

Rekomendacja nr 59/2015

z dnia 25 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Voriconazol
Polpharma, voriconazolum, 200 mg tab. powl. 20 szt, EAN:
5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii
u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na
flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candidia*, ciężkich zakażeń
grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp* i *Fusarium spp*.**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg tab. powl. 20 szt, EAN: 5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candidia*, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp* i *Fusarium spp* na proponowanych warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg tab. powl. 20 szt, EAN: 5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie i/lub za opłatą ryczałtową.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma we wskazaniu inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne objęcie refundacją przedstawionej technologii medycznej w pozostałych wskazaniach, ze względu na brak dowodów naukowych, które pozwoliłyby wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie worykonazolu w tych jednostkach chorobowych.

Przedstawione dowody naukowe pozwalają wnioskować o skuteczności worykonazolu we wskazaniu inwazyjnej aspergilozy, przy jednoczesnym wskazaniu braku różnic pomiędzy worykonazolem a wskazanym komparatorem we wskazaniu leczenia kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Zarówno w analizie klinicznej jak i analizie ekonomicznej rozpatrywano populacje pacjentów powyżej 2 r. ż., zaś przedstawione dowody naukowe odnosiły się do populacji powyżej 12 r. ż. co uniemożliwia określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii worykonazolem w populacji młodszych pacjentów. W grupie wiekowej od 2 r. ż. do 12 r. ż. prowadzone były badania farmakokinetyczne.

Ze względu na wątpliwości co do założenia o rozkładzie kosztów szpitalnych oraz co do założeń o użyteczności stanów zdrowia oraz brak dyskontowania, oszacowania wnioskodawcy co do opłacalności terapii są obciążone niepewnością.

Brak jest również zaufania do kalkulacji ceny progowej w oparciu o założenie, że wartość 119 577 zł odnosi się do kosztu zyskanego dnia życia, a nie do kosztu zyskanego roku życia.

Całkowity koszt terapii jednego pacjenta w sytuacji, kiedy są ograniczone możliwości zastosowania alternatywnych metod terapeutycznych stanowi przesłankę za rozważeniem finansowania przedmiotowej terapii w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ale przy powyższych wątpliwościach dotyczących opłacalności terapii istotny jest warunek obniżenia ceny leku.

Ze względu na profil działań niepożądanych, interakcje worykonazolu z innymi lekami oraz ryzyko narastania oporności antybiotykowej grzybów przy szerokim dostępie do leku przy kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, warto w opinii Prezesa rozważyć dodanie obostrzenia, że terapia może być zrealizowana tylko jako kontynuacja leczenia szpitalnego. W przypadku stosowania worykonazolu w ramach leczenia szpitalnego warto rozważyć kwestię zapewnienia dostępności tego leku w przypadku pacjentów z zakażeniem grzybiczym w przebiegu innych chorób, np. gruźlica, pierwotne i nabyte niedobory odporności.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg tab. powł. 20 szt, EAN: 5909991631777 we wskazaniu: leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candidia, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp* i *Fusarium spp*.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę/ w ramach chemioterapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt/bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Aspergiloza jest wywoływana przez ok. 35 gatunków chorobotwórczych i uczulających grzybów. Jest septyczną chorobą o różnej postaci klinicznej, którą można podzielić na trzy grupy: odpowiedź alergologiczną na zakażenie powierzchniowe lub kolonizację błon śluzowych, ograniczone układowe zakażenie inwazyjne oraz postać uogólnioną, która charakteryzuje się wysoką umieralnością występującą u chorych w immunosupresji.

Aspergiloza może objawiać się w różny sposób, ale zmiany chorobowe w 70% dotyczą układu oddechowego. Zakażenie grzybami może przybierać postać ostrej inwazyjnej aspergilozy płuc, przewlekłej martwiczej aspergilozy płuc, grzybniaka kropidlakowatego płuc, aspergilozy rozsianej lub zapalenia opłucnej.

Rokowanie w ostrej postaci aspergilozy jest złe. Inwazyjna aspergiloza o pierwotnym charakterze w grupach szczególnie narażonych charakteryzuje się 80% ryzykiem zgonu, zaś w przypadkach z towarzyszącą neutropenią ryzyko wzrasta do 90%

Zakażenie grzybami z rodzaju *Candidia*

Kandydemia jest wywoływana przez grzyby drożdżopodobne z rodziny *Candidia*. Grzyby te są naturalnie występującymi saprofitami skóry i przewodu pokarmowego, jednak do zakażenia może dochodzić również drogą egzogenną, poprzez uszkodzoną skórę, z udziałem personelu medycznego, sprzętu chirurgicznego, materiałów opatrunkowych czy poprzez zakażone cewniki naczyniowe. Kandydemię definiuje się jako zakażenie ogólnoustrojowe grzybami z gatunku *Candida* (stwierdzenie

obecności antygenów Candida we krwi pacjenta). Kandydozę, czyli zakażenie miejscowe, najczęściej obserwuje się w obrębie skóry i błon śluzowych jamy ustnej. Postać rozsiana z towarzyszącą fungemią występuje rzadziej i dotyczy pacjentów pediatrycznych lub z grup ryzyka.

Infekcje grzybami z gatunku Candida mogą wywoływać niegroźne grzybice powierzchniowe lub postaci inwazyjne. Wśród postaci układowych wyróżniamy: fungemię, zakażenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie gałki ocznej, wsierdza, wątroby i nerek.

Rokowanie w przypadku ostrej głębokiej kandydozy jest niekorzystne. W przypadku braku podjęcia wczesnej interwencji choroba może zakończyć się zgonem pacjenta. Zakażenia nieprowadzące do rozsiewu krwiopochodnego nie stanowią zagrożenia dla życia pacjenta.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w leczeniu zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* i *Candida* w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych stosuje się:

- Flukonazol, w ramach grup limitowych: 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne, 110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postaci farmaceutyczne, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%;
- Itrakonazol, w ramach grupy limitowej: 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%;
- Posakonazol, w ramach grupy limitowej: 112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol, z poziomem odpłatności dla pacjenta ryczałt;
- Amfoterycyna B finansowana w zakresie leczenia szpitalnego;
- Kaspofungina finansowana w zakresie leczenia szpitalnego;
- Anidulafungina finansowana w zakresie leczenia szpitalnego;
- Mykofenolina finansowana w zakresie leczenia szpitalnego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Worykonazol to lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli, którego mechanizm działania polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, który stanowi istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu.

Wskazaniem do stosowania jest leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. Lek może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 2 r. ż.

Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych w omawianej technologii medycznej nie przedstawiono analiz dla dwóch wskazań zawartych we wniosku refundacyjnym tj. ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida*, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp i *Fusarium* spp.

Obecnie preparat nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym ze wskazań.

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.

Skuteczność kliniczna

Leczenie inwazyjnej aspergilozy; worykonazol vs. amfoterycyna B

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie pierwotne porównujące skuteczność worykonazolu z amfoterycyną B. Badanie zakładało podział populacji pacjentów wg dwóch definicji inwazyjnej aspergilozy: przyjętej przez twórców badania (GCA) oraz zaproponowanej przez EORTC/MSG 2008. Populacja ITT w badaniu GCA wynosiła 197 osób w grupie badanej i 194 w grupie kontrolnej. Populacja EORTC/MSG 2008 wynosiła 179 osób w grupie badanej i 164 osoby w grupie kontrolnej. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. W badaniu testowano hipotezę non-inferiority oraz superiority. Badanie oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.

Worykonazol w porównaniu do amfoterycyny B istotnie statystycznie:

- zwiększył 3 miesięczny wskaźnik przeżycia (HR: 0,59 (95%CI: 0,40; 0,88) dla populacji GCA i 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82 dla populacji EORTC/MSG);
- uzyskał pozytywną odpowiedź na leczenie (w populacji GCA dla ITT i mITT RB: 1,79 (1,37; 2,33), 1,67 (1,25; 2,24); w populacji EORTC/MSG RB: 1,83 (1,40; 2,40);
- uzyskał częściową odpowiedź na leczenie (w populacji GCA dla mITT RB: 2,22(1,33; 3,40);
- wykazał, że leczenie 4-5 pacjentów worykonazolem zamiast amfoterycyną B przez okres 12 tygodni uniknie się 1 dodatkowego przypadku negatywnej odpowiedzi na leczenie;
- wykazał, że leczenie 5 pacjentów worykonazolem zamiast amfoterycyną B przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku niepowodzenia leczenia.

Worykonazol w porównaniu do amfoterycyny B nie wpłynął istotnie statystycznie na:

- odsetek zgonów;
- całkowitą odpowiedź na leczenie;
- stabilizację leczenia;
- niejednoznaczność odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa w porównaniu worykonazolu z amfoterycyną B częściej w grupie leczonej worykonazolem obserwowano zaburzenia widzenia, halucynacje i uczucie splątania oraz reakcje skórne. Rzadziej w grupie worykonazolu obserwowano zaś utratę pacjentów z badania, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane ogółem oraz gorączkę lub dreszcze. Porównywalnie często odnotowywano duszności, niedociśnienie, hipoglikemię, inne zaburzenia metaboliczne, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia przewodu pokarmowego oraz zaburzenia wątroby,

Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, worykonazol vs amfoterycyna B/flukonazol

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie pierwotne porównujące skuteczność worykonazolu do amfoterycyny B/flukonazolu. Populacja ITT wynosiła 283 osoby w grupie badanej i 139 osoby w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej leczenie polegało na podawaniu amfoterycyny B przez 3-7 dni, a następnie podawano flukonazol. Okres obserwacji

wynosił 12 tygodni. Testowana hipoteza non-inferiority. Badanie zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad.

Worykonazol w porównaniu do amfoterycyny B/flukonazolu w żadnym z omawianych punktów końcowych nie uzyskał wyników istotnie statystycznie wskazujących na różnice w skuteczności porównywanych terapii.

W omawianym punkcie końcowym dotyczącym 14 tygodniowego przeżycia odnotowano mniej zgonów w grupie worykonazolu (51 vs 88). W obu terapiach odnotowano porównywalne wyniki dotyczące wskaźnika sukcesu leczenia (w 12 tyg. po zakończeniu terapii; w ostatnim możliwym punkcie czasowym oraz w różnych punktach czasowych), wskaźniku niepowodzenia leczenia i niepowodzeniu terapii po zakończeniu terapii (testowano hipotezę non-inferiority).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wskazała na częstsze występowanie działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych w grupie amfoterycyny B/flukonazolu. Porównywalny był odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w obydwu porównywanych grupach. Rezygnacja z powodu zgonu pacjenta była częstsza w grupie kontrolnej, natomiast rezygnacja z powodu zastosowanego leczenia była większa w grupie badanej.

Populacja dzieci od 2 r. ż. do 12 r. ż.

Zgodnie z ChPL Voriconazol Popharma „bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci).”

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej odnaleziono 3 jednoramienne badania obserwacyjne (Heintz 2011, Jacobs 2012, Eiden 2007) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia worykonazolem inwazyjnych infekcji grzybiczych oraz inwazyjnej aspergilozy. Populacja w badaniach wynosiła 264,113 i 187 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 1-193 dni, 1-183 dni i 4 lata.

W badaniu Heintz 2011 pozytywny efekt leczenia uzyskano u 90,2% pacjentów z aspergilozą płucną i u 84,5% pacjentów z kandydemią. W badaniu Jacobs 2012 pozytywna odpowiedź na leczenie uzyskano w 58,3% przypadków

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla worykonazolu

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych występujących często lub bardzo często zalicza się: zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, złuszczone zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień, ból głowy, zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje, zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: CHP, ASPAT, ALAT, GGTP, LDH, fosfataza zasadowa, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, plamica, hipoglikemia, hipokaliemia, gorączka, reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie, zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie, chromatopsja, światłowstręt, tarcza zastoinowa, choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek, ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej, ostra niewydolność nerek, krwimocz, zapalenie zatok, depresja, omamy, lęk, obrzęk obwodowy, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, ból pleców.

W raportach FDA odnotowano zgłoszenia fluorozy i zapalenia okostnej w długim okresie stosowania leku. W dokumencie przygotowanym przez EMA zwrócono uwagę na przypadki wystąpienia raka

kolczystokomórkowego skóry. Na stronie URPL odnaleziono komunikat, w którym zawarto informację na temat ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry związanego z długotrwałą terapią produktem leczniczym zawierającym worykonazol.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dla dwóch wskazań tj. ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candidia*, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp* i *Fusarium spp*, a zatem nie można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie w tych wskazaniach.
- Analizę kliniczną oparto na 2 badaniach randomizowanych, które oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.
- Analizę zgodną z intencją leczenia w przypadku aspergilozy zachowano jedynie w przypadku pacjentów, którzy uzyskiwali pozytywną odpowiedź na leczenie.
- W badaniu istniała możliwość podawania worykonazolu w postaci doustnej, jak i dożylniej, natomiast wnioskowana terapia odnosi się jedynie do postaci doustnej. Należy jednak zauważyć, że w omawianym badaniu czas podawania leku w formie doustnej u pacjentów z aspergilozą wynosił 10 dni, zaś mediana czasu trwania leczenia wyniosła 77 dni. Dodatkowo doustna postać leku charakteryzuje się wysoką biodostępnością, co daje możliwość zmiany drogi podania leku, gdy jest to konieczne. Wnioskowana populacja to dorośli i dzieci powyżej 2 r. ż., natomiast do badania włączano pacjentów z inwazyjną aspergilozą i kandydemią powyżej 12 r. ż., co nie do końca odpowiada wnioskowanej populacji, a tym samym nie pozwala wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie terapii u młodszych pacjentów młodszych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił 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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Inwazyjna aspergiloza

Ocena ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy kosztów-efektywności w 12 tygodniowym i dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. W analizie nie założono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych w odniesieniu do obu horyzontów czasowych. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty hospitalizacji pacjenta, koszt wizyt ambulatoryjnych i koszty zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy ICER wynosi:

Dla 12 tygodniowego horyzontu czasowego:

- 85 177,79 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i 71 803,95 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego
- 85 999, 34 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i 71 803,95 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy wspólnej

W dożywotnym horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności wskazuje terapię worykonazolem jako dominującą zarówno z perspektywy płatnika jak i z perspektywy wspólnej.

Cena progowa wyliczona przez wnioskodawcę wynosi:

- W 12 tygodniowym horyzoncie czasowym 2 141,34 PLN z perspektywy NFZ i 2 138,56 z perspektywy wspólnej
- W dożywotnym horyzoncie czasowym 28 805,75 PLN z perspektywy NFZ i 28 803, 00 PLN z perspektywy wspólnej.

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Ocena ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy kosztów-efektywności w 14 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. W analizie nie przeprowadzono dyskontowania. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty hospitalizacji pacjenta, koszt wizyt ambulatoryjnych i koszty zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy ICER wynosi:

- 576,31 PLN/LDG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 565,59 PLN/LDG (LDG-zyskane dni życia) w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy NFZ
- 210 795,63 PLN/LYG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 206 807,92 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy NFZ wg obliczeń Agencji
- 563,71 PLN/LDG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 552,18 PLN/LDG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy wspólnej
- 206 185,16 PLN/LYG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 201 966,91 PLN/LYG w przypadku chemioterapii z perspektywy wspólnej wg obliczeń Agencji.

Cena progowa wyliczona przez wnioskodawcę wynosi 414 677,76 PLN z perspektywy NFZ i 414 721,54 z perspektywy wspólnej.

Na niepewność oszacowań przedstawionych w analizie wnioskodawcy wpływa:

- Brak badań oceniających skuteczność wnioskowanej terapii w populacji poniżej 12 r. ż. w związku z czym nie można określić opłacalności w tej grupie wiekowej.
- Trudność w oszacowaniu kosztów hospitalizacji pacjentów ze względu na rozmieszczenie chorych na różnych oddziałach szpitalnych względem choroby podstawowej. Rzeczywisty koszt hospitalizacji jest uzależniony od choroby podstawowej pacjenta.
- Założenie o hospitalizacji pacjenta w co trzecim cyklu, które nie zostało wsparte żadną medyczną przesłanką. Nie można wykluczyć, że pacjent będzie w całym 12 tygodniowym okresie poddawany hospitalizacji. Trudno natomiast stwierdzić na ile będzie to koszt różniący

porównywane terapie. Założenie o kosztach hospitalizacji przedstawione w obliczeniach własnych Agencji zmienia wnioskowanie o opłacalności terapii.

- Ze względu na brak dowodów naukowych wnioskowana populacja została ograniczona do dwóch z czterech wskazań, tj. leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii
- Wyliczenie ceny progowej przy założeniu, że wartość 119 577 zł odnosi się do zyskanego dnia życia, a nie do zyskanego roku życia.
- Głównym punktem oparcia dla wskazania wartości zyskanych lat życia i było istnienie choroby podstawowej, co ma istotne znaczenie, ale w sytuacji, w której zakażenie grzybicze może zakończyć się zgonem pacjenta nie powinno być to jedyne uzasadnienie. W takiej sytuacji, przy braku wiarygodnych danych w wątpliwość należy poddać sens przeprowadzonego modelowania, gdyż z założenia nie uwzględnia realnej wartości wyjściowej dla danego parametru.
- W przedstawionej analizie dokonano również obliczeń dla dożywotniego horyzontu czasowego we wskazaniu inwazyjnej aspergilozy. Nie uwzględnienie w obliczeniach dyskontowania należy uznać za istotne ograniczenie oszacowań w analizie wnioskodawcy.
- Przyjęcie 10 letniego (dożywotniego) horyzontu może budzić wątpliwości, ponieważ po ukończeniu tego okresu nie we wszystkich przypadkach zakończyło się zgonem. Dlatego też zasadne byłoby wydłużenie horyzontu czasowego, tak aby możliwa była ocena wszystkich różnic między wynikami wnioskowanej technologii medycznej a komparatorami, lub też skrócić horyzont czasowy do okresu obserwacji badania.

Obliczenia własne Agencji

Inwazyjna aspergiloza

Wyniki dla 12 tygodniowego horyzontu czasowego:

- 367 731,07 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i 354 357,08 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego
- 368 552,69 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i 354 357,08 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy wspólnej

Wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego:

- 1 823,86 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i 1 823,86 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego
- 1 837,13 PLN/LYG w przypadku refundacji w aptece na receptę i / 1 607,87 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy wspólnej

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Wyniki dla 14 tygodniowego horyzontu czasowego:

- 227 740,58 PLN/LYG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 223 815,87 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy NFZ
- 223 130,20 PLN/LYG w przypadku refundacji na receptę w aptece i 218 911,86 PLN/LYG w przypadku finansowania w ramach chemioterapii z perspektywy wspólnej

Wartość ceny progowej zbytu netto w tym wskazaniu powinna wynieść ok. 1 134 zł w perspektywie NFZ oraz ok. 1 177 zł w perspektywie wspólnej dla opakowania Voriconazol Polpharma, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl

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. nr 122, poz.696 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

W analizie klinicznej we wskazaniu kandydemia bez towarzyszącej neutropenii jako komparator przyjęto AMFB i flukonazol, które są lekami objętymi refundacją. Analiza nie wykazała przewagi skuteczności klinicznej worykonazolu nad powyższym komparatorem, więc zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy obliczono, że z perspektywy NFZ cena zbytu netto wnioskowanej technologii przy której koszt stosowania worykonazolu jest równy stosowania amfoterycyny B/flukonazolu wynosi ok. 18,70 PLN.

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.

Ocenę wpływu na budżet przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego. Przyjęto 2,5 letni horyzont czasowy. Przyjęto, że 100% pacjentów będzie się stosować do wskazań terapii.

Oszacowana w analizie wpływu na budżet populacja określona zakresem wskazań przedstawionych we wniosku refundacyjnym miałyby wynieść: 2 848 w 2015r., 2 886 w 2016r., 2 914 w 2017r.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie terapii worykonazolem ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [] w pierwszym roku i ok. [] i [] w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną (w tym perspektywę pacjenta) i współpłacenie pacjenta, może to wygenerować oszczędności w wysokości ok. [] w każdym roku.

W wariantcie minimalnym wydatki NFZ zwiększą się o [] w pierwszym roku finansowania i o [] i [] w kolejnych latach. Przyjęcie współpłacenia przez pacjenta w ramach perspektywy wspólnej (w tym perspektywy pacjenta) wygeneruje oszczędności [] w pierwszym roku i [] w kolejnych latach.

W wariantcie maksymalnym wydatki NFZ zwiększą się o ok. [] w pierwszym roku i [] w kolejnych latach. Przyjęcie współpłacenia w ramach perspektywy wspólnej (w tym perspektywę

pacjenta) wygeneruje oszczędności ok. [redacted] w pierwszym roku i ok. [redacted] w kolejnych latach.

W analizie wrażliwości rozpatrzono założenie o możliwości finansowania worykonazolu w ramach chemioterapii. Analiza pokazała, że pozytywna decyzja spowoduje wzrost wydatków NFZ [redacted] w pierwszym roku oraz o [redacted] i [redacted] w kolejnych latach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy pacjenta wskazują na możliwe oszczędności rzędu [redacted] w każdym z trzech analizowanych okresów

Na niepewność oszacowań przedstawionych w analizie wnioskodawcy wpływa:

- W celu oszacowania populacji docelowej posłużono się danymi europejskimi z uwagi na brak wystarczających danych krajowych. W tej sytuacji należy mieć na uwadze różnice pomiędzy systemami opieki zdrowotnej oraz sposobu raportowania zakażeń szpitalnych. Dodatkowo zastrzeżenie budzi fakt, że przytoczone dane pochodzą z lat 90. co może wskazywać na nieaktualność przytoczonych wartości. Z odnalezionych dowodów naukowych wynika, że zakażenia grzybicze w Polsce wykazują tendencję wzrostową, a więc biorąc pod uwagę powyższe przedstawione w analizie dane mogą być niedoszacowane.
- W analizie uwzględniono niższy odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, który został wskazany w europejskich badaniach epidemiologicznych. Nie uwzględniono natomiast opinii ekspertów klinicznych, którzy wskazywali na wyższą liczbę pacjentów w w/w schorzeniach. Przyjęcie tego źródła danych jest zasadne z punktu widzenia EBM, ale warto byłoby w scenariuszu konserwatywnym porównać wyniki uzyskane przy różnych założeniach.
- Ze względu na brak dowodów naukowych wnioskowana populacja została ograniczona do dwóch z czterech wskazań, tj. leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

Obliczenia własne Agencji:

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie terapii worykonazolem ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] w pierwszym roku i [redacted] i [redacted] w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólna i współpłacenie pacjenta, może to wygenerować oszczędności w wysokości - [redacted] w pierwszym roku i [redacted] i [redacted] w kolejnych latach.

W wariantcie minimalnym wydatki NFZ zwiększą się o [redacted] w pierwszym roku finansowania i o [redacted] i [redacted] w kolejnych latach. Przyjęcie współpłacenia przez pacjenta w ramach perspektywy wspólnej wygeneruje oszczędności [redacted] w pierwszym roku i [redacted] i [redacted] w kolejnych latach.

W wariantcie maksymalnym wydatki NFZ zwiększą się o [redacted] w pierwszym roku i [redacted] i [redacted] w kolejnych latach. Przyjęcie współpłacenia w ramach perspektywy wspólnej wygeneruje oszczędności [redacted] w pierwszym roku i - [redacted] i [redacted] w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy zakłada kontynuowanie terapii worykonazolem warunkach domowych przez pacjentów, którzy nie wymagają hospitalizacji. Populacja w analizie została zawężona do pacjentów przebywających na oddziałach hematologicznych.

Wdrożenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje przy założeniach scenariusza podstawowego uwolnienie łącznie ok. 3,4 mln PLN w latach 2015-2017, Przy założeniach wariantu minimalnego oszczędności płatnika publicznego wyniosą ok. 2,1 mln PLN, natomiast przyjęcie założeń wariantu maksymalnego spowoduje oszczędności rzędu 4,7 mln PLN.

Przedstawione założenie odnosi się do uniknięcia kosztu związanego z hospitalizacją, która jest finansowana przez NFZ z odrębnego budżetu niż budżet przeznaczony na refundację. Zgodnie z zapisami ustawy analiza racjonalizacyjna powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące sposobu refundacji leków.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 24 rekomendacje kliniczne dla stosowania worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Jedynie w dwóch dokumentach wskazano ograniczenia dotyczące stosowania wnioskowanej technologii, które odnosiły się do stosowania worykonazolu tylko u pacjentów z inwazyjną aspergilozą i jednocześnie z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie itrakonazolem lub amfoterycyną (GMMM 2010) oraz do zwrócenia uwagi na różnice w farmakokinetyce worykonazolu u poszczególnych pacjentów (FUNGINOS 2006)

Odnaleziono łącznie 12 rekomendacji refundacyjnych dla omawianych wskazań. Wszystkie z nich zalecają refundację worykonazolu dla inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii. W rekomendacji HAS zaleca się poziom odpłatności 65%. W przedstawionych rekomendacjach nie wskazano ograniczeń.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.638.2015.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Voriconazol Polpharma, voriconazolum, 200 mg tab. powł. 20 szt, EAN: 5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp i *Fusarium* sppo uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Voriconazol Polpharma (voriconazolum), EAN: 5909991063177, we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym *C. krusei*), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp oraz Stanowiska Rady nr 100/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Voriconazol Polpharma (voriconazolum), EAN: 5909991063177, we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym *C. krusei*), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Voriconazol Polpharma (voriconazolum), EAN: 5909991063177, we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym *C. krusei*), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Voriconazol Polpharma (voriconazolum), EAN: 5909991063177, we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.
3. Analiza Weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-16/2015 "Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Voriconazol Polpharma (voriconazolum) we wskazaniach: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp"