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 Cresamba w ramach danej kategorii dostępności refundacyjnej odrębnie.</p>	TAK	-
<p>V. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>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):</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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.		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cheng 2019 Cheng, Matthew P., et al. "Use of triazoles for the treatment of invasive aspergillosis: A three-year cohort analysis." *Mycoses* 63.1 (2020): 58-64. (First published: 06 October 2019)
- Stull 2019 Stull, Katherine, et al. "Use of antifungals and outcomes among inpatients at risk of invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: a retrospective cohort study." *Infectious Diseases and Therapy* 8.4 (2019): 641-655.
- Marty, Francisco M., et al. "Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis." *The Lancet infectious diseases* 16.7 (2016): 828-837.
- VITAL Marty, Francisco M., et al. "Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species." *Mycoses* 61.7 (2018): 485-497.
- Perfect, John R., 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* 61.7 (2018): 420-429.
- Zurl 2020 Zurl, Christoph, et al. "Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations." *Journal of Fungi* 6.2 (2020): 90.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AST 2019 Shoham S, Dominguez EA; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13525. <https://doi.org/10.1111/ctr.13525>
- ASTCT 2021 Dadwal S.S., Hohl T.M., Fisher C.E., et al., American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 201-211 <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2020.10.003>
- AWMSG 2016 Final Appraisal Recommendation, Advice No: 3616 – December 2016, Isavuconazole (Cresemba®) 100 mg hard capsules, 200 mg, powder for concentrate for solution for infusion <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-isavuconazole-cresemba-2433/> (data dostępu: 8.03.2022)
- CADTH 2019 CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final), ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA — AVIR PHARMA INC.), Indication: For use in adults for the treatment of: invasive aspergillosis, invasive mucormycosis. May 2019 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0586%20Cresemba%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%202017%2C%202019_for%20posting.pdf (data dostępu: 8.03.2022)
- DGHO 2019 Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 2020;63:653–682. <https://doi.org/10.1111/myc.13082>
- ECIL 2017 Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al., ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017 Volume 102(3):433-444. doi:10.3324/haematol.2016.152900
- ECMM-MSG-ERC 2019 Cornely O.A, 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. *Lancet Infect Dis*. 2019 December ; 19(12): e405–e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- ESCMID-ECMM-ERS 2017 Ullmann A.J., Aguado J.M., Arian-Akdagli S., et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) e1ee38 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- G-BA 2016 Beschluss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Isavuconazol <https://www.g-ba.de/beschluesse/2574/> (dostęp: 8.03.2022)
- HAS 2016 COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 16 mars 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14849_CRESEMBA_PIC_INS_Avis2_CT14849.pdf (data dostępu: 8.03.2022)

IDSA 2016	Patterson T.F., Thompson III G.R., Denning D.W., et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, CID 2016;63(4):e1–60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
MZ 2020	Pod redakcją: dr n. med. Agnieszki Żukowskiej, prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2020 http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf (data dostępu: 4.03.2022 r.)
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2021 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457 (data dostępu: 7.03.2022 r.)
PSHBT-PSPOH-PALG 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 51(2) June 2020 60–72 DOI: 10.2478/ahp-2020-0014
SEIMC 2018	Garcia-Vidal C, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.018
SMC 2016	Isavuconazole, 200mg powder for concentrate for solution for infusion and 100mg hard capsules (Cresemba®) SMC No. (1129/16) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1874/isavuconazole_cresemba_final_march_2016_for_website.pdf (data dostępu: 8.03.2022)
ZN 2018	GVS-advies isavuconazol (Cresemba®) bij volwassenen voor de behandeling van invasieve aspergillose en mucormycose https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/07/31/gvs-advies-isavuconazol-cresemba-bij-volwassenen-voor-de-behandeling-van-invasieve-aspergillose-en-mucormycose (data dostępu: 8.03.2022)

Pozostałe publikacje

ChPL Cresemba	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cresemba (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 7.12.2021 r.)
WHO	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Antiinfectives for systemic use, Antimycotics for systemic use, Triazole and tetrazole derivatives https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J02AC05 (data dostępu: 4.03.2022 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cresemba (isawukonazol) 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, [REDACTED], Kraków 2021
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cresemba (isawukonazol) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4232.1.2022.ZS.2