

## Rekomendacja nr 23/2022

z dnia 25 marca 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny 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**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) we wskazaniach:

- 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,

na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na badaniu III fazy VITAL. W momencie zakończenia leczenia (EOT, ang. *end of treatment*) odpowiedź na leczenie uzyskano u 8 (35%) pacjentów z inwazyjną aspergilozą, w tym 6 z niewydolnością nerek. Oceny przeprowadzono u 23 z 24 pacjentów (1 pacjent kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Do progresji choroby doszło u 11 pacjentów.

W przypadku mukormykozy ocenę odpowiedzi na leczenie w dniu zakończenia leczenia przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów, w tym u 4 pacjentów opornych

na wcześniejsze leczenie, 1 pacjenta nietolerującego wcześniejszego leczenia i 6 pacjentów leczonych izawukonazolem w I linii.

W grupie pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi ocenę przeprowadzono u 14 z 15 pacjentów (1 pacjent ze współzakażeniem *Aspergillus* kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Stabilizację choroby stwierdzono ogółem u 5 (36%) chorych, w tym u 4 pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. Do progresji doszło u 7 pacjentów (6 pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*).

Główne ograniczenia wynikają z typu badania (badanie jednoramienne) oraz niewielkiej liczebności analizowanych grup. Nie odnaleziono również randomizowanych badań, w których izawukonazol zostałby bezpośrednio porównany z amfoterycyną B w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

W badaniu VITAL zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) wystąpiły u wszystkich pacjentów z inwazyjną aspergilozą (IA) i pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (IFD) oraz u 35 (95%) pacjentów z mukormykozą. Ciężkie TEAE 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 oraz 12 (80%) pacjentów z mieszanymi IFD.

Ocena kliniczna obarczona jest niepewnością w kilku istotnych aspektach, m. in. w badaniu VITAL populacja chorych z mukormykozą była szersza niż populacja wnioskowana. Obejmowała pacjentów, u których izawukonazol zastosowano w I linii leczenia. Jednocześnie nie wskazano jakie leczenie na początku przyjęli chorzy wykazujący oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego. Tym samym brak jest danych dla pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Ponadto, w badaniu VITAL nie wszyscy chorzy spełnili kryteria wnioskowanego wskazania odnośnie do stwierdzanego patogenu (grzyb z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales*) - 86,7%, czyli 13 z 15 uczestników. Jednocześnie tylko 10 osób (66,7%) nie mogło otrzymywać amfoterycyny B. Dane kliniczne dla tej subpopulacji chorych pochodzą wyłącznie z analizy post-hoc, a w analizie wyników nie wyodrębniono podgrupy wcześniej leczonych pacjentów.

Także w badaniu VITAL wyniki w dniu zakończenia leczenia (EOT) przedstawiano dla mniejszej liczby uczestników (IA 23 z 24 pacjentów, mukormykoza 35 z 37 pacjentów, mieszane infekcje grzybicze z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy 14 z 15 pacjentów). Z oceny odpowiedzi przez DRC (niezależny od sponsora badania komitet weryfikujący dane (ang. *data review committee*)) wykluczano pacjentów, którzy kontynuowali terapię po zakończeniu okresu obserwacji, czyli po 180. dniu.

Natomiast w badaniu Stull 2019 część chorych (65%, n = 81) była leczona na inwazyjne zakażenie grzybicze, a pozostali pacjenci (35%, n = 43) otrzymywali profilaktycznie terapię. Tylko część wyników przedstawiono z zachowaniem podziału na rodzaj terapii.

Wzięto pod uwagę fakt, że rzadkie wskazanie może stanowić ograniczenie w prowadzeniu badań, jednakże powyższe ograniczenia stanowią dodatkowe źródło niepewności w ocenie wyników.



[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Należy mieć na uwadze niepewności dotyczące przedstawionych oszacowań, związane, m. in.: z przyjęciem czasu trwania terapii w analizie ekonomicznej na podstawie danych z badania SECURE, w którym wykluczono wnioskowaną populację docelową; [REDAKTED]

czy przyjmowanie jako jeden z wariantów głównych analizy perspektywy wspólnej płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy, gdzie koszt leku jest uwzględniany dwukrotnie.

Ponadto, za niezasadne uznano 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. Świadczeniodawca ma możliwość wnioskowania do płatnika o indywidualne rozliczenie udzielonego świadczenia z zastosowaniem odpowiedniego produktu rozliczeniowego.

Mając na uwadze powyższe, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Cresemba, [REDAKTED]

[REDAKTED]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTED]
- Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTED]

w chemioterapii oraz w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

### Problem zdrowotny

ICD-10: B44 inwazyjna aspergiloza (wraz z rozszerzeniami)

ICD-10: B46 mukormykoza (wraz z rozszerzeniami)

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

Zakażenia grzybicze dzieli się na powierzchowne (skóra i błony śluzowe) oraz głębokie (narządowe, układowe). W grzybicy układowej komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów.

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%.

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.

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.

### Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianych wskazaniach (inwazyjna aspergiloza i mukormykoza) zalecają m.in.: stosowanie izawukonazolu.

Wnioskodawca w leczeniu inwazyjnej aspergilozy za komparator dla izawukonazolu uznał lipidowe postacie amfoterycyny B, a w leczeniu mukormykozy - izawukonazol stosowany w leczeniu szpitalnym i finansowany w ramach JGP.

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 pozakonazol i worykonazol w refundacji aptecznej, jak i katalogu chemioterapii.

Wnioskodawca wskazał, iż itrakonazol nie stanowi właściwego komparatora w przebiegu mukormykozy, bowiem zgodnie z ChPL nie hamuje on wzrostu grzybów z rzędu Mucorales, a dostępna w Polsce postać doustna nie jest zalecana przez wytyczne w przebiegu inwazyjnej aspergilozy ze względu na niską biodostępność. Pozakonazol jest obecnie refundowany we wskazaniach obejmujących wyłącznie profilaktykę zakażeń grzybiczych.

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór komparatorów przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Izawukonazol jest lekiem grzybobójczym. Blokuje syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba, w wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450 (14 $\alpha$ -demetylasy lanosterolu) odpowiadającego 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cresemba jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z:

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

Wnioskowane wskazania zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych. W przypadku inwazyjnej aspergilozy wskazanie zostało zawężone do pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

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

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badanie oceniające skuteczność izawukonazolu (ISA) :

- VITAL (ISA doustnie i dożylnie) (publikacje główne: Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018) - jednoramienne, wielokohortowe, wieloośrodkowe, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA) m. in. u pacjentów z inwazyjną aspergilozą (IA) z zaburzeniami czynności nerek lub murmykomatozą. Liczba pacjentów: 146, IA z uszkodzeniem nerek: 24, Mukormykoza: 37, mieszane inwazyjne choroby grzybicze (IFD): 15.

Do analizy włączono również badania skuteczności praktycznej:

- Cheng 2019 (ISA vs WOR vs pozakonazol) - retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. Liczba pacjentów: izawukonazol: 28; worykonazol: 32; pozakonazol: 8.
- Stull 2019 (ISA vs WOR vs amfoterycyna B) - retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. Liczba pacjentów: izawukonazol: 22; worykonazol: 20; pozakonazol: 24.
- Zurl 2020 (ISA) – czteroosrodkowe, prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej. Liczba pacjentów: 32

Ocenę wiarygodności badania VITAL przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie zostało ocenione przez wnioskodawcę na 7/8 punktów, z uwagi na niekonsekwentne włączanie pacjentów.

#### Skuteczność

Przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do dłuższego okresu obserwacji (84. dzień badania i moment zakończenia leczenia (EOT, ang. end of treatment)). Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni. Powodzenie leczenia definiowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej.

#### Inwazyjna aspergiloza (VITAL, publ. Perfect 2018)

Do badania włączono 24 pacjentów z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek, pierwotnie definiowanym jako CrCL < 50 ml/min. Zmiana protokołu badania wprowadziła nową definicję uszkodzenia nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), w wyniku czego 4 pacjentów zostało wyłączonych z podgrupy RI (ang. renal impairment) i tworzy dodatkową podgrupę NRI (ang. no renal impairment).

Powodzenie leczenia:

- 84. dzień – 7/24 (29%) pacjentów:
  - RI - 6 pacjentów
  - NRI - 1 pacjent
- EOT – 8/23 (35%) pacjentów:
  - RI - 6 pacjentów
  - NRI - 2 pacjentów

Śmiertelność całkowita:

- 84. dzień – 6/24 (25%) pacjentów:
  - RI - 5 pacjentów
  - NRI - 1 pacjent

#### Mukormykoza (VITAL, publ. Marty 2016)

Do badania włączono 37 pacjentów z mukormykozą:

- 21 pacjentów, dla których terapia ISA stanowiła terapię I. linii;
- 11 pacjentów, u których doszło do oporności na wcześniej stosowane leczenie;
- 5 pacjentów wykazujących nietolerancję wcześniej stosowanego leczenia.

Powodzenie leczenia:

- 84. dzień – 7/37 (19%) pacjentów:
  - Leczenie I linii - 2 pacjentów
  - Oporność na wcześniejsze leczenie - 4 pacjentów
  - Nietolerancja wcześniejszego leczenia - 1 pacjent

- EOT – 11/35 (31%) pacjentów:
  - Leczenie I linii - 6 pacjentów
  - Oporność na wcześniejsze leczenie - 4 pacjentów
  - Nietolerancja wcześniejszego leczenia - 1 pacjent

Śmiertelność całkowita:

- 84. dzień – 16/37 (43%) pacjentów:
  - Leczenie I linii - 9 pacjentów
  - Oporność na wcześniejsze leczenie - 5 pacjentów
  - Nietolerancja wcześniejszego leczenia - 2 pacjent

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

Do badania włączono 15 pacjentów z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (ang. *invasive fungal disease*, IFD):

- 11 pacjentów z współzakażeniem *Aspergillus*
- 4 pacjentów bez zakażenia *Aspergillus*.

Powodzenie leczenia:

- 84. dzień – 2/15 (13%) pacjentów:
  - z współzakażeniem *Aspergillus* - 1 pacjent
  - bez zakażenia *Aspergillus* - 1 pacjent
- EOT – 2/14 (14%) pacjentów:
  - z współzakażeniem *Aspergillus* - żaden pacjent
  - bez zakażenia *Aspergillus* - 2 pacjentów

Śmiertelność całkowita (84. dzień):

- Wszyscy pacjenci z mieszanymi IFD - 4/15 (27%) pacjentów
- IFD z udziałem mukormykozy - 3/8 (38%) pacjentów

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

Cheng 2019

Powodzenie leczenia po 12 tyg. leczenia:

- grupa pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie - 13/28 (46%) pacjentów
- grupa pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie – 8/20 (40%) pacjentów

Śmiertelność całkowita po 12 tyg. leczenia:

- grupa pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie - 14/28 (50%) pacjentów
- grupa pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie – 11/20 (55%) pacjentów

Stull 2019

W badaniu Stull 2019 odnotowano 6 zgonów (27%, n=22).

Zaprezentowano także wyniki dotyczące hospitalizacji leczonych pacjentów – dane te były dostępne dla 19 (86%) pacjentów otrzymujących ISA (n=22). Mediana długości pierwotnej hospitalizacji wynosiła 21 dni (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.

#### Zurl 2020

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,
- choroba stabilna utrzymywała się w przypadku 1 (3%) kursu.

W badaniu Zurl 2020 odnotowano 11 zgonów (34%, n=32). Wskazano też, iż zgon u 3 (9%) pacjentów miał potwierdzony związek z chorobą grzybiczą.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie 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;
- 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 najczęściej raportowano: wymioty (n=12; 32%) oraz nudności, biegunkę i gorączkę (n=10; 27% każde). Z kolei w grupie pacjentów z mieszanymi IFD najczęściej zgłaszano: gorączkę, ból głowy, hipoalbuminemię i półpasiec – każde wystąpiło u 4 (27%) pacjentów.

#### Rzeczywista praktyka kliniczna

##### Cheng 2019

W grupie pacjentów leczonych ISA (n=28) zmiana terapii w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych była konieczna u 1 (4%) pacjenta, jednak autorzy nie wskazali przyczyny zmiany terapii.

##### Stull 2019



W badaniu zmieniono terapię u 1 (3%) pacjenta z grupy ISA (n=31) – dokonano zamiany ISA na WOR z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych.

Leczenie zakończono u 1 (3%) pacjenta, jednak nie wskazano dokładnej przyczyny jego przerwania.

W grupie ISA nie raportowano przypadków konieczności redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. 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).

Zurł 2020

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 (18%) pacjentów leczonych ISA (N=33) – były to 2 przypadki podwyższonych enzymów wątrobowych, a także po jednym przypadku: anafilaksji (włączając duszności i rumień uogólniony), leukopenii (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezji, oraz rumienia i podwyższonych enzymów wątrobowych (ostatnie dwa zdarzenia raportowano u tego samego pacjenta). Zaznaczono, że chorzy otrzymujący ISA przeciw IFD przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej, w związku z czym określenie czy raportowane zdarzenia wystąpiły wyłącznie w związku z podaniem ISA było utrudnione. Dodatkowo wskazano, iż wszystkie wymienione skutki zdarzeń niepożądanych zostały w pełni zniwelowane.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) do często występujących działań niepożądanych leku ( $\geq 1/100$  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.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierających, oraz badań efektywności rzeczywistej odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej w populacji docelowej pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie względem wybranych komparatorów, m.in.: lipidowymi postaciami amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej przedstawiono na podstawie badania jednoramiennego VITAL.
- W badaniu VITAL populacja chorych z mukormykozą była szersza niż populacja wnioskowana. Obejmowała pacjentów, u których izawukonazol zastosowano w I linii leczenia. Jednocześnie nie wskazano jakie leczenie na początku przyjęli chorzy wykazujący oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego. Tym samym brak jest danych dla pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.
- W badaniu VITAL nie wszyscy chorzy spełnili kryteria wnioskowanego wskazania odnośnie do stwierdzanego patogenu (grzyb z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales*) - 86,7%, czyli 13 z 15 uczestników. Jednocześnie tylko 10 osób (66,7%) nie mogło otrzymywać amfoterycyny B. Dane kliniczne dla tej subpopulacji chorych pochodzą wyłącznie z analizy post-hoc oraz w analizie wyników nie wyodrębniono podgrupy wcześniej leczonych pacjentów.
- W badaniu VITAL wyniki w dniu zakończenia leczenia (EOT) przedstawiano dla mniejszej liczby uczestników (IA 23 z 24 pacjentów, mukormykoza 35 z 37 pacjentów, mieszane

infekcje grzybicze z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy 14 z 15 pacjentów). Z oceny odpowiedzi przez DRC (niezależny od sponsora badania komitet weryfikujący dane (ang. *data review committee*)) wykluczano pacjentów, którzy kontynuowali terapię po zakończeniu okresu obserwacji, czyli po 180. dniu.

- W badaniu Stull 2019 część chorych (65%, n = 81) była leczona na inwazyjne zakażenie grzybicze, a pozostali pacjenci (35%, n = 43) otrzymywali profilaktycznie terapię. Tylko część wyników przedstawiono z zachowaniem podziału na rodzaj terapii.
- Badanie SECURE uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy nie zostało włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Obejmuje ono odmienną populację od wnioskowanej, gdyż kryterium wykluczenia pacjentów z badania było m. in. występowanie przeciwwskazań do stosowania worykonazolu. Wnioskowane wskazanie refundacyjne ogranicza stosowanie izawukonazolu do pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane.
- Badania SECURE, GCAS i Leenders 1998 zostały wykorzystane do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej w celu porównania ISA z lipidowymi postaciami amfoterycyny B. Charakteryzują się one istotną heterogenicznością m.in. w zakresie kryteriów włączania i wykluczenia pacjentów. Porównanie to nie zostało włączone do analizy weryfikacyjnej Agencji ze względu na ograniczoną wiarygodność wyników i populację badania SECURE opisaną powyżej.
- Liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka, a badania dotyczą chorób rzadkich.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi*

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w leczeniu dorosłych pacjentów:

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

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w krótkookresowym horyzoncie czasowym:

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

W analizie uwzględniono koszty wnioskowanej technologii i koszty leczenia szpitalnego. Koszty komparatorów są zawarte w wycenie hospitalizacji w systemie JGP (Jednorodnych Grup Pacjentów).

Stosowanie izawukonazolu (ISA) porównano z terapią amfoterycyną B w inwazyjnej aspergiliozie i różnymi sposobami finansowania izawukonazolu (wykazy A/C vs JGP) w leczeniu mukormykozy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, ze względu na zastosowanie CMA.

Analizę progową przeprowadzono dla ceny wnioskowanej technologii obliczając ceny zbytu netto dostępnych produktów leczniczych 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 wykazach A i C vs amfoterycyna B (IA) oraz Cresemba w systemie JGP (mukormykoza) wynosi 0 zł. Biorąc pod uwagę sposób finansowania komparatorów (koszt leku przeciwgrzybiczego zawarty w cenie hospitalizacji), nie istnieją niezerowe ceny progowe produktu Cresemba z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej. Stosowanie leku Cresemba [REDACTED] w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jest [REDACTED] oraz w leczeniu mukormykozy jest [REDACTED]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem (lipidowymi postaciami amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy).

Ponadto:

- W przypadku inwazyjnej aspergilozy czas leczenia oszacowano na podstawie danych z badania SECURE, które zostało wykluczone z analizy klinicznej ze względu na odmienną populację. Przyjęty czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy wiąże się ze znaczną niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistego czasu leczenia w populacji docelowej. [REDACTED]
- Wnioskodawca w analizie założył, że decyzja refundacyjna dla leku Cresemba będzie wydana jednocześnie dla refundacji aptecznej, jak i refundacji w katalogu chemioterapii.
- Analizę przeprowadzono również 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) oraz wspólnej dla płatnika publicznego, pacjenta i świadczeniodawcy w dwuletnim horyzoncie czasowym (okres 01.07.2022 – 30.06.2024). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości,

Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba

## Ograniczenia

Do ograniczeń analizy można zaliczyć:

- Przyjęcie perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), świadczeniobiorców i świadczeniodawcy jako jednego z głównych wariantów analizy. Łączenie perspektywy płatnika i perspektywy świadczeniodawcy prowadzi do podwójnego uwzględniania w oszacowaniach kosztu leku zawierającego się w wartości refundacji, co jest działaniem nieprawidłowym.
- Niezasadne jest 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. Świadczeniodawca ma możliwość wnioskowania do płatnika o indywidualne rozliczenie udzielonego świadczenia z zastosowaniem odpowiedniego produktu rozliczeniowego.
- Analiza nie uwzględnia [REDAKTOWANE] w kolejnych latach refundacji.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

## Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Cresemba (izawukonazol).

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, przyjęcie powyższego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków z budżetu [REDAKTOWANE], co pokryje wydatki oszacowane [REDAKTOWANE]

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wskazania „Inwazyjna aspergiloza”:

- Polish Society of Hematology and Blood Transfusion/ Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology/ Polish Adult Leukemia Group (PSHBT-PSPOH-PALG 2020)
- Ministerstwo Zdrowia 2020
- American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT 2021)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO 2019)
- American Society of Transplantation (AST 2019)
- Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC 2018)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/ Excellence Centre of Medical Mycology/ European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS 2017)
- European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 2017)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA 2016)

oraz dla wskazania „Mukormykoza”:

- Polish Society of Hematology and Blood Transfusion/ Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology/ Polish Adult Leukemia Group (PSHBT-PSPOH-PALG 2020)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/ Excellence Centre of Medical Mycology/ European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS 2017)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO 2019)
- European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 2017)

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 echinokandynami.

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

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne (Zorginstituut Nederland – ZN 2018, Haute Autorité de Santé - HAS 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss - G-Ba 2016, Scottish Medicines Consortium - SMC 2016) i dwie rekomendacje pozytywne warunkowo, w których wskazano na konieczność redukcji/modyfikacji ceny (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2019, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2016). W uzasadnieniach rekomendacji wskazywano na korzyści kliniczne płynące ze stosowania izawukonazolu na podstawie wyników badań SECURE i VITAL.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, lek Cresemba jest UE i EFTA (na 31 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.01.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3355.2021.6.JDZ, PLR.4500.3356.2021.6.JDZ, PLR.4500.3357.2021.6.JDZ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2022 z dnia 21 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Cresemba (isawukonazol) we wskazaniach: 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.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2022 z dnia 21 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Cresemba (isawukonazol) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane; leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B jest wskazane.
2. Raport nr OT.4232.1.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cresemba (isawukonazol) 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. Data ukończenia: 09.03.2022 r.