

Worykonazol (*Voriconazol Polpharma®*)
stosowany w chemioterapii i na receptę
w całym zakresie zarejestrowanych
wskazań i przeznaczeń – odpowiedź na
pismo znak -PLR.4600.638.2015.JM(1)

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków NUEVO HTA do raportu HTA dla preparatu *Voriconazol Polpharm (voriconazolium, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt., kod EAN:5909991063177)* zgodnie z uwagami AOTM (AOTMiT-OT-4350-16/EZ/2015) zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia (dotyczy: zlecenia Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.638.2015.JM(1)).

Odpowiedź na uwagi AOTM

UWAGA 1

Analizy wnioskodawcy odnoszą się wyłącznie do dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań, tj. do:

- inwazyjnej aspergilozy;*
 - kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.*
- Pominięto natomiast dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej substancji wśród pacjentów z rozpoznaniem:*
- ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C.krusei);*
 - ciężkie zakażenia grzybicze wywołane Scedosporium spp. i Fusarium spp.,*
- bez jednoczesnego przedstawienia argumentów świadczących o zasadności przyjętego postępowania.*

W Analizie Problemu Decyzyjnego przygotowanej dla Zleceniodawcy odniesiono się do wszystkich wymienionych wskazań zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu *Voriconazol Polpharma®*(APD, rozdz. 5.1, str. 9).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 27 marca 2015 r.) nie zastosowano ograniczeń dotyczących zarówno jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, jak i poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji.

Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu zidentyfikowali wszystkie przeprowadzone oraz opublikowane badania dla wszystkich 4 wnioskowanych wskazań – dotyczy to zarówno badań RCT, jak i badań o niższej wiarygodności.

W zakresie 2 podnoszonych przez Agencję wskazań (tj. ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida*, w tym *C.krusei*; ciężkie zakażenia grzybicze wywołane *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*) zidentyfikowano jedynie 4 badania o bardzo niskiej wiarygodności (*Perfect 2003, Lortholary 2010, Ostrovsky-Zeichner 2003, Walsh 2002*) do których, włączono populacje:

- pacjentów z: ciężkimi opornymi na flukonazol zakażeniami inwazyjnymi *Candida* (w tym *C. krusei*);
- pacjentów z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Należy podkreślić, że są to jedyne badania dla ww. populacji pacjentów.

Odnalezione badania ze względu na swoją niską wiarygodność (retrospektywne badania bez grupy kontrolnej) nie zostały włączone do analizy głównej, a jedynie skrótowo przedstawione w rozdziale: *Ograniczenia* (tj. AKL, rozdz. 14 str. 100).

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji dla wskazań: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida*, w tym *C.krusei* oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*, autorzy raportu zdecydowali na zastosowanie zawężenia populacji docelowej do wskazań: inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Podsumowując, autorzy raportu przedstawili wszystkie odnalezione dowody naukowe, także dla wskazań: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida*, w tym *C.krusei* oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Zarzut ze strony Agencji, co do pominięcia dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej substancji wśród pacjentów z ww. rozpoznaniem jest zatem bezzasadny.

Ponadto, przygotowane dla Wnioskodawcy analizy zawierają argumenty świadczące o zasadności przyjętego postępowania.

UWAGA 2

Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnego w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanów klinicznych wskazanych we wniosku, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia); w analizie klinicznej nie uwzględniono współczynników epidemiologicznych dotyczących dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań refundacyjnych, tj. ciężkie, oporne

na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

W opisie problemu decyzyjnego odniesiono się do wszystkich zakażeń grzybiczych z rodzaju *Candida*, w tym także szczepów *C. krusei* (APD, rozdz. 5.1.3., 5.1.4, 5.1.5).

Ponadto, przy opisie rekomendacji klinicznych, jak i decyzji refundacyjnych dla ocenianej interwencji nie ograniczono analizy do dwóch pierwszych wskazań tak jak Agencja zasugerowała, ale przedstawiono dane dla wszystkich wnioskowanych wskazań refundacyjnych, w tym także dla ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp* (APD, rozdz. 6.2, 6.3 str. 42-45). Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1 Rekomendacje zagraniczne dla worykonazolu

Kraj	Organizacja	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	Zakażenie <i>Candida</i>
FRANCJA	HAS	(listopad 2006) - rekomendowany we wskazaniach rejestracyjnych.	
SZKOCJA	SMC	(styczeń 2003) - worykonazol rekomendowany w potwierdzonych lub prawdopodobnych przypadkach inwazyjnej aspergilozy (status ograniczony)	(lipiec 2005) - rekomendowany u pacjentów z kandydemią bez neutropenii, opornych na leczenie flukonazolem, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują leczenia amfoterycyną B, jak również są w grupie wysokiego ryzyka działań niepożądanych przy stosowaniu amfoterycyny B (styczeń 2003) - rekomendowany w zakażeniach grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> (status ograniczony)
DANIA	IRF	(lipiec 2005) - koszt worykonazolu w postaci dożyłnej zbliżony do lipidowych formuacji amfoterycyny B, ale znacząco wyższy od kosztu amfoterycyny B konwencjonalnej, której terapia wiąże się z ryzykiem nefrotoksyczności. Worykonazol wskazany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, inwazyjnych zakażeń <i>Candida</i> , opornych na flukonazol ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium spp.</i>	
KANADA	CADTH	(kwiecień 2005) - rekomendowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	(październik 2006) - rekomendowany w potwierdzonej inwazyjnej kandydemii opornej na flukonazol
AUSTRALIA	PBAC	(grudzień 2003/lipiec 2009) - rekomendowany w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych w szczególności pacjenci z obniżoną odpornością	
NOWA ZELANDIA	PTAC	(Luty 2012) worykonazol rekomendowany w leczeniu prawdopodobnej i potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy (w szczególności pacjenci z niską odpornością), oporne kandydemie, ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium spp.</i>	

Tabela 2 Decyzje refundacyjne dla worykonazolu

Kraj	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	Zakażenie <i>Candida</i>
Szwajcaria	(wrzesień 2014) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg w zarejestrowanych wskazaniach	
Szwecja	Tak	
Holandia	Tak	
Finlandia	Tak, refundacja podstawowa 35%	
Niemiecka część Szwajcarii	Tak	
Nowa Zelandia	(kwiecień 2015) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg - etap wyjściowy i ponowna terapia - inwazyjna infekcja grzybicza (lek przepisać może wyłącznie hematolog, spec. od chorób zakaźnych lub mikrobiolog kliniczny) - okres ważności 3 msc. Kryteria przyznania obejmują pacjenta z obniżoną odpornością, a decyzję podejmuje panel ekspercki z ekspertem od chorób zakaźnych. Dodatkowo jeden z warunków: potwierdzona, prawdopodobna lub możliwa inwazyjna aspergiloza, kandydoza oporna na flukonazol, infekcja szczepem typu <i>Fusarium spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i>	
Australia	(kwiecień 2015) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg	
Kanada	(maj 2014) - tabletki 50 mg i 200 mg (okres autoryzacji 1 rok; okres refundacji do 3 msc.) - Kontynuowanie w terapii ambulatoryjnej w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie preparatem doustnym lub dożylnym w leczeniu szpitalnym.	

Zgodnie z ChPL lek *Voriconazol Polpharma*[®] (200 mg, tabletki powlekane) może być zastosowany u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w:

- leczeniu inwazyjnej aspergilozy;
- leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii;
- leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*);
- leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Trzecie wskazanie jest zawężone w stosunku do drugiego, a zatem populacja będzie się zawierać w oszacowanych wartościach populacji pacjentów z kandydemią (odnalezione wskaźniki epidemiologiczne dla zakażeń inwazyjnych *Candida* szczepu *C. krusei* zostały przedstawione w APD - APD, rozdz. 5.1.1. str. 11-14, stanowiącym część AKL).

Przeprowadzono wyszukiwanie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.*

i *Fusarium spp.* Nie zidentyfikowano danych polskich, również zagraniczne dane epidemiologiczne były nieliczne, co najprawdopodobniej ma związek z niską częstością występowania tego typu zakażeń. Odnaleziono jedno badanie epidemiologiczne dotyczące zapadalności na grzyby pleśniowe. Częstość występowania analizowanych zakażeń grzybiczych wynosi 0,016/1 000 osób, z czego około 86% stanowią zakażenia *Aspergillus*, natomiast *Scedosporium* 4.7%, a *Fusarium* 1.2%.

Powyższe oszacowania zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet (BIA, rozdz. 6.4, str. 30-32). Dodatkowo, pełne oszacowanie populacji docelowej wraz z zidentyfikowanymi wskaźnikami epidemiologicznymi przedstawiono w załączniku 1.

UWAGA 3

*Przegląd systematycznych badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia); kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu obejmują węższą populację od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana – nie uwzględniono dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań refundacyjnych, tj. ciężkie, odporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.**

Kryteria włączenia badań pierwotnych przedstawione w AKL (rozdz. 5.5, str. 16) faktycznie obejmują węższą populację od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, sugerując odbiorcy, że nie uwzględniono dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań refundacyjnych, tj. ciężkie, odporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Było to podyktowane faktem, że odnalezione dowody naukowe dla dwóch pozostałych wskazań były bardzo niskiej wiarygodności i nie mogły stanowić podstawy analizy efektywności klinicznej. Pomimo tego, dane te nie zostały przez autorów raportu pominięte i przedstawiono je skrótowo w rozdziale: Ograniczenia (tj. AKL, rozdz. 14 str. 100).

Istotnym jest także fakt, iż przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych obejmuje wszystkie 4 wskazania refundacyjne, a zatem spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 27 marca 2015 r.) nie zastosowano ograniczeń dotyczących zarówno jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, jak i poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na

możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu zidentyfikowali wszystkie przeprowadzone oraz opublikowane badania dla wszystkich 4 wnioskowanych wskazań – dotyczy to zarówno badań RCT, jak i badań o niższej wiarygodności. Szczegóły przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 1 (tekst powyżej).

UWAGA 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej nie spełnia kryterium zgodności z charakterystyką wnioskowanej interwencji (§ 4. ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia); kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu obejmują wnioskowaną interwencję wyłącznie w dawce 200 mg dwa razy na dobę, podczas gdy ChPL Voriconazol Polpharma przewiduje również stosowanie leku w innych dawkach.

Kryteria włączenia badań pierwotnych przedstawione w AKL (AKL, rozdz. 5.5, str. 16) faktycznie wskazują, że wnioskowaną interwencją jest: worykonazol (VOR) podawany doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie. Takie założenie zostało przyjęte wobec braku randomizowanych badań dla innych dawek VOR ujętych w ChPL. Autorzy raportu powinni jednak w predefiniowanych kryteriach włączenia albo doprecyzować, na jakiej podstawie przyjęto powyższe założenie, albo zmienić zapis na: „worykonazol podawany doustnie w dawkach zgodnych z ChPL”.

Mając na uwadze wskazaną przez Agencję niezgodność oraz spełnienie minimalnych wymagań określonych w §4. ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia, w zakresie zgodności z charakterystyką wnioskowanej interwencji, autorzy raportu poddali powtórnej analizie wszystkie zidentyfikowane badania wyłączone z powodu nieadekwatnej interwencji.

Tabela 3 Badania wyłączone z analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję

Publikacja	Interwencja	Komentarz
Rühnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pahl J, Grigoras I. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect. 2012 Jul;18(7):680-7.	Anidulafungina, a następnie przejście na (switch) worykonazol podawany doustnie lub flukonazol	W badaniu nie przedstawiono wyników osobno dla worykonazolu, a jedynie na schemat zastosowanego leczenia (tj. anidulafungina-worykonazol-flukonazol).
Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients.	Oceniane interwencje: amfoterycyna B w postaci koloidowej oraz amfoterycyna B w postaci liposomalna. Brak analizowanej interwencji: VOR.	W badaniu nie analizowano worykonazolu, a jedynie postaci amfoterycyny B.

Publikacja	Interwencja	Komentarz
Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):359-66.		

Na podstawie powtórnie przeanalizowanych danych, nie odnaleziono innych randomizowanych badań klinicznych w dawkach innych niż przyjęto w kryteriach włączenia (tj. 200 mg dwa razy na dobę).

Możemy zatem stwierdzić, że przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej spełnia kryterium zgodności z charakterystyką wnioskowanej interwencji (§ 4. ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia).

Ponadto, zidentyfikowano badania bez randomizacji oraz grupy kontrolnej dla innych dawek VOR, które zostały przedstawione w dodatkowej ocenie skuteczności klinicznej oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. W omawianych badaniach analizowano następujące dawki worykonazolu:

- *Heintz 2011* (VOR w postaci doustnej możliwe była zmiana VOR na postać dożylną lub vice versa. Dawka: 50 mg i 200 mg);
- *Jacobs 2012* (dawka VOR: 200 mg/2 razy dziennie);
- *Eiden 2007* (dawkowanie worykonazolu: od 200 do 600 mg/dzień (53% pts. otrzymywało VOR w dawce od 200 do 400 mg/dzień).

UWAGA 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia); wnioskodawca nie uwzględnił następującego badania: Wingard J. R., Ribaud P., Schlamm H. T., Herbrecht R. (2008) Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. Cancer. 2008 May 15;112(10):2309-12.

Zidentyfikowana przez analityków AOTMiT referencja *Wingard 2008* stanowi publikację do włączonego badania GCA (*Herbrecht 2002*).

Publikacja *Wingard 2008* analizuje jedynie częstość wystąpienia zgonów po 6-12 tygodniach leczenia worykonazolem oraz amfoterycyną B (AMFB). Wyniki zawarte w publikacji zostały przedstawione łącznie dla obu analizowanych grup terapeutycznych, a zatem nie mogą stanowić podstawy analizy statystycznej ocenianej interwencji względem technologii alternatywnej.

Ponadto, w analizie klinicznej przygotowanej dla Wnioskodawcy (AKL, rozdz. 8.6.1 oraz 8.6.2) uwzględniono wyniki z badania GCA (*Herbrecht 2002*) dla analizowanego punktu końcowego (tj. zgony) umożliwiające przeprowadzenie analizy statystycznej VOR vs AMFB.

Należy podkreślić, że analitycy przygotowujący analizę dla Wnioskodawcy już na etapie czytania abstraktów wykluczyli publikację *Wingard 2008* ze względu na nieadekwatny sposób przedstawienia danych (wyniki dotyczące zgonów przedstawione łącznie dla dwóch analizowanych grup terapeutycznych). Analizując uwagę analityków AOTMIT autorzy raportu przeprowadzili weryfikację wskazanego badania po pełnym tekście, nie odnajdując w nim żadnych danych, możliwych do wykorzystania w raporcie dla porównania VOR vs AMFB.

Mając powyższe na uwadze, przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej zawiera wszystkie badania spełniające kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

UWAGA 6

Ponadto należy uznać, że w związku z nieuwzględnieniem w analizach dwóch spośród czterech wskazań, tj.:

*- ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C.krusei*);*

*- ciężkie zakażenia grzybicze wywołane *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*,*

dla ww. wskazań analizy w całości nie spełniają wymagań określonych w § 5. i § 6 Rozporządzenia.

Uwaga odnosząca się do dwóch pozostałych wskazań została wyjaśniona w odpowiedzi na uwagę 1.

UWAGA 7

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia); uwaga dotyczy wniosku o objęcie przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

W załączniku 2 przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.

UWAGA 8

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia); uwaga dotyczy wniosku o objęcie przedmiotowego leku refundacją w ramach refundacji aptecznej w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Uwaga odnosząca się do dwóch pozostałych wskazań została wyjaśniona w odpowiedzi na uwagę 1.

UWAGA 9

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia).

Zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-efektywność (CEA), której miarę wyników zdrowotnych stanowiły zyskane lata życia/zyskane dni życia. Opis wyboru techniki analitycznej został przedstawiony w analizie ekonomicznej na str. 19-22. W rozdziale 5.3 natomiast przedstawiono opis jakości życia pacjentów w analizowanych wskazaniach na podstawie, którego dokonano wyboru takiej a nie innej techniki analitycznej. Z uwagi na przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, gdyż w ocenianych jednostkach chorobowych miarodajną jednostką efektów zdrowotnych są zyskane lata/dni życia (LYG/LDG). Autorzy odnalezionych analiz ekonomicznych (Wenzel 2005, Jansen 2005, Jansen 2006, Rotstein 2004, Lewis 2005, Garbino 2006, Rotstein 2008) na podstawie, których skonstruowano modele ekonomiczne w analizie Wnioskodawcy również wykorzystywali CEA i nie oceniali jakości życia pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

UWAGA 10

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia); w analizie stwierdzono brak możliwości oszacowania wskaźnika QALY bez jednoczesnego przedstawienia dowodów potwierdzających przyjęte założenie.

W analizie efektywności klinicznej nie zidentyfikowano długoterminowych badań oceniających jakość życia pacjentów w analizowanych jednostkach chorobowych. Biorąc pod uwagę ograniczony okres leczenia oraz ogólnie słabą kondycję zdrowotną chorych z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii (do infekcji dochodzi najczęściej u pacjentów z obniżoną odpornością w różnych jednostkach chorobowych), w analizie ekonomicznej nie uwzględniono jakości życia pacjentów tj. użyteczności stanów zdrowia. LYG w ocenianych jednostkach chorobowych jest bardziej odpowiednim punktem końcowym niż QALY. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej CEA Registry i nie odnaleziono wartości użyteczności dla pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii. Zysk/strata QALY miałyby wpływ jedynie na chorobę podstawową, a nie na wybór środka przeciwgrybiczego. Z tego względu analiza

ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawiono natomiast oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.

UWAGA 11

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia); analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia) – uwaga dotyczy wskazania: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, w której nie wykazano przewagi wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (wyższość została wykazana wyłącznie dla subpopulacji analizowanego badania, obejmującego łącznie 69 pacjentów).

Szczegółowe uzasadnienie dotyczące wykazania przewagi wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem zostało przedstawione w analizie ekonomicznej na str. 20-22 (rozdział 5.4).

Z uwagi na zaobserwowane różnice w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii (m.in. w przeżyciu oraz wystąpieniu zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami) zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-efektywność (CEA). W odnalezionej analizie Rotstein 2008 zastosowaną techniką analityczną była również CEA.

W przypadku analizowanego leku w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii istnieją 2 główne przesłanki, wskazujące na brak zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

W badaniu GCS liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 14-tygodniowy okres badania w grupie VOR były większe 154 (62,1%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB/FLU 67 (54,9%). Obliczony hazard względny oraz ryzyko względne nie wykazują znamienności statystycznej. Zgony w kandydemii jak i aspergillozie stanowią jednak istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą.

Jak wskazują dane literatury medycznej, zakażenia grzybicze charakteryzują się wysoką śmiertelnością sięgająca 70%. Około 75% grzybic potwierdzonych autopsyjnie nie jest wykazane za życia pacjenta [3].

Wysokie wskaźniki zgonów są obserwowane szczególnie u osób po transplantacjach (szpiku lub innych narządów) w 1. roku po zabiegu, u których infekcja grzybicza może dotyczyć 55%-84% przypadków, a śmiertelność występuje u 60%-90% chorych zakażonych. [9]

Zakażenia szpitalne u pacjentów dorosłych na oddziałach intensywnej terapii cechują się 20-70% śmiertelnością w przypadku zakażenia w obrębie płuc oraz 40-60% w zakażeniach krwi. [5]

Odsetek zgonów w przypadku inwazyjnej postaci kandydemii sięga 39%, a w kandydemii rozsianej 40-80%. Pośród pacjentów poddanych chemioterapii, u których wystąpiło zakażenie *Aspergillus* odsetek zgonów dotyczy 49,3% chorych, natomiast w przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych dochodzi do 86,7%. W przypadku zakażeń *Candida* znacząco wysoki wskaźnik niepowodzenia leczenia, kończący się śmiercią pacjenta, ma związek z bardzo częstym występowaniem fałszywie ujemnych wyników posiewów w początkowej fazie choroby oraz mało specyficznymi objawami zakażenia (m.in. sepsa). Złe rokowanie wynika również ze zbyt późnego wdrożenia właściwie dopasowanego leczenia. [3]

Mając, zatem na uwadze tak wysoką śmiertelność, obserwowaną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią, punkty końcowe związane z przeżyciem należy uznać za kluczowe w ocenie skuteczności leków przeciwgrzybiczych.

Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie, od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Ponadto należy zwrócić uwagę na znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa worykonazolu w stosunku do schematu AMFB/FLU. Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały zamiennie częściej w grupie AMFB/FLU (57%) niż w grupie VOR (46%). Odnotowano znacznie więcej działań niepożądanych ogółem (zdarzeń) w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń; $p=0,03$). Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Częstość zaburzeń ze strony nerek znacząco była wyższa (RR: 0,38 (95% CI: 0,23; 0,64)) w grupie AMFB/FLU niż VOR, chociaż AMFB była podawana przez krótki okres czasu (mediana: 4 dni).

Podsumowując, istnieją badania randomizowane, dowodzące wyższości worykonazolu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy

o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a zatem nie ma zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Ponadto odnosząc się do uwagi („... wyższość została wykazana wyłącznie dla subpopulacji pacjentów analizowanego badania, obejmującej łącznie 69 pacjentów...“): wykazana wyższość dotyczy populacji mITT, czyli wszystkich pacjentów, którzy mieli dodatni wynik posiewu krwi dla *Candida species* w ciągu 96h przed włączeniem do badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

UWAGA 12

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących klasyfikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia), a co za tym idzie analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań określonych w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).

Uzasadnienie odnoszące się do klasyfikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu zostało przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia na str. 18-19 (rozdział 5.6).

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji (art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji) „dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania worykonazol versus amfoterycyna B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy (dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia) oraz worykonazol versus amfoterycyna B/flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych dni życia) zasadnym jest uwzględnienie leku Voriconazol Polpharma® p.o. w odrębnej grupie limitowej. A zatem w BIA zostało zawarte wskazanie dowodów spełnienia wymagań określonych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy (pkt. 3 dotyczy środków spożywczych). Sposób kalkulacji podstawy limitu został przedstawiony w rozdziale 6.6.1 (str.38-39).

Zgodnie z art. 15 ust 2 do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

W ramach wykazu: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym

stanem klinicznym, nie istnieje grupa limitowa, do której zgodnie z zapisami ustawy kwalifikowałby się worykonazol p.o.

W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; w ramach grupy limitowej 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne, refundowany jest flukonazol należący do tej samej grupy ATC (J02AC Pochodne triazolu) co worykonazol. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania worykonazol *versus* amfoterycyna B/flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych dni życia) zasadnym jest uwzględnienie leku *Voriconazol Polpharma*[®] p.o. w odrębnej grupie limitowej. W przypadku leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgonu (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie, od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Małac, zatem na uwadze tak wysoka śmiertelność, obserwowana u pacjentów z inwazyjną aspergiloza oraz kandydemia, punkty końcowe związane z przeżyciem należy uznać za kluczowe w ocenie skuteczności leków przeciwgrzybiczych.

Podsumowując zasadnym jest uwzględnienie leku *Voriconazol Polpharma*[®] p.o. w odrębnej grupie limitowej zarówno w przypadku finansowania leku w ramach leków dostępnych w aptece a receptę, jak i w ramach leków stosowanych w chemioterapii.

W załączniku przedstawiono również wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku refundacji leku *Voriconazol Polpharma*[®] (tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) jednocześnie w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory). Dołączono również dokument elektroniczny plik *NUEVO_BIA_Worykonazol_wariant_minimalne_wymagania.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których, uzyskano oszacowania dla takiego wariantu.

ZAŁĄCZNIK DO UZUPEŁNIENIA

1. Dane epidemiologiczne oraz oszacowanie populacji docelowej

Poniżej przedstawiono dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych oraz oszacowania populacji docelowej zaczerpnięte z dokumentu BIA: „*Analiza wpływu na budżet worykonazolu (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii*”.

Zgodnie z ChPL lek *Voriconazol Polpharma®* (200 mg, tabletki powlekane) może być zastosowany u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w:

- leczeniu inwazyjnej aspergilozy;
- leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii;
- leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*);
- leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Populacja docelowa została zawężona w stosunku do całego wskazania do dwóch pierwszych wskazań rejestracyjnych tj. inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Trzecie wskazanie jest zawężone w stosunku do drugiego, a zatem populacja będzie się zawierać w oszacowanych wartościach populacji pacjentów z kandydemią. Przeprowadzono wyszukiwanie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Nie zidentyfikowano danych polskich, również zagraniczne dane epidemiologiczne były nieliczne, co najprawdopodobniej ma związek z niską częstością występowania tego typu zakażeń. Odnaleziono jedno badanie epidemiologiczne dotyczące zapadalności na grzyby pleśniowe. Częstość występowania analizowanych zakażeń grzybiczych wynosi 0,016/1 000 osób, z czego około 86% stanowią zakażenia *Aspergillus*, natomiast *Scedosporium* 4.7%, a *Fusarium* 1.2%.

W tabelach poniżej przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do liczb całkowitych), natomiast w kalkulatorze, w którym dokonywano obliczeń nie zastosowano zaokrągleń (arkusz „Kalkulacje dodatkowe”).

Tabela 4 Kalkulacja populacji z zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Parametr	2015	2016	2017
Populacja osób >2.r.ż. w Polsce	37 704 404	37 666 163	37 619 963
Zapadalność na grzyby pleśniowe [2]	0,016/1 000		
Częstość występowania <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i>	5,9%		
Liczba pacjentów z <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i>	-36	-36	-36

Tabela 5 Liczebność populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	1 223	1 234	1 245
Kandydemia	1 782	1 812	1 831
Zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>	36	36	36
Łącznie	3 041	3 082	3 111

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmują pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.

Tabela 6 Liczebność populacji docelowej

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	1 223	1 234	1 245
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	1 624	1 652	1 669
Łącznie	2 848	2 886	2 914

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (wg ekspertów medycznych worykonazol postać doustna jest obecnie stosowany w ramach leczenia szpitalnego). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm*). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w BIA (rozdziale 6.5).

Tabela 7 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	490	494	499
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	47	48	49
Łącznie	538	543	547

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsx*). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w BIA (rozdziale 6.5).

Tabela 8 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	2015	2016	2017
Inwazyjna aspergiloza	315*	636	641
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	47*	97	98
Łącznie	363	732	739

*ponieważ worykonazol postać doustna (*Voriconazol Polpharma*[®]: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

2. Wyniki analizy ekonomicznej

Biorąc pod uwagę fakt, iż bardzo duża część pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii to pacjenci onkologiczni, rozważono sytuację, w której worykonazol p.o. będzie refundowany w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory). Zmieni się wówczas kwota finansowania przez płatnika publicznego za opakowanie leku *Voriconazol Polpharma*[®], tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. (wysokość limitu finansowania będzie równa cenie hurtowej brutto tj. ██████████, patrz Tabela 9). Dodatkowo doliczony zostanie koszt wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory. Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią dotyczy wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego ich przyjmowania przez świadczeniobiorcę w warunkach domowych [8]. Zgodnie z założeniami dotyczącymi długości leczenia worykonazolem p.o. przedstawionymi w analizie ekonomicznej (Tabela 5, str. 27) pacjent jest leczony średnio przez 5 tygodni w przypadku inwazyjnej aspergilozy oraz 1-9 dni w przypadku leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Ponieważ leki wspomagające leczenie chorych na nowotwory są wydawane wraz z podaniem chemioterapii doliczono koszt jednej porady ambulatoryjnej.

Tabela 9 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu *Voriconazol Polpharma*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Źródła danych
<i>Voriconazol Polpharma</i> [®] ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	████████	████████	████████	[firma Zlecająca, 4. 6t]

Tabela 10 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	2	3,12	6,24	[8, 7]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego (chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzony) [1]

2.1. Wyniki analizy koszty-konsekwencje

Inwazyjna aspergiloza

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji w leczeniu inwazyjnej aspergilozy dla 12-tygodniowego oraz dożywotniego horyzontu czasowego. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*) oraz amfoterycyny B w analizowanym wskazaniu w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii.

Tabela 11 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Efekt zdrowotny	VOR	AMFB
Horyzont 12 tygodni – zyskana lata życia [LYG]	0,43	0,41
Horyzont dożywotni – zyskanie lata życia [LYG]	3,14	2,20

Tabela 12 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty worykonazolu <i>p.o.</i> [PLN]	█	0,00	█	0,00
Koszty wydania worykonazolu <i>p.o.</i> [PLN]	6,07	0,00	6,07	0,00
Koszty hospitalizacji [PLN]	16 218,69	23 878,01	16 218,69	23 878,01
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	141,82	212,73	141,82	212,73
Koszty po 12 tygodniach [PLN]	█	51 000,34	█	51 000,34
Łącznie (12 tygodni) [PLN]	█	24 090,74	█	24 090,74
Łącznie (dożywotnie) [PLN]	█	75 091,08	█	75 091,08

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji (worykonazol *i.v.*, *p.o.* versus amfoterycyna B/flukonazol) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania worykonazolu (*i.v.*, *p.o.*) oraz amfoterycyny B/flukonazolu w analizowanym wskazaniu w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii.

Tabela 13 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Efekt zdrowotny	VOR	AMFB/FLU
Zyskane dni-życia [LDG]	75,45	73,16

Tabela 14 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU
Koszty worykonazolu <i>p.o.</i> [PLN]	█	0,00	█	0,00
Koszty wydania worykonazolu <i>p.o.</i> [PLN]	6,24	0,00	6,24	0,00
Koszty flukonazolu <i>p.o.</i>	0,00	30,70	0,00	61,41
Koszty hospitalizacji [PLN]	1 660,20	1 632,52	1 660,20	1 632,52
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	206,05	216,62	206,05	216,62
Łącznie [PLN]	█	1 879,85	█	1 910,55

2.2. Wyniki analizy podstawowej

Inwazyjna aspergiloza

W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania lat życia przy zastosowaniu worykonazolu zamiast amfoterycyny B, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{Koszt_{VOR} - Koszt_{AMFB}}{Efekt_{VOR} - Efekt_{AMFB}}$$

12 tygodniowy horyzont czasowy

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w 12 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii.

Tabela 15 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty leczenia [PLN]	██████████	24 090,74	██████████	24 090,74
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Zyskane lata życia [LYG]	0,43	0,41	0,43	0,41
Efekt inkrementalny [LYG]	0,02		0,02	
ICER [PLN/LYG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	██████████ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.		██████████ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.	

Dożywotni horyzont czasowy

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii.

Tabela 16 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB	VOR	AMFB
Koszty leczenia [PLN]	██████████	75 091,08	██████████	75 091,08
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Zyskane lata życia [LYG]	3,14	2,20	3,14	2,20
Efekt inkrementalny [LYG]	0,94		0,94	
ICER [PLN/LYG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	██████████ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.		██████████ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.	

Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii

Poniżej zestawiono wyniki analizy efektywności kosztów przeprowadzonej w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) w przypadku objęcia przedmiotowego leku refundacją w ramach chemioterapii. W tabeli przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania dni życia przy zastosowaniu worykonazolu zamiast amfoterycyny B/flukonazolu, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{Koszt}_{VOR} - \text{Koszt}_{AMFB/FLU}}{\text{Efekt}_{VOR} - \text{Efekt}_{AMFB/FLU}}$$

Tabela 17 Wyniki analizy ekonomicznej dla kandydemii – analiza podstawowa oraz analiza progowa

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU
Koszty leczenia [PLN]	██████████	1 879,85	██████████	1 910,55
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VOR	AMFB/FLU	VOR	AMFB/FLU
Zyskane dni życia (LDG)	75,45	73,16	75,45	73,16
Efekt inkrementalny (LDG)	2,29		2,29	
Współczynnik koszty-efektywność CER (PLN/LDG)	█	25,70	█	26,11
Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (PLN/LDG)	█		█	
Cena zbytu netto worykonazolu p.o./opakowanie, przy której ICER = 119 577 PLN	█ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.		█ za opakowanie Voriconazol Polpharma®, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.	

3. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku refundacji leku *Voriconazol Polpharma*[®] (tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.) jednocześnie w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory) przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wszystkie założenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej, udziałów w rynku oraz uwzględnionych kosztów leczenia przedstawiono w dokumencie „Analiza wpływu na budżet worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*[®]) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii” dołączonym do wniosku o refundację.

Poniżej przedstawiono kalkulację ceny wnioskowanej technologii w przypadku objęcia refundacją w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę oraz w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory) oraz podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych.

Kalkulacja ceny leku *Voriconazol Polpharma*[®]

Cenę hurtową preparatu *Voriconazol Polpharma*[®] obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Polpharma Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu.

Tabela 18 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu *Voriconazol Polpharma*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Źródła danych
<i>Voriconazol Polpharma</i> [®] ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[firma Ziecająca]

- Refundacja w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę:

W scenariuszu „nowym” przy kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Voriconazol Polpharma*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji przy założeniu, że preparat *Voriconazol Polpharma*[®] stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej: Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - worykonazol. Na podstawie Art. 14 ust. 1

Ustawy o refundacji leków przyjęto, że analizowany lek będzie wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Szczegóły dotyczące kwalifikacji leku do odrębnej grupy limitowej zamieszczono w odpowiedzi na uwagę 12 (str. 13-14).

Tabela 19 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Voriconazol Polpharma*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość (limitu finansowania) [PLN]	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Voriconazol Polpharma</i> [®] ; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w ustawie o refundacji leków

- Refundacja w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory):

W scenariuszu „nowym” w przypadku finansowania leku w ramach leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory wysokość limitu finansowania będzie równa cenie hurtowej brutto tj. ██████████, patrz Tabela 18), a zgodnie z Art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków będzie wydawany bezpłatnie dla pacjentów. Szczegóły dotyczące kwalifikacji leku do odrębnej grupy limitowej zamieszczono w odpowiedzi na uwagę 12 (str. 13-14).

Dodatkowo doliczony zostanie koszt wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory. Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią dotyczy wizyty ambulatoryjnej w ramach, której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego, są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego ich przyjmowania przez świadczeniobiorcę w warunkach domowych [8]. Zgodnie z założeniami dotyczącymi długości leczenia worykonazolem *p.o.* przedstawionymi w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (Tabela 26, str. 39-40) pacjent jest leczony średnio przez 5 tygodni w przypadku inwazyjnej aspergilozy oraz 1-9 dni w przypadku leczenia kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Ponieważ leki wspomagające leczenie chorych na nowotwory są wydawane wraz z podaniem chemioterapii doliczono koszt jednej porady ambulatoryjnej.

Tabela 20 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	2	3,12	6,24	(8, 7)

* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego (chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzony) [12]

Zalecana dawka worykonazolu podawanego doustnie to 200 mg dwa razy dziennie zarówno w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jak i kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Zalecana dawka odpowiada definiowanej dawce dobowej dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka (DDD, ang. *defined daily dose*) wg danych WHO.

Tabela 21 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Parametr	Leki refundowane w aptece na receptę		Leki refundowane w ramach chemioterapii	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszt za opakowanie 200 mg, 20 tabl. [PLN]	■	■	■	■
Zalecane dawkowanie (DDD)	400 mg doustnie	400 mg doustnie	400 mg doustnie	400 mg doustnie
Koszt jednostkowy worykonazolu [PLN/DDD] p.o.	■	■	■	■

Podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych

W oparciu o charakterystykę pacjentów z badania GCA [14] oraz Rex 2003 [13], na podstawie, których dokonano kalkulacji średniego kosztu hospitalizacji skalkulowano, jaki odsetek chorych będzie stosowało lek w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (pacjenci nieonkologiczni), a jaki w ramach leków stosowanych w chemioterapii (pacjenci onkologiczni).

Szczegółowe obliczenie zamieszczono w kalkulatorze dołączonym do uzupełnienia (plik [NUEVO_BIA_Worykonazol_wariant_minimalne_wymagania.xlsx](#)).

Tabela 22 Podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych

Parametr	Inwazyjna aspergiloza	Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii	Źródła danych
Pacjenci nieonkologiczni (w scenariuszu "nowym" lek wydawany w ramach leków refundowanych)	10,47%	81,28%	[14, 13]
Pacjenci onkologiczni (w scenariuszu "nowym" lek wydawany w ramach leków stosowanych w chemioterapii)	89,53%	18,72%	

3.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem worykonazolu oraz innych leków przeciwgrzybiczych posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 (analizy wpływu na system ochrony zdrowia) oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Worykonazol_wariant_minimalne_wymagania.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2014), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej. Wykorzystując wartości podane w Tabeli 22 dokonano podziału na pacjentów nieonkologicznych (lek wydawany w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę) oraz onkologicznych (lek wydawany w ramach leków stosowanych w chemioterapii).

Tabela 23 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Worykonazol							
"no switch" VOR i.v.	211	210	212	214	158	159	160
"no switch" VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	492	490	494	499	66* (33)	67	67
"no switch" VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					564* (282)	569	574
"early switch"	27	27	27	28	31	31	31

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
„switch”	252	251	254	256	283	285	288
AMFB							
„no switch”	133	132	134	135	66	67	67
„early switch”	48	48	48	49	24	24	24
„switch”	65	64	65	66	32	32	33

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 24 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Wporykonazol							
„no switch” VOR i.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	46	47	48	49	77* (39)	78	79
„no switch” VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					18* (9)	18	18
„switch”	13	13	13	13	26	27	27
„zgon”	20	21	21	21	41	42	42
AMFB							
„no switch”	289	300	305	308	568	578	584
„no switch” FLU p.o.*	675	700	711	719	379	385	389
„switch”	134	139	141	143	132	134	135
„zgon”	390	405	412	416	383	390	394

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

3.2. Wydatki całkowite na leczenie inwazyjnej aspergilozy i kandydemii bez towarzyszącej neutropenii

W tabelach poniżej przedstawiono wydatki całkowite na leczenie inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w podziale na koszty worykonazolu i flukonazolu podawanego w postaci doustnej, koszty wydania VOR p.o., koszty związane z hospitalizacją oraz koszty wizyt ambulatoryjnych dla stanu aktualnego, scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”.

Tabela 25 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy NFZ w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Inwazyjna aspergiloza							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]							
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	1 760	3 551	3 581
Koszty hospitalizacji [PLN]	20 940 202	20 874 751	21 057 281	21 238 012	24 251 056	20 536 296	20 712 554
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	191 450	190 851	192 520	194 173	182 176	183 769	185 347
Łącznie [PLN]							
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]							
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	55	113	114
Koszty	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
flukonazolu p.o. [PLN]							
Koszty hospitalizacji [PLN]	2 558 851	2 652 706	2 697 137	2 725 600	2 647 850	2 692 199	2 720 610
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	303 540	314 673	319 944	323 320	315 880	321 171	324 560
Łącznie [PLN]							

Tabela 26 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy pacjenta w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Inwazyjna aspergiloza							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Łącznie [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Kandydemia bez towarzyszącej neutropenii							
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia objawowego na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty flukonazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0
Łącznie [PLN]							

3.3. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta. Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2015-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 lipca 2015 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów (stan aktualny, rok 2014). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych.

3.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 27 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych

Parametr	Stan:aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]					Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
Perspektywa NFZ												
Koszty wotykonazolu p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wydania leku w ramach wspomaganego leczenia chorób na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	1 815	3 663	3 695	1 815	3 663	3 695		
Koszty funkcjonacji p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713		
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	23 527 457	23 754 418	23 963 611	26 898 905	23 228 494	23 433 164	3 371 448	-525 924	-530 447		
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	505 525	512 464	517 493	498 057	504 940	509 907	-7 468	-7 524	-7 586		
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Perspektywa pacjenta												

**UZUPLENNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ -
WORYKONAZOL (WORYKONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII
I NA RECEPTĘ W CAŁYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ I PRZEZNACZEŃ**

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]				Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty workonazolu p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty fluoronazolu p.o. [PLN]	28 071	29 100	29 588	29 900	15 753	16 017	16 186	-13 347	-13 570	-13 713	
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ -

WORKONAZOL (WORKONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII

I NA RECEPTĘ W CAŁYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ I PRZEZNACZEŃ

Perspektywa NFZ

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Voriconazol Polpharma*[®] (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) wydatki płatnika publicznego [REDACTED] o [REDACTED] w 2015 roku, [REDACTED] w 2016 roku oraz [REDACTED] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji worykonazolu *p.o.* będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



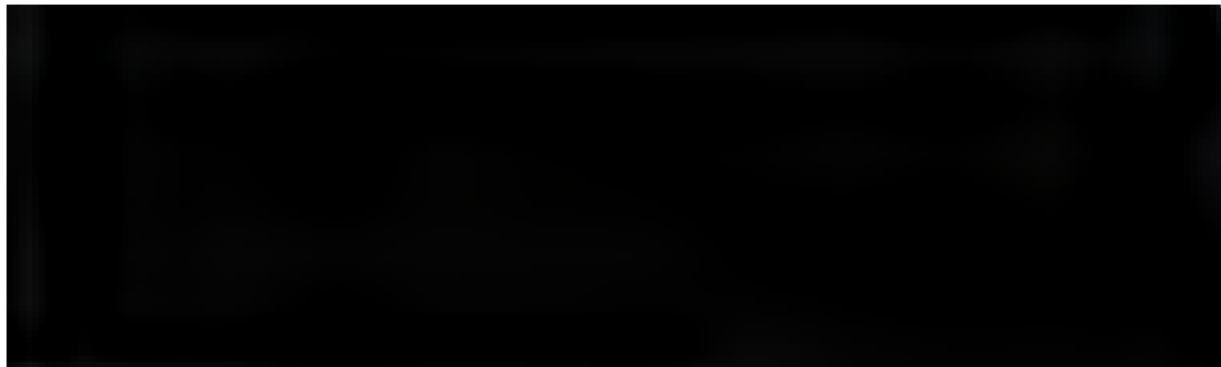
Wykres 1 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ

Perspektywa pacjenta

Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2015-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Voriconazol Polpharma*[®] (tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) wydatki pacjenta [REDACTED] o [REDACTED].

Skalkulowane oszczędności wynikające z refundacji worykonazolu *p.o.* będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Zmniejszenie wydatków pacjenta wynika z faktu, iż pacjenci przechodzą na worykonazol *p.o.* (mniejsza dopłata pacjenta w porównaniu do flukonazolu *p.o.*).



Wykres 2 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta

3.4. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

3.4.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą leczeni przeciwgrzybiczo na inwazyjną aspergilozę oraz kandydemię bez towarzyszącej neutropenii. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 oraz 6.3 (Tabela 8 i 10) w dokumencie „Analiza wpływu na budżet worykonazolu (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilożą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii” dołączonym do wniosku o refundację.

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem worykonazolu oraz innych leków przeciwgrzybiczych posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz podziałem na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 (analizy wpływu na system ochrony zdrowia) oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Worykonazol_wariant_minimalne_wymagania.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2014), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, wykorzystaną do kalkulacji analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono poniżej.

Tabela 28 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Worykonazol							
„no switch” VOR l.v.	211	127	131	135	96	98	101
„no switch” VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	492	297	306	314	40* (20)	41	42
„no switch” VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					342* (171)	352	362
„early switch”	27	16	17	17	19	19	20
„switch”	252	153	157	161	172	177	182
AMFB							
„no switch”	133	80	83	85	40	41	42
„early switch”	48	29	30	31	15	15	15
„switch”	65	39	40	41	20	20	21

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®; tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 29 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Worykonazol							
„no switch” VOR l.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	46	27	28	28	45* (22)	45	45
„no switch” VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					10* (5)	10	10

Parametr	Stan aktualny,	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
„switch”	13	8	8	8	15	15	15
„zgon”	20	12	12	12	24	24	24
AMFB/FLU							
„no switch”	289	173	174	174	328	329	330
„no switch FLU p.o.”	675	404	405	407	218	219	220
„switch”	134	80	81	81	76	76	77
„zgon”	390	234	235	235	221	222	223

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 30 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Worykonazol							
„no switch” VOR łv.	211	293	293	293	219	219	219
„no switch” VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	492	683	683	683	92* (46)	92	92
„no switch” VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					786* (393)	786	786
„early switch”	27	38	38	38	43	43	43
„switch”	252	350	350	350	394	394	394
AMFB							
„no switch”	133	185	185	185	92	92	92
„early switch”	48	67	67	67	33	33	33
„switch”	65	90	90	90	45	45	45

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

Tabela 31 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Worykonazol							
„no switch” VOR i.v.	0	0	0	0	0	0	0
„no switch” VOR p.o. (w ramach leków refundowanych)	46	77	77	77	125* (63)	125	125
„no switch” VOR p.o. (w ramach chemioterapii)					29* (14)	29	29
„switch”	13	21	21	21	43	42	42
„zgon”	20	33	33	33	67	67	67
AMFB/FLU							
„no switch”	289	486	486	485	922	921	919
„no switch” FLU p.o.*	675	1 135	1 134	1 132	614	614	613
„switch”	134	226	226	225	214	214	213
„zgon”	390	657	656	655	622	622	621

*ponieważ worykonazol postać doustna (Voriconazol Polpharma®: tabletki powlekane; 0,2 g; 20 tabl.) ma być finansowany od lipca 2015 r. w analizie założono, że 50% pacjentów będzie leczonych postacią doustną, a pozostali pacjenci będą otrzymywać worykonazol w ramach leczenia szpitalnego

3.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz minimalny

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]				Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa NFZ										
Koszty wotykoprazolu p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wydania leku w ramach wspomaganego leczenia chorób na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	1 100	2 262	2 323	1 100	2 262	2 323
Koszty funkcjonacji p.o. [PLN]	28 071	16 787	16 861	16 927	9 088	9 128	9 164	-7 699	-7 733	-7 764
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	14 195 922	14 567 731	14 935 228	16 241 676	14 242 520	14 601 063	2 045 755	-325 211	-334 166
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	297 324	301 462	305 483	292 757	296 746	300 620	-4 567	-4 716	-4 863
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perspektywa pacjenta										

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ -

WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII

I NA RECEPTĘ W CAŁYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ I PRZEZNACZEŃ

Parametr	Stan aktualny			Scenariusz „Istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty wykorzystania p.o. [PLN]*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty funkcjonacji p.o. [PLN]	28 071	16 787	16 861	16 927	9 088	9 128	9 164	-7 699	-7 733	-7 764		
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

* Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

**UZUPŁENIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ -
WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII
I NA RECEPTĘ W CAŁYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ I PRZEZNACZEŃ**

Tabela 33 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz maksymalny

Parametr	Stany aktualny	Scenariusz „strzejący” [PLN]					Scenariusz „rowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017		
Perspektywa NFZ												
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszty wydatków jaku w ramach wspomagającego leczenia objawowego nowotworu [PLN]	0	0	0	0	2 542	5 084	5 084	2 542	5 084	5 084		
Koszty fluoronazolu p.o. [PLN]	28 071	47 210	47 162	47 104	25 557	25 531	25 500	-21 653	-21 631	-21 604		
Koszty hospitalizacji [PLN]	23 499 053	33 387 402	33 383 037	33 377 764	38 083 577	32 655 592	32 650 329	4 696 174	-727 445	-727 435		
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	494 990	776 407	775 889	775 263	766 279	765 759	765 131	-10 128	-10 130	-10 133		
Calkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejacego [%]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
Perspektywa pacjenta												
Koszty worykonazolu p.o. [PLN]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGANÍ -
 WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII
 I NA RECEPTĘ W CALYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZANÍ I PRZEZNACZENÍ

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty wydatki leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty funkcjonazolu p.o. [PLN]	28 071	47 210	47 162	47 104	25 557	25 531	25 500	-21 653	-21 631	-21 604
Koszty hospitalizacji [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zróżnice w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

UZUPŁENIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ -

WORRYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA) STOSOWANY W CHEMIOTERAPII I NA RECEPTĘ W CAŁYM ZAKRESIE ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ I PRZEZNACZEŃ

Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ w latach 2015-2017 prognozowany jest [REDACTED] łącznych nakładów o: [REDACTED]

W scenariuszu minimalnym z perspektywy pacjenta w latach 2015-2017 prognozowany jest [REDACTED] łącznych nakładów o: [REDACTED]

Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ w latach 2015-2017 prognozowany jest [REDACTED] łącznych nakładów o: [REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy pacjenta w latach 2015-2017 prognozowany jest [REDACTED] łącznych nakładów o: [REDACTED]

3.5. Analiza racjonalizacyjna

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) dla wariantu: worykonazol p.o. jest finansowany jednocześnie w ramach leków refundowanych w aptece na receptę oraz w ramach chemioterapii, wykazała wzrost kosztów refundacji (dodatkowe wydatki są mniejsze niż przedstawione w dokumencie „Analiza wpływu na budżet worykonazolu (Voriconazol Polpharma®) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenii” dołączonym do wniosku o refundację). Przedstawiona analiza racjonalizacyjna (pliki [NUEVO_AR_Worykonazol_10.04.2015.pdf](#), [NUEVO_AR_Worykonazol_10.04.2015.xlsm](#)) pokrywa skalkulowane wydatki dla takiego wariantu.

4. Spis tabel

Tabela 1 Rekomendacje zagraniczne dla worykonazolu.....	4
Tabela 2 Decyzje refundacyjne dla worykonazolu	5
Tabela 3 Badania wyłączone z analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję	7
Tabela 4 Kalkulacja populacji z zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp</i>	16
Tabela 5 Liczebność populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
Tabela 6 Liczebność populacji docelowej	16
Tabela 7 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
Tabela 8 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	17
Tabela 9 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i>	18
Tabela 10 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory.....	18
Tabela 11 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	19
Tabela 12 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	19
Tabela 13 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.....	20
Tabela 14 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii	20
Tabela 15 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego	21
Tabela 16 Wyniki analizy ekonomicznej dla inwazyjnej aspergilozy – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywnego horyzontu czasowego.....	22
Tabela 17 Wyniki analizy ekonomicznej dla kandydemii – analiza podstawowa oraz analiza progowa	22
Tabela 18 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i>	24
Tabela 19 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Voriconazol Polpharma®</i>	25
Tabela 20 Koszt jednostkowy wydania leku w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory.....	26
Tabela 21 Kalkulacja kosztów jednostkowych worykonazolu postać doustna w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii	26
Tabela 22 Podział na pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych	27
Tabela 23 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego.....	27
Tabela 24 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego.....	28
Tabela 25 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy NFZ w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach.....	29
Tabela 26 Zestawienie wydatków związanych z leczeniem inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii bez towarzyszącej neutropenii z perspektywy pacjenta w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach.....	30
Tabela 27 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych.....	32

Tabela 28 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny.....	36
Tabela 29 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny	36
Tabela 30 Szacowana liczba pacjentów z inwazyjną aspergilozą w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny	37
Tabela 31 Szacowana liczba pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny.....	38
Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz minimalny	39
Tabela 33 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – scenariusz maksymalny.....	41

5. Piśmiennictwo

1. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (ostatni dostęp: 30.03.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
2. Alastruey-izquierdo A., Mellado E., Peláez T., Pemán J., Zapico S., Alvarez M., Rodríguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M.; FILPOP Study Group. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3380-7. doi: 10.1128/AAC.00383-13. Epub 2013 May 13.
3. Butrym A, Zywar K, Dzieciozenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska*; 2011; 18(1); 47-53.
4. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
5. Przondo-Mordarska A. Zakażenia szpitalne. Etiologia i przebieg. Wrocław 1999, wyd.2.
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
7. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia).
8. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
9. Zielińska E. Kontrowersje dotyczące optymalnej profilaktyki i leczenia zakażeń grzybami w stanach obniżonej odporności. *Przegląd Epidemiologiczny* 2003;57:299-307.
10. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
11. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia).
12. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (ostatni dostęp: 30.03.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
13. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36(10):1221-8. Epub 2003 May 8.
14. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.