



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, listopad 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	I	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH Josephspitalstraße 15/4. Stock, 80331 München Niemcy		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	14
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	17
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	23
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	28
3.3. HORYZONT CZASOWY	28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	29
3.5. MODELOWANIE	32
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	41
3.7. OCENA KOSZTÓW	73
3.8. DYSKONTOWANIE	91
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	91
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	93
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	100
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	100
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	103
4.3. ZESTAWIENIE ROCZNYCH KOSZTÓW TERAPII INNOWACYJNYMI LEKAMI STOSOWANYMI W RZADKICH CHOROBAH W WARUNKACH POLSKICH	115
4.4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	118
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	119
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	120
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	120
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	120
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	133
7. DYSKUSJA	134
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	135
9. BIBLIOGRAFIA	138
10. SPIS TABEL	147
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	149
12. ANEKS	150
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	150
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	158

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ; błonowy regulator przewodnictwa
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV1%	W niniejszym opracowaniu skrót stosowany do oznaczenia <i>FEV1% predicted</i> , tj. wystandaryzowanego wskaźnika Tiffeneau (stosunku FEV1 do pojemności życiowej) – ilorazu wskaźnika Tiffeneau u danego pacjenta i średniej wartości wskaźnika w populacji osób w takim samym wieku, płci i budowie ciała
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IRR	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Angielska agencja oceny technologii medycznej
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> ; Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego uwzględniającego podawanie produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją G551D lub innymi mutacjami bramkującymi genu CFTR w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną uwzględniającą standardową opiekę pacjentów z analizowanej populacji.
- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu Kalydeco® ze standardową opieką w ramach proponowanego programu lekowego w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne i droższe w odniesieniu do standardowej terapii niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej. Ustalono, że dodanie produktu leczniczego Kalydeco® do standardowej terapii pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, z mutacją bramkującą genu CFTR spowodowało wydłużenie oczekiwanej mediany przeżycia pacjenta z analizowanej populacji o 11 lat i wiązało się z uzyskaniem dodatkowo 4,5 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% przedział ufności: 1,9 – 7,9). [REDACTED]
- ❖ [REDACTED]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji scenariuszy analizy wrażliwości.
- ❖ [REDACTED] Uznano, iż pomimo braku spełnienia kryteriów użytecznych zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (przekroczenie progu opłacalności), przedstawione informacje pozwoliły uzasadnić cenę wnioskowanej technologii w ramach podejścia egalitarnego
- ❖ Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających długookresową skuteczność wnioskowanej technologii (por. rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.1.) oraz brak szczegółowych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich umożliwiających uwzględnienie pełnego wpływu wnioskowanej technologii na koszty standardowej opieki.

STRESZCZENIE

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i z perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku co 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy niniejszej analizy) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR (zgodnie ze statusem rejestracyjnym Europejskiej Agencji Leków) i którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (**C**),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych uwzględniających podawanie iwakaftoru pacjentom z mutacją G551D i które zostały potwierdzone przez doniesienia z praktyki klinicznej oraz wyniki randomizowanego badania klinicznego uwzględniającego pozostałe mutacje bramkujące genu CFTR); uwzględniono następujące punkty końcowe badania klinicznego: zmiana FEV1% (u pacjentów w wieku ≥ 6 lat), zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjentów (u pacjentów w wieku ≥ 6 lat) i zmianę częstotliwości występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej; tylko u pacjentów w wieku ≥ 12 lat) (**O**),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: mediany dalszego trwania życia pacjentów z analizowanej populacji, oczekiwanego wieku pacjenta w którym nastąpi zgon, zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (**O**).

W ramach analizy ekonomicznej zestawiono również dostępne informacje na temat produktów leczniczych refundowanych w chorobach dziedzicznych i wycelowanych w bezpośrednie skutki defektu genetycznego – uzasadniono cenę wnioskowanej technologii lekowej w ramach podejścia egalitarnego.

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu CFTR. Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego.

W opracowaniu rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu CFTR: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D (aktualnie zarejestrowane wskazanie [127], [150]; listopad 2014 roku).

Założono, że produkt leczniczy Kalydeco® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]), [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Dodatkowo uwzględniono perspektywę społeczną (absenteizm wśród pracujących dorosłych; opieka nieformalna dzieci do 18 roku życia [wpływ chorego dziecka na aktywność zawodową opiekuna]; trwała niezdolność do pracy dorosłych pacjentów [renta z powodu mukowiscydozy]; przedwczesne zgony [obniżone przeżycie w odniesieniu do osób z populacji generalnej Polski]) i przy uwzględnieniu wyłącznie utraconych dochodów w sektorze finansów publicznych.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje: uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.3.), wyniki wywiadu kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 100 dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (badanie przeprowadzone przez Fundację MATIO; por. rozdział 12.1.2.) i wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 100 opiekunów pacjentów w wieku poniżej 18 lat [95], [96].

W ramach walidacji uwzględniono również informacje dotyczące bezpośrednich kosztów leczenia mukowiscydozy w Polsce opublikowane przez Stelmach i wsp., 2004 [99].

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemiedycznych i pośrednich istotnych z perspektywy: płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i/albo społecznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5.). Uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne i charakterystyki (zaostżenia choroby, obniżenie wartości FEV1% w czasie) potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

W oparciu o dostępne informacje horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.). W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego. Model został przystosowany do warunków polskich oraz zaktualizowany w oparciu o: nowe dowody kliniczne

dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii, dane dotyczące jakości życia i informacje dotyczące struktury modelu – w opracowaniu odniesiono się do wszystkich ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 3.5. i 6.2.).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną: analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.). Przedstawiono również oszacowanie cen zbytu netto, przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do opcjonalnej technologii jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów niepewnych.

Mając na uwadze charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy stosowany w chorobie rzadkiej; brak alternatywy dla wnioskowanej technologii) w opracowaniu zestawiono również dostępne informacje na temat produktów leczniczych refundowanych w chorobach dziedzicznych i wycelowanych w bezpośrednie skutki defektu genetycznego – uzasadniono cenę wnioskowanej technologii lekowej w ramach podejścia egalitarnego, przy uwzględnieniu następujących parametrów: wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, liczby pacjentów predysponowanych do leczenia danym produktem w Polsce i rocznego, maksymalnego kosztu stosowania danego produktu u jednego pacjenta w warunkach polskich.

Zidentyfikowano sześć leków spełniających powyższe kryteria: Myozyme[®] (αglucosidase alfa), Elapraxe[®] (idursulfase), Naglazyme[®] (galsulfase), Cerezyme[®] (imiglucerase), Aldurazyme[®] (laronidase), Vpriv[®] (velaglucerase alfa).

Wszystkie uwzględnione w opracowaniu technologie są enzymatycznymi terapiami zastępczymi i podobnie jak iwakaftor redukują bezpośrednie skutki mutacji genetycznej będącej przyczyną choroby pacjenta (uwzględnione produkty zastępują białko spełniające rolę enzymu inaktywowanego w wyniku mutacji genetycznej; iwakaftor przywraca funkcjonalność białka spełniającego rolę transportera błonowego inaktywowanego w wyniku mutacji genetycznej).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

W ramach analizy podstawowej wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kalydeco[®] do standardowej terapii pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, z mutacją bramkującą genu CFTR spowodowało wydłużenie oczekiwanej mediany przeżycia pacjenta z analizowanej populacji o 11,07 lat (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% przedział ufności: 6,85 – 18,13) i wiązało się z uzyskaniem dodatkowo 4,576 zdyskontowanych lat życia (95%CI: 3,212 – 6,228) i 4,531 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; 95%CI: 1,860 – 7,950).

W ramach analizy kosztów ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z: wyższymi kosztami bezpośrednimi medycznymi i niemedyicznymi wynikającymi z przedłużenia okresu

generowania kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (przedłużenia życia) oraz kosztu iwakaftoru, niższym kosztem utraconej produktywności wśród pacjentów z analizowanej populacji, ale wyższym kosztem całkowitym niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej, w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (standardowa terapia bez dodatku iwakaftoru) i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Kalydeco® w ramach opieki pacjenta z mukowiscydozą, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wykazały, iż stosowanie produktu Kalydeco® w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (realizacji proponowanego programu lekowego) i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest bardziej skuteczne, ale droższe niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do stosowania samej standardowej opieki.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej kilkunastokrotnie przekroczyła próg opłacalności przyjęty na poziomie 119 577 PLN. Niemniej jednak wykazano, że jest to zjawiskiem powszechnym wśród aktualnie refundowanych technologii lekowych stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wnioskowania w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności mają: współczynniki kierunkowe równania korelującego FEV1% z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji (zmiana ICUR w zakresie od -31% do +78% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej); stopa dyskontowa dla efektów (zmiana ICUR w zakresie od -57% do +34%); stopa dyskontowa dla kosztów (zmiana ICUR w zakresie od -21% do +40%); roczna zmiana FEV1% w grupie badanej (zmiana ICUR w zakresie od -25% do +39%); stopień redukcji kosztu iwakaftoru po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej (wzrost ICUR o 48% w przypadku uwzględnienia minimalnej redukcji wynikającej z ustawy o refundacji leków [30]); roczna zmiana FEV1% w grupie kontrolnej (zmiana ICUR w zakresie od -9% do +12%).

Realizacja zdefiniowanych scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczących wysokości stóp dyskontowych generowała zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności w zakresie od -57% do +34% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej; skrajne scenariusze ekstrapolacji wyników zdrowotnych (zmiana FEV1% w

grupie badanej i grupie kontrolnej) generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -37% do +65% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Opcjonalne zestawy danych dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od +4% do +18% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Uwzględnienie opcjonalnych modeli korelujących charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym (modeli konwertujących dodatkowy efekt iwakaftoru wykazany w ramach badań klinicznych na wyniki użyteczności – prawdopodobieństwo zgonu; w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania [70]) obniżyło inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności o 6 – 10% w odniesieniu do wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu i realizacja pozostałych scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości generowała zmianę wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności nieprzekraczającą $\pm 6\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Wykazano, że przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN stosowania wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

Zestawienie rocznych kosztów terapii, liczby pacjentów oraz wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności dla technologii lekowych aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi pozwoliło wykazać, że wnioskowana technologia: z dużym prawdopodobieństwem jest tańsza od obecnie refundowanych leków sierocych; cechuje się niższym inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności co obecnie refundowane w Polsce leki sieroce oraz cechuje się korzystniejszym od refundowanych leków sierocych stosunkiem maksymalnego rocznego kosztu stosowania u jednego pacjenta do liczby pacjentów z populacji docelowej.

Zwrócono uwagę, iż podobnie jak w przypadku wnioskowanej technologii wszystkie uwzględnione w opracowaniu leki sieroce nie posiadają bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających wpływ na przeżycie całkowite [104]. Dostępnych jest jednak wiele źródeł potwierdzających wpływ predykcyjny na przeżycie całkowite punktów końcowych badań klinicznych dla iwakaftoru (por. rozdział 2.5.).

W odróżnieniu od pozostałych leków, Kalydeco® posiada dowody naukowe potwierdzające jego wpływ na jakość życia mierzoną kwestionariuszem EQ-5D [41], [104], [128].

Ustalono, iż pomimo braku spełnienia kryteriów utylitarnych zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (przekroczenie progu opłacalności), przedstawione informacje pozwoliły uzasadnić cenę wnioskowanej technologii w ramach podejścia egalitarnego.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, produktu Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku co 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy niniejszej analizy) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR (zgodnie ze statusem rejestracyjnym Europejskiej Agencji Leków) i którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (**C**),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych uwzględniających podawanie iwakaftoru pacjentom z mutacją G551D i które zostały potwierdzone przez doniesienia z praktyki klinicznej oraz wyniki randomizowanego badania klinicznego uwzględniającego pozostałe mutacje bramkujące genu CFTR); uwzględniono następujące punkty końcowe badania klinicznego: zmiana FEV1% (u pacjentów w wieku ≥ 6 lat),

- zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjentów (u pacjentów w wieku ≥ 6 lat) i zmianę częstotliwości występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej; tylko u pacjentów w wieku ≥ 12 lat) (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: mediany dalszego trwania życia pacjentów z analizowanej populacji, oczekiwanego wieku pacjenta w którym nastąpi zgon, zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy ekonomicznej zestawiono również dostępne informacje na temat produktów leczniczych refundowanych w chorobach dziedzicznych i wycelowanych w bezpośrednie skutki defektu genetycznego – uzasadniono cenę wnioskowanej technologii lekowej w ramach podejścia egalitarnego.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej na co najmniej jednym allelu genu CFTR.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego.

W opracowaniu rozważano obecność następujących mutacji bramkujących na co najmniej jednym allelu genu CFTR: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D (aktualnie zarejestrowane wskazanie [127], [150]; sierpień 2014 roku).

Założono, że produkt leczniczy Kalydeco® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Kalydeco® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu [40].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [160].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w ramach proponowanego programu lekowego, w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie iwakaftoru zgodnie z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [127], opisem proponowanego programu lekowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.) oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [41].

Zgodnie z projektem programu lekowego dawkowanie wnioskowanej technologii powinno uwzględniać:

- zalecaną dzienną dawkę iwakaftoru wynoszącą 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg);
- redukcję dawki do 150 mg dwa razy w tygodniu w przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna);
- redukcję dawki 150 mg raz na dobę w przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna);
- redukcję dawki do 150 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B);

- redukcję dawki do 150 mg co drugi dzień u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C).

Mając na uwadze brak informacji na temat charakterystyki polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu, w opracowaniu uwzględniono oczekiwane zużycie iwakaftoru określone na podstawie:

- współczynnika adherencji do zalecanego dawkowania określonego w ramach badań klinicznych;
- określonego w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.3.) prawdopodobieństwa zdarzeń, że pacjent z analizowanej populacji będzie stale (niewydolność wątroby) lub okresowo (stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A) wymagał redukcji dziennej dawki iwakaftoru.

Całkowita zalecana dawka iwakaftoru wynosi 109 575 mg w roku (liczba dni w statystycznym roku, tj. 365,25, pomnożona przez dawkę dobową 300 mg/d).

Współczynnik adherencji (odsetek przyjętych dawek w odniesieniu do zalecanej liczby dawek przez lekarza prowadzącego terapię iwakaftorem) został określony na poziomie 91%, zgodnie z informacjami przedstawionymi w odnalezionych analizach ekonomicznych (uwzględniono wyniki badania STRIVE) [52]-[55], [58]-[63].

Uwzględniona wartość została potwierdzona w ramach badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich (dane z praktyki klinicznej) – wśród 17 obserwowanych pacjentów, 14 pacjentów cechowała 100% adherencja, a 3 pacjentów przyjmowało tylko 45,4% z zalecanych dawek. Wypadkowy współczynnik adherencji wśród ww. pacjentów wyniósł 90,4% [115].

Po uwzględnieniu współczynnika adherencji zaobserwowano spadek zużycia iwakaftoru do poziomu 99 713,25 mg w statystycznym roku (iloczyn 109 575 mg/rok i 91%).

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych ustalono prawdopodobieństwo zdarzeń, że pacjent z analizowanej populacji będzie stale (niewydolność wątroby) lub okresowo (stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A) wymagał redukcji dziennej dawki iwakaftoru (por. tabela poniżej).

Tabela 1. Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w zakresie prawdopodobieństwa konieczności stałej lub okresowej redukcji dziennej dawki iwakaftoru.

Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia B (Child-Pugh)	3,0%	0,4%	8,0%
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia C (Child-Pugh)	1,5%	0,7%	2,6%
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał	15,5%	0,2%	53,1%

stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A			
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania umiarkowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A	17,5%	1,4%	47,9%

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych ustalono także, że pacjent wymagający zastosowania inhibitorów izoenzymu CYP3A, stosuje je średnio przez 56,66 dni w roku (95% CI: 10,23 – 142,01).

Przy uwzględnieniu ww. informacji ustalono, że standardowy pacjent zużyje 93 687,48 mg iwakaftoru w roku (11,1533 opakowań produktu leczniczego Kalydeco® zawierającego 56 tabletek po 150 mg substancji czynnej).

Tym samym w opracowaniu uwzględniono zużycie iwakaftoru odpowiadające 85,5% pełnego zużycia wynikającego z dawkowania 300 mg na dobę przez cały rok.

Zakres zmienności wszystkich ww. parametrów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości; szczegóły dotyczące estymacji ww. parametrów przedstawiono w części H arkusza „*Input variables*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie iwakaftoru do zgonu lub braku odpowiedzi na leczenie, zgodnie z proponowanymi warunkami programu lekowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Na podstawie dostępnych danych klinicznych [41], ustalono, że:

- zanedbywalne jest ryzyko zaprzestania stosowania iwakaftoru z powodu działań niepożądanych lub rezygnacji pacjenta z innych powodów: tylko jeden ze 109 (0,9%) pacjentów z mutacją G551D włączonych do grupy badanej badań klinicznych dla iwakaftoru zrezygnował z udziału z powodu działań niepożądanych; łącznie 7 z 109 (6,4%) pacjentów z mutacją G551D zostało wykluczonych z ww. badań klinicznych – na podstawie danych przedstawionych w tabeli 8. i tabeli 9. opracowania [52]; żaden pacjent włączony do badania KONNECTION nie zrezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych [41],
- z wysokim prawdopodobieństwem każdy pacjent włączony do badań klinicznych dla iwakaftoru będzie zakwalifikowany, jako odpowiadający na leczenie zgodnie z proponowanymi warunkami programu lekowego, jednak brakuje szczegółowych informacji pozwalających potwierdzić odsetek pacjentów odpowiadających zgodnie z kryteriami przedstawionymi w ramach proponowanego programu (por. tabela poniżej).

Tabela 2. Ocena stopnia spełnienia proponowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów włączonych do grupy badanej randomizowanych badań klinicznych dla iwakaftoru [52], [128], [129] (szczegóły w [41]).

Populacja	G551D; FEV1%>40%; 6-11 lat	G551D; FEV1%>40%; >11 lat	Inne mutacje bramkujące; FEV1%>40%; ≥6 lat
Okres obserwacji	48 tygodni	48 tygodni	8 tygodni
Spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Inne punkty końcowe dotyczące poziomu jonów chlorkowych w pocie	Brak danych	Blisko 100% z redukcją, o co najmniej 20 mol/l	82% z redukcją, o co najmniej 20 mol/l
Absolutne zwiększenie wartości FEV1% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem	62% (16/26); <i>post-hoc</i>	73% (61/83); <i>post-hoc</i>	47% (18/37); <i>post-hoc</i>

W opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci włączeni do modelu będą zaklasyfikowani jako odpowiadający i nie będą przerywać stosowania iwakaftoru.

Jest to konserwatywne założenie w przypadku niższego odsetka pacjentów z odpowiedzią na zastosowane leczenie w praktyce, ponieważ uwzględniono skuteczność wnioskowanej technologii określoną wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań klinicznych (por. rozdział 3.6.1.), a w sytuacji braku odpowiedzi u części z tych pacjentów i ich wykluczeniu obserwowano by wyższą skuteczność iwakaftoru i tym samym bardziej korzystne wyniki analizy kosztów-użyteczności (niższy koszt leku przy większym efekcie zdrowotnym).

Niemniej jednak przy braku wiarygodnych danych dotyczących spełnienia proponowanych kryteriów odpowiedzi przez pacjentów włączonych do badań klinicznych, nie ma możliwości odmiennego podejścia analitycznego niż zaproponowano powyżej.

Przy uwzględnieniu ww. informacji w ramach modelowania uwzględniono zaprzestanie stosowania iwakaftoru wyłącznie w sytuacji wystąpienia zgonu.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schemat alternatywny uwzględniono standardową opiekę pacjentów z mukowiscydozą, bez podawania iwakaftoru.

Standardową opiekę zdefiniowano jako wszelkie dostępne pacjentowi z mukowiscydozą w chwili obecnej w Polsce postępowanie uwzględniające: farmakoterapię, suplementację diety, fizjoterapię, rehabilitację i itp.

Wybór komparatora uzasadniono:

- dostępnością dowodów naukowych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości bezpośrednio porównujące stosowania iwakafortu w skojarzeniu ze standardową opieką w odniesieniu do stosowania placebo ze standardową opieką),
- brakiem alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii [40].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Kalydeco® [127].

Zarejestrowane w chwili obecnej wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje: „leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D genu CFTR” [127], [150].

W ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego populacja docelowa będzie obejmowała pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat i z potwierdzoną obecnością mutacji bramkującej genu CFTR, zgodnie ze statusem rejestracyjnym wnioskowanej technologii lekowej w Unii Europejskiej.

Zakres proponowanego programu lekowego został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zakres proponowanego programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji
Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
Wiek ≥ 6 lat
Potwierdzona obecność mutacji bramkujących na przynajmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i> , zgodnie z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniami do stosowania Kalydeco®
Stan kliniczny umożliwiający połykanie tabletek
Kryteria wyłączenia
Przeszczep narządu lub przeszczep hematologiczny
Ropień płuca stwierdzony w badaniu RTG klatki piersiowej
Cięża, planowanie ciąży, karmienie piersią
Konieczność stosowania silnych <u>induktorów</u> izoenzymu CYP3A (np. ryfampicyny, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, preparaty zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego)
Aktywność ALAT lub AspAT większa niż 5-krotność górnej granicy normy
Nadwrażliwość na iwakaftor lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze
Dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy
Brak odpowiedzi na leczenie, po sprawdzeniu i wyeliminowaniu wszystkich czynników mogących negatywnie wpływać na wynik leczenia: niezadowolające stosowanie się pacjenta do zaleceń, jednoczesnego przyjmowania substancji zakłócającej efekt terapeutyczny iwakaftoru (induktory CYP3A), niewłaściwej diety (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwego przyjmowanie leku (brak przyjmowania leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze) i niewłaściwego dawkowanie leku (por. określenie czasu leczenia w programie)
Określenie czasu leczenia w ramach programu
Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści kliniczne ze stosowania iwakaftoru lub do momentu wystąpienia założonych kryteriów wykluczenia z programu
Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) spadek stężenia jonów chlorkowych w pocie poniżej 60 mmol/l LUB b) spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem.
W przypadku stężenia jonów chlorkowych przed leczeniem poniżej 60 mmol/l, odpowiedź na leczenie definiowana jest jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) spadek stężenia jonów chlorkowych o co najmniej 30% w odniesieniu do stanu przed leczeniem LUB b) trwała poprawa funkcji płuc definiowana jako absolutne zwiększenie wartości FEV1% o co najmniej 5% w odniesieniu do stanu przed leczeniem (absolutna zmiana: FEV1% w danej chwili – FEV1% przed leczeniem)
W przypadku stężenia jonów chlorkowych poniżej 60 mmol/l przed leczeniem, odpowiedź na leczenie definiowana jest jako trwała poprawa tj. absolutne zwiększenie wartości FEV1 o co najmniej 5%
Jeśli spodziewana odpowiedź nie występuje, wymagane jest sprawdzenie i poprawa wszystkich czynników mogących negatywnie wpływać na wynik leczenia: niezadowolające stosowanie się pacjenta do zaleceń, jednoczesnego przyjmowania substancji zakłócającej efekt terapeutyczny iwakaftoru (induktory CYP3A), niewłaściwej diety (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwego przyjmowanie leku (brak przyjmowania leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze) i niewłaściwego dawkowanie leku. Po wyeliminowaniu ww. czynników ocena odpowiedzi powinna zostać przeprowadzona po około dwóch tygodniach, a leczenie powinno zostać przerwane jeśli kryteria odpowiedzi na terapię nadal nie zostają spełnione.
Dawkowanie
Zalecana dawka iwakaftoru wynosi 150 mg co 12 godzin, doustnie (całkowita dawka dobowo 300 mg)
Iwakaftor należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze.
W przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np.: ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), preparat należy podawać w dawce 150 mg dwa razy w tygodniu. W przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A (np.: flukonazol, erytromycyna), iwakaftor należy podawać w dawce 150 mg raz na dobę.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B) dawkę iwakaftoru należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę ; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) iwakaftor należy stosować ostrożnie w dawce początkowej 150 mg co drugi dzień)
Badania w trakcie kwalifikacji do programu
Test potowy (ocena stężenia jonów chlorkowych w pocie) w okresie 6 miesięcy przed przystąpieniem do leczenia
Badanie spirometryczne - ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), należącej w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu pacjenta (kryteria Knudsona) [opcjonalnie]
RTG klatki piersiowej
Oznaczenia aktywności AIAT i AspAT
Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować adekwatną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu, w celu potwierdzenia obecności mutacji zgodnie z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniem na co najmniej jednym allelu genu <i>CFTR</i>
Monitorowanie leczenia
Test potowy: przy pierwszej wizycie po rozpoczęciu terapii iwakaftorem, po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, następnie co 12 miesięcy
Badanie spirometryczne (ocena wartości FEV1): po 1., 2., 4.. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy (opcjonalnie)
Oznaczenia aktywności AIAT i AspAT po 1., 2., 4.. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 12 miesięcy

Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono wszystkie mutacje bramkujące genu *CFTR*, wobec których stosowanie iwakaftoru posiada dowody naukowe w postaci badań klinicznych (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [160].

W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne i charakterystykę pacjentów z mutacją G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru (Zamawiający wraz z modelem ekonomicznym dostarczył informacje na temat charakterystyki 213 pacjentów włączonych do badań ENVISION i STRIVE i 39 pacjentów włączonych do badania KONNECTION).

Charakterystyka poszczególnych pacjentów obejmowała: wiek w punkcie początkowym badania, płeć (żeńską 1; męską 0), wartość FEV1% w punkcie początkowym badania, wystarczająca wydajność trzustki (wartość 1 w przypadku wystarczającej wydajności trzustki i braku przyjmowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe; wartość 0 w przypadku niedoczynności trzustki i konieczności przyjmowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe) oraz wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku pacjenta w punkcie początkowym badania określający stopień odstępstwa wagi pacjenta od wagi osoby z danej populacji ogólnej.

Podsumowanie charakterystyki pacjentów włączonych do modelowania przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje na temat charakterystyki każdego pacjenta włączonego do modelowania zawiera arkusz „*Subject Characteristics*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Podsumowanie charakterystyki 252 pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru.

Średnia	21,6	50,8%	70,12%	17,9%	-0,41
Minimum	6,0	-	31,57%	-	-2,31
Maksimum	57,0	-	133,79%	-	2,70
Mediana	21,0	-	71,27%	-	-0,52
25. percentyl	12,0	-	52,92%	-	-0,52
75. percentyl	29,0	-	81,47%	-	-0,47

Charakterystyka pacjentów włączonych do badań klinicznych w zadowalający sposób odzwierciedla charakterystykę pacjentów, którzy zgodnie z projektem programu lekowego będą stosować iwakaftor w praktyce klinicznej, z następującymi wyjątkami:

- w analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę 252 pacjentów z mutacją G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru (w tym 213, tj. 85% pacjentów z mutacją G551D),
- do badań klinicznych nie włączono pacjentów z ciężkim stadium choroby (z FEV1% poniżej 40%) a proponowany program lekowy nie wyklucza stosowania iwakaftoru wśród tych pacjentów (udostępniona charakterystyka pacjentów z badań klinicznych uwzględnia jednak 13 pacjentów z FEV1% poniżej 40%, ale wyższym od 30% – dane dotyczą pierwszego pomiaru przed randomizacją);
- do badań klinicznych nie włączono pacjentów z przewlekłymi zakażeniami następującymi patogenami: *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* lub *Mycobacterium abscessus*, które wiążą się z niewydolnością wątroby.

Powyższe aspekty stanowią ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej, niemniej jednak należy zwrócić uwagę na następujące aspekty zmniejszające jego wpływ na wnioski z przeprowadzonej analizy ekonomicznej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.1.):

- dostępne są dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej iwakaftoru wśród pacjentów z mutacją G551D do 144. tygodnia stosowania leku [64], [65], podczas gdy dane dotyczące pozostałych mutacji będą obejmowały okres do 24 tygodni stosowania iwakaftoru (wnioskowana technologia lepiej przebadana wśród pacjentów stanowiących większość populacji włączonej do modelu);

- ze względu na wcześniejszą rejestrację, dane kliniczne określone w warunkach eksperymentalnych wśród pacjentów z mutacją G551D potwierdzone są przez doniesienia z praktyki klinicznej (m.in. [119], [123], [124] – obserwowano co najmniej takie same efekty zastosowania leku jak w warunkach eksperymentalnych);
- zestawienie wyników badań klinicznych ENVISION, STRIVE (G551D) i KONNECTION (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) [41] świadczy o co najmniej takim samym efekcie zdrowotnym stosowania iwakaftoru wśród pacjentów z mutacjami G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R jak wśród pacjentów z mutacją G551D;
- dostępne są doniesienia naukowe świadczące o dodatkowym efekcie zdrowotnym zastosowania iwakaftoru wśród pacjentów z ciężką postacią choroby (FEV1% < 40%) [120]-[122].

Na podstawie przytoczonych aspektów należy się spodziewać, iż wyniki niniejszej analizy ekonomicznej będą reprezentatywne w odniesieniu do całej populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w Polsce.

W Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [160] ustalono, że w Polsce tylko pacjenci z mutacją G551D spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu – brak w Polsce pacjentów z mutacjami G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

Przedstawiony aspekt dodatkowo uzasadnia uwzględnienie wyłącznie pacjentów z mutacją G551D w ramach modelowania, co zostało przedstawione w ramach analizy wrażliwości.

W opracowaniu uwzględniono również następujące dane dotyczące charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji (dane które nie były zbierane w ramach badań klinicznych dla iwakaftoru):

- zależny od wieku odsetek pacjentów z cukrzycą;
- zależny od wieku odsetek pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*;
- zależny od wieku odsetek pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*.

Przedstawione charakterystyki mają wpływ na obserwowane prawdopodobieństwo zgonu (są czynnikami predykcyjnymi modelu przeżycia całkowitego uwzględnionego w niniejszym opracowaniu – por. rozdział 3.5.).

W opracowaniu uwzględniono dane dotyczącej pacjentów z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii [89], ponieważ brak jest szczegółowych danych dotyczących pacjentów z populacji polskiej (por. tabela poniżej). Niemniej jednak część danych została potwierdzona przez dostępne dane dotyczące pacjentów z Polski (14,8% pacjentów z cukrzycą i 11 z 294, tj. 3,7% pacjentów zakażonych *Burkholderia cepacia*) [92].

Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu dodatkowe informacje na temat charakterystyki pacjentów [89].

Odsetek pacjentów z cukrzycą w wieku:	< 16 lat	3,6%	3,0%	4,3%
	≥ 16 lat	27,7%	26,3%	29,0%
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Staphylococcus aureus</i> , w wieku:	< 16 lat	7,5%	6,6%	8,4%
	≥ 16 lat	21,8%	20,6%	23,1%
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Burkholderia cepacia</i> , w wieku:	< 16 lat	1,3%	0,9%	1,7%
	≥ 16 lat	4,7%	4,1%	5,4%

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie iwakaftoru jest bardziej skuteczne od placebo wśród pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat i z mutacją bramkującą na co najmniej jednym allelu genu CFTR.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu [41] świadczą, że dodanie iwakaftoru do standardowej opieki pacjentów z mukowiscydozą m.in.:

- istotnie zwiększa funkcjonalność płuc poprzez zwiększenie współczynnika FEV1% (wystandaryzowanego wskaźnika Tiffeneau, tj. wystandaryzowanego stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszo-sekundowej do pojemności życiowej – ilorazu wskaźnika Tiffeneau u danego pacjenta i średniej wartości wskaźnika Tiffeneau w populacji osób w takim samym wieku, płci i budowie ciała),
- istotnie poprawia funkcjonalność białka CFTR poprzez redukcję poziomu chlorków w pocie,
- istotnie poprawia wagę pacjentów i związane z nim parametry (w tym indeks masy ciała i wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku),
- poprawia jakość życia mierzoną specyficznym dla mukowiscydozą kwestionariuszem CFQ-R lub kwestionariuszem EQ-5D (EuroQol uwzględniono tylko wśród pacjentów z wieku >11 lat i z mutacją G551D – tylko w ramach badania STRIVE, szczegóły m.in. w [128]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów z układu oddechowego (określono tylko wśród pacjentów z wieku >11 lat z mutacją G551D).

Co więcej, wyniki otwartego badania stanowiącego przedłużenie randomizowanych badań klinicznych uwzględniających pacjentów z mutacją G551D (badania o akronimie PERSIST) świadczą o utrzymaniu dodatkowego efektu zdrowotnego zastosowania iwakaftoru aż do 144. tygodnia leczenia (zaobserwowano utrzymujący się wpływ na funkcję płuc, wagę pacjentów i okres wolny od zaostrzeń choroby) [64], [65].

Zidentyfikowane badania kliniczne o wysokiej jakości zostały zaprojektowane przy uwzględnieniu zastępczego punktu końcowego (tzw. surogatu – FEV1%) [41], niemniej jednak dostępne są dowody naukowe świadczące o predykcyjnej wartości uwzględnionego surogatu w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego [69], [70], [71], [72], [75], czy
- depresji i jakości życia [52], [76], [77], [130], [131].

Tym samym zwiększając funkcjonalność płuc (wzrost FEV1%) iwakaftor zmniejsza ryzyko zgonu i poprawia jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

Poprzez poprawę wagi pacjentów z mukowiscydozą, iwakaftor również może wpływać na przeżycie całkowite [69], [75]; redukcja ryzyka zaostrzeń objawów wśród pacjentów z analizowanej populacji może także wpływać na ich ryzyko zgonu zgodnie z dostępnymi modelami predykcji przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą [69], [70], [71].

Zakres możliwego wpływu stosowania iwakaftoru na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji przy uwzględnieniu dodatkowych efektów określonych w ramach okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględniono wyłącznie najbardziej wiarygodne i najczęściej cytowane modele predykcji. Pełny wykaz modeli predykcyjnych uwzględniających FEV1% zawiera tabela 38. opracowania [77].

Tabela 6. Oczekiwany wpływ zastosowania iwakaftoru na przeżycie całkowite – wyniki dostępnych modeli korelujących FEV1% i współczynnik wagi do wieku z przeżyciem całkowitym.

Populacja pacjentów z G551D w wieku 6 – 11 lat (wyniki badania o akronimie ENVISION)		
Wieloczynnikowy model Cox'a [69]	FEV1%: + 10,0%; Wsp. wagi do wieku: +0,3873; Okres obserwacji: 48 tygodni	HR = 0,59 (95% CI: 0,54 – 0,64)
Wieloczynnikowy model logistyczny [69]		OR = 0,59 (95% CI: 0,53 – 0,64)
Pełny wieloczynnikowy model logistyczny [70]		OR = 0,46 (95% CI: 0,33 – 0,64)
Uproszczony wieloczynnikowy model logistyczny** [70]		OR = 0,49 (95% CI: 0,41 – 0,58)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [71]		HR = 0,54 (95% CI: 0,50 – 0,59)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [75]		HR = 0,57 (95% CI: 0,51 – 0,64)
Populacja pacjentów z G551D w wieku >11 lat (wyniki badania o akronimie STRIVE)		
Wieloczynnikowy model Cox'a [69]	FEV1%: + 10,5%; Wsp. wagi do wieku: +0,3305***; Okres obserwacji: 48 tygodni	HR = 0,59 (95% CI: 0,54 – 0,63)
Wieloczynnikowy model logistyczny [69]		OR = 0,59 (95% CI: 0,54 – 0,64)

Pełny wieloczynnikowy model logistyczny [70]		OR = 0,45 (95% CI: 0,32 – 0,62)
Uproszczony wieloczynnikowy model logistyczny** [70]		OR = 0,47 (95% CI: 0,39 – 0,56)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [71]		HR = 0,53 (95% CI: 0,48 – 0,58)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [75]		HR = 0,55 (95% CI: 0,49 – 0,62)
Populacja pacjentów z mutacjami bramkującymi CFTR w wieku ≥6 lat (wyniki badania o akronimie KONNECTION)		
Wieloczynnikowy model Cox'a [69]		HR = 0,59 (95% CI: 0,55 – 0,64)
Wieloczynnikowy model logistyczny [69]		OR = 0,60 (95% CI: 0,55 – 0,65)
Pełny wieloczynnikowy model logistyczny [70]	FEV1%: + 10,7%; Wsp. wagi do wieku: +0,2569; Okres obserwacji: 8 tygodni	OR = 0,45 (95% CI: 0,33 – 0,60)
Uproszczony wieloczynnikowy model logistyczny** [70]		OR = 0,46 (95% CI: 0,38 – 0,56)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [71]		HR = 0,52 (95% CI: 0,47 – 0,57)
Jednoczynnikowy model Cox'a** [75]		HR = 0,55 (95% CI: 0,48 – 0,62)

* względny parametr dotyczący ryzyka zgonu (hazard lub szansa wystąpienia zgonu); wartość <1 świadczy o redukcji ryzyka w grupie iwakaftoru w odniesieniu do stosowania placebo – w obliczeniach nie uwzględniono zakresu zmienności parametrów określających dodatkowy efekt kliniczny iwakaftoru – tylko zmienność współczynników modelu predykcyjnego;

** uwzględnia wyłącznie zmianę FEV1% zgodnie z zakresem czynników predykcyjnych danego modelu;

*** w obliczeniach nie uwzględniono wpływ liczby zaostrzeń w roku – wykazana redukcja po zastosowaniu iwakaftoru w ramach badania STRIVE;

Akronimy: OR iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); HR względny hazard (ang. *Hazard Ratio*)

Wstępnie określono, że dodatkowy efekt kliniczny iwakaftoru obserwowany w warunkach eksperymentalnych przekłada się na redukcję ryzyka czy szansy wystąpienia zgonu w zakresie od 41% do 55% (stosowanie iwakaftoru średnio o połowę zmniejsza śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji).

Przedstawione wyniki oceny wpływu iwakaftoru na przeżycie całkowite dotyczyłyby dłuższych okresów obserwacji pacjenta z analizowanej populacji niż okres obserwacji badań klinicznych oraz dotyczyłyby sytuacji utrzymania się stałej różnicy w uwzględnionych parametrach skuteczności (FEV1%, waga) i przy pominięciu wpływu redukcji ryzyka występowania zaostrzeń na przeżycie całkowite pacjentów w wieku >11 lat z mutacją G551D.

Niemniej jednak dostępne informacje świadczą o pogłębianiu się różnicy między grupami w miarę upływu czasu (utrzymanie osiąganego poziomu FEV1% w ramach badania PERSIST).

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowe efekty zastosowania iwakaftoru w następującej postaci:

- bezpośredni wpływ na punkty końcowe badań klinicznych (wszyscy pacjenci: FEV1% i współczynnik wagi do wieku pacjenta; pacjenci w wieku >11 lat: częstotliwość występowania zaostrzeń),

- pośredni wpływ na przeżycie całkowite (efekt wynikający z korelacji przeżycia całkowitego z FEV1%, współczynnikiem wagi do wieku pacjenta i częstotliwością występowania zaostrzeń) oraz
- pośredni wpływ na jakość życia (efekt wynikający z korelacji z FEV1% i częstotliwości występowania zaostrzeń związanych z obniżoną jakością życia; szczegóły w rozdziale 3.6.2.).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (np. FEV1% [99] czy koszt leczenia zaostrzeń) i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia oraz przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

W opracowaniu pominięto inne efekty zastosowania iwakaftoru, w tym np. zmniejszenie nosicielstwa niektórych patogenów [157], gdyż nie są dostępne bezpośrednie dowody na taki efekt iwakaftoru – brak odpowiednich wniosków z badań randomizowanych, dostępne wyłącznie informacje z badań oceniających pacjentów przed i w trakcie terapii iwakaftorem.

W opracowaniu uwzględniono wyniki badań eksperymentalnych uwzględniających pacjentów z mutacją G551D, w tym dane dotyczące skuteczności klinicznej stosowania iwakaftoru przez 144 tygodnie wśród pacjentów z tej populacji [64], [65].

Dane kliniczne określone w warunkach eksperymentalnych wśród pacjentów z mutacją G551D potwierdzone są jednak przez doniesienia z praktyki klinicznej (m.in. [119], [123], [124]) i odzwierciedlają wyniki zdrowotne wśród pacjentów z mutacją G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R [41] (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.).

W ramach opracowania pominięto działania niepożądane raportowane w próbach eksperymentalnych ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosującymi iwakaftor lub placebo oraz/albo brakiem generowania dodatkowego kosztu z perspektywy płatnika publicznego czy świadczeniobiorcy.

W ramach przeglądu systematycznego [41] wykazano, że istotna różnica pomiędzy grupami w zakresie profilu bezpieczeństwa dotyczyła: zaostrzeń objawów płucnych, wysypki, zawrotów głowy, pogorszenia funkcji płuc.

Zaostrzenia objawów z układu oddechowego i zmiana wartości FEV1% (zmiana funkcji płuc) zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu; wyższe ryzyko wystąpienia wysypki i zawrotów głowy

zostało wykazane wyłącznie w ramach badania STRIVE [41]. Są to zdarzenia, które nie wiążą się z istotnym kosztem czy wpływem na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji i z tego powodu zostały pominięte w niniejszym opracowaniu.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego. Model został przystosowany do warunków polskich oraz zaktualizowany w oparciu o: nowe dowody kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii, dane dotyczące jakości życia i informacje dotyczące struktury modelu – w opracowaniu odniesiono się do wszystkich ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 3.5. i 6.2.).

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania iwakaftoru w ramach analizowanego wskazania – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym [59].

Brakuje bezpośrednich dowodów świadczących o wpływie iwakaftoru na kategorie kosztów pośrednich, niemniej jednak redukcja śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji będzie prawdopodobnie związane z mniejszą utratą produktywności dorosłych pacjentów i/albo zmienioną utratą produktywności opiekunów nieletnich pacjentów z mukowiscydozą (np. przy założeniu, że opiekun powróci do aktywności zawodowej w przypadku zgonu nieletniego pacjenta, przedłużenie życia będzie pacjenta może obniżyć aktywność zawodową opiekuna).

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7. niniejszego opracowania.

Mając na uwadze aspekty przedstawione w opracowaniu [66], w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyłącznie utracone dochody w sektorze finansów publicznych. Uwzględnienie pełnych kosztów utraty produktywności testowano w ramach analizy wrażliwości.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, ciąży).

Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu do 144 tygodni stosowania leku wśród pacjentów z mutacją G551D i do 24 tygodni stosowania iwakافتoru wśród pacjentów z mutacją: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D [41].

Niemniej jednak dostępne informacje świadczą o przełożeniu dodatkowego efektu klinicznego iwakافتoru (FEV1%, wzrost wagi, ...) na wydłużenie życia pacjenta z mukowiscydozą (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono do 80. roku życia każdego pacjenta (okres w ramach którego większość pacjentów umrze), analogicznie jak w przypadku pozostałych analiz ekonomicznych dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego [52]-[55], [58]-[63].

Indywidualny okres przeżycia został ograniczony do 80 roku życia w celu ograniczenia zakresu obliczeń niezbędnych dla każdego pacjenta włączanego do modelu (zwiększenie funkcjonalności) i upewnienia się, że potencjalnie pojawiające się nieprawidłowe wartości klinicznej charakterystyki danego pacjenta (np. skrajne wartości w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zapewniające przeżycie pacjenta do wieku przekraczającego okres życia większości osób zdrowych) nie wpłyną na oszacowanie dla całej kohorty (ograniczenie możliwości występowania błędów systematycznych modelu wynikających z braku możliwości skorelowania ze sobą wszystkich parametrów modelu ekonomicznego).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.4.1. PODEJŚCIE UTYLITARNE

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5.).

Co więcej uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne i charakterystyki pacjentów (zaostżenia choroby, ciągła zmiana wartości FEV1% w czasie) potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne:

- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne wskazujące na wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (standardowa opieka) i na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN [30], [32], [35], [36] (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowy punkt końcowy niniejszej analizy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 rozporządzenia [3]),

- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu [22] (por. rozdział 12.2.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości i graficzną prezentację podstawowych wyników – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „*DSA*”, „*Graphs*” i „*PSA & Bootstrap*”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

3.4.2. PODEJŚCIE EGALITARNE

Mając na uwadze charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy stosowany w chorobie rzadkiej; brak alternatywy dla wnioskowanej technologii stanowiącej leczenie przyczynowe) w opracowaniu zestawiono również dostępne informacje na temat produktów leczniczych refundowanych w

chorobach dziedzicznych i wycelowanych w bezpośrednie skutki defektu genetycznego – uzasadniono cenę wnioskowanej technologii lekowej w ramach podejścia egalitarnego, przy uwzględnieniu następujących parametrów: wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, liczby pacjentów predysponowanych do leczenia danym produktem w Polsce i rocznego, maksymalnego kosztu stosowania danego produktu u jednego pacjenta w warunkach polskich.

W ramach podejścia egalitarnego uwzględniono następujące produkty lecznicze: Myozyme® (α-glucosidase alfa), Elaprased® (idursulfase), Naglazyme® (galsulfase), Cerezyme® (imiglucerase), Aldurazyme® (laronidase), Vpriv® (velaglucerase alfa).

W przypadku braku informacji na temat inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla stosowania ww. produktu leczniczego w warunkach polskich, w opracowaniu uwzględniono wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących warunków innych niż polskie.

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji,
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS PROGRESJI CHOROBY

Przeprowadzono mikro-symulację zakładającą jednorazowo włączenie każdego z 252 pacjentów z obserwowanej kohorty do modelu opartego na procesie Markowa.

Na etapie oceny wyników u każdego pacjenta w opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie kwartału (0,25 roku).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono model dwustanowy (przeżycie pacjenta z ciągłą zmianą charakterystyk) oraz zgon.

Zgodnie z sugestiami przedstawionymi przez Whiting i wsp. [52], w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo stan zakładający przeprowadzenie przeszczepu płuc wśród pacjentów z FEV1% poniżej 30% (jest to średnia wartość FEV1% obserwowana w praktyce wśród pacjentów poddawanych przeszczepom płuc).

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na niską częstotliwość przeprowadzania przeszczepów płuc w Polsce i ograniczenia związane z oceną wyników zdrowotnych pacjentów po przeszczepie płuc w warunkach polskich (dostępne wyłącznie informacje dotyczące przeżycia do 3. miesiąca od zabiegu) [73].

Ponadto współczynnik FEV1% nie jest czynnikiem kwalifikującym pacjenta do zabiegu przeszczepu płuc, zarówno w Wielkiej Brytanii [52] jak i w Polsce (opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym), a uwzględnienie tego stanu przez Whiting i wsp. wynikało raczej z konieczności spełnienia wymogów oceny technologii medycznej w Wielkiej Brytanii (powielenie założeń modelu referencyjnego dla danego schorzenia).

Tym samym możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc u części pacjentów z analizowanej populacji została uwzględniona wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Przy braku wiarygodnych informacji na temat prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu i prawdopodobieństwa zgonu pacjentów po przeszczepie płuc w warunkach polskich, w opracowaniu uwzględniono dane określone przez Whiting i wsp. dla warunków brytyjskich (prawdopodobieństwo przeszczepu w cyklu: 4,6%; 95% CI: 3,1% – 6,4%; prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie w cyklu: 2,3%; 95% CI: 1,9% – 2,8% - pominięto wyższą śmiertelność we wczesnym okresie po przeszczepie płuc w celu uproszczenia modelu) [52].

Uwzględniony model przeprowadza symulację progresji stanu klinicznego każdego pacjenta z mukowiscydozą od momentu włączenia do badania klinicznego dla iwakaftoru (włączenia do obserwacji w ramach niniejszej analizy) do zakończenia okresu obserwacji (zgon).

Prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu określane jest na podstawie charakterystyki pacjenta w danym momencie – bazowa funkcja hazardu (w przypadku uwzględnienia modelu Cox'a) lub bazowa szansa przeżycia (w przypadku uwzględnienia modeli logistycznych) w cyklu modyfikowane są w oparciu o charakterystykę pacjenta w danym momencie uwzględniającą: FEV1%, wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku pacjenta, zakażenie *Staphylococcus aureus*, zakażenie *Burkholderia cepacia*, cukrzycę, wystarczającą wydajność trzustki (określająca konieczność przyjmowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe).

Tylko bazowa funkcja przeżycia całkowitego uwzględnia wpływ wieku pacjenta na wysokość prawdopodobieństwa zgonu – w uproszczeniu zależne od wieku pacjenta prawdopodobieństwo bazowe zgonu jest, więc modyfikowane w oparciu o przedstawione powyżej charakterystyki pacjentów w danym cyklu.

Model uwzględnia ekstrapolację wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji w zakresie: wartości FEV1%, wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjenta i redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzeń.

Dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru w postaci wzrostu FEV1%, wzrostu wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku i redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń jest przekładany na lepsze przeżycie całkowite.

Każdy pacjent z trzech randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność iwakaftoru (252 pacjentów; por. rozdział 2.4.) włączany jest jednorazowo do obserwacji w ramach równoległych ramion modelu ekonomicznego (iwakaftor + opieka standardowa lub tylko opieka standardowa).

Co 3 miesiące, charakterystyka pacjentów zostaje aktualizowana przy uwzględnieniu aspektów dotyczących naturalnej progresji choroby; następnie zaktualizowana charakterystyka zwracana jest do modelu, który określa aktualne parametry przeżycia i jakości życia pacjenta.

Określone w interwałach kwartalnych prawdopodobieństwo przeżycia jest następnie mnożone przez prawdopodobieństwo przeżycia na początku cyklu, co prowadzi do estymacji skumulowanego przeżycia całkowitego w danym cyklu.

W każdym cyklu koszty i wagi użyteczności są oceniane i całkowity koszt w cyklu, całkowita liczba lat życia i lat życia skorygowanych o jakość w danym cyklu są obliczane.

Zsumowanie wszystkich kosztów i efektów generowanych w każdym cyklu w horyzoncie czasowym prowadzi do estymacji całkowitych kosztów i efektów dla każdej z porównywanych interwencji u danego pacjenta.

Po wprowadzeniu wszystkich pacjentów do modelu (przycisk „Przeprowadź obliczenia modelu” uruchamia obliczenia mikro-symulacji), średnie koszty i efekty (np. QALY) dla danej interwencji są obliczane i następnie wykorzystywane do oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i progowych cen zbytu netto produktu Kalydeco®.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono informacje na temat wartości podstawowych parametrów modelowania.

Informacje na temat skuteczności wnioskowanej technologii i dostępne informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji zostały przedstawione w rozdziale 3.6. niniejszego opracowania.

Wszystkie założenia i parametry dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 3.7. niniejszego opracowania.

Przy braku informacji na temat charakterystyki i wyników zdrowotnych wśród pacjentów z mukowiscydozą z Polski, w opracowaniu wykorzystano dane dotyczące pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru, a w przypadku braku również takich informacji – dane dotyczące pacjentów z Wielkiej Brytanii, ze względu na podobne charakterystyki pacjentów z Polski i Wielkiej Brytanii (por. rozdział 2.4.).

3.5.2. ROCZNA LICZBA ZAOSTRZEŃ U PACJENTA PODOAWANEGO STANDARDOWEJ OPIECE BEZ DODATKU IWAKAFTORU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dwa warianty oceny rocznej liczby zaostrzeń w grupie kontrolnej:

- wariant uwzględniający dane odpowiadające wynikom badań klinicznych dla iwakaftoru (0,198 zdarzeń wśród pacjentów w wieku 6 – 11 lat i 1,342 zdarzenia na rok wśród starszych pacjentów [64]; wariant opisany jako 2. w modelu) oraz
- wariant uwzględniający dane określone przez Whiting i wsp., 2014 [52] i odzwierciedlające warunki brytyjskie (0,510; 95% CI: 0,412 – 0,608 zdarzenia wśród pacjentów w wieku 6 – 11 lat

i 0,830; 95% CI: 0,770 – 0,890 zdarzenia na rok wśród starszych pacjentów; wariant opisany jako 1. w modelu).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące pacjentów włączonych do badań klinicznych (rzeczywistą liczbę zaostrzeń wśród pacjentów z mutacją G551D).

Na uwagę zasługuje, że wykorzystane dane (0,198 zdarzeń wśród pacjentów w wieku 6 – 11 lat i 1,342 zdarzenia na rok wśród starszych pacjentów [64]), odzwierciedlają informacje uwzględnione w innych modelach ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego, przy czym większość z nich zawierała dane potwierdzone przez klinicystów (zaokrąglona do 0 liczba zdarzeń w grupie pacjentów w wieku 6 – 11 lat i 1,3 – 1,4 zdarzenia na rok wśród starszych pacjentów).

Dane dotyczące warunków brytyjskich, raportowane przez Whiting i wsp., 2014 [52], zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

3.5.3. ZALEŻNY OD WIEKU PACJENTA MODEL PRZEŻYCIA BAZOWEGO

Przy braku możliwości oceny przeżycia polskich pacjentów z mukowiscydozą, braku możliwości oceny przeżycia pacjentów w badaniach klinicznych dla iwakaftoru, w analizie uwzględniono dane dotyczące warunków brytyjskich.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dwa warianty oceny bazowej funkcji przeżycia (zależna od wieku pacjenta funkcja przeżycia pacjenta z mukowiscydozą, która następnie będzie korygowana w oparciu o indywidualne charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji).

Wariant 1. uwzględnia opublikowane informacje [76], [77] (graficzne dopasowanie funkcji Weibull'a do wyników badania [82]).

Wariant 2. uwzględnia dostarczone wraz z modelem ekonomicznym funkcje przeżycia Weibull'a opracowane na podstawie danych pacjentów z Wielkiej Brytanii urodzonych po 1990 roku.

Obydwa modele nie różnią się istotnie, niemniej jednak ograniczenia związane z estymacją modelu przedstawionego w [76], [77] (dopasowanie modelu do danych szczytanych z wykresu, bez dostępu do indywidualnych danych pacjentów, w tym liczby odciętych obserwacji), skutkują uwzględnieniem wariantu 2. w ramach analizy podstawowej.

Wykorzystanie modeli przeżycia uwzględniającego rozkład Weibull'a przy ocenie ryzyka zgonu pacjentów z mukowiscydozą zostało uzasadnione w ramach opracowania [97].

3.5.4. MODELE KORELUJĄCE WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH DLA IWAKAFTORU Z PRZEŻYCIEM CAŁKOWITYM

W opracowaniu uwzględniono 3 warianty korelacji charakterystyk pacjentów z przeżyciem całkowitym:

- model Cox'a zaprezentowany przez Liou, 2001 [69] (analiza podstawowa; model opracowany na podstawie wyników 5820 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych);
- pełny model logistyczny opracowany przez Buzzetti, 2012 [70] (model opracowany na podstawie wyników 945 pacjentów z Włoch);
- uproszczony model logistyczny – Buzzetti, 2012 [70] (model opracowany na podstawie wyników 945 pacjentów z Włoch; uwzględniający tylko wybrane czynniki predykcyjne).

Uwzględniono modele stanowią najbardziej aktualne i wiarygodne źródło informacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.; pełny wykaz modeli predykcyjnych uwzględniających FEV1% zawiera tabela 38. opracowania [77]).

Dodatkowo model zaproponowany przez Liou, 2001 [69] został wykorzystany we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego [52]-[55], [58]-[63].

Wyniki uwzględniające modele logistyczne zaproponowane przez Buzzetti, 2012 [70] (Buzzetti i wsp. nie raportowali danych dotyczących modeli Cox'a) są bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii, co przy braku ich wykorzystania w opublikowanych modelach ekonomicznych (warunki europejskie – dane z Włoch, niższa liczebność obserwowanej grupy, ale bardziej aktualne od wyników badania przez Liou, 2001 [69]), zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na charakter modelu Cox'a i modelu logistycznego, wariant podstawowy korelacji zakłada korektę bazowej funkcji hazardu (uwzględnienie względnego hazardu zgonu), podczas gdy warianty analizy wrażliwości uwzględniające modele logistyczne zakładają korektę bazowej szansy przeżycia (uwzględnienie ilorazu szans przeżycia) [69], [70].

Informacje na temat parametrów wykorzystanych modeli korelacji przedstawiono w tabeli poniżej.

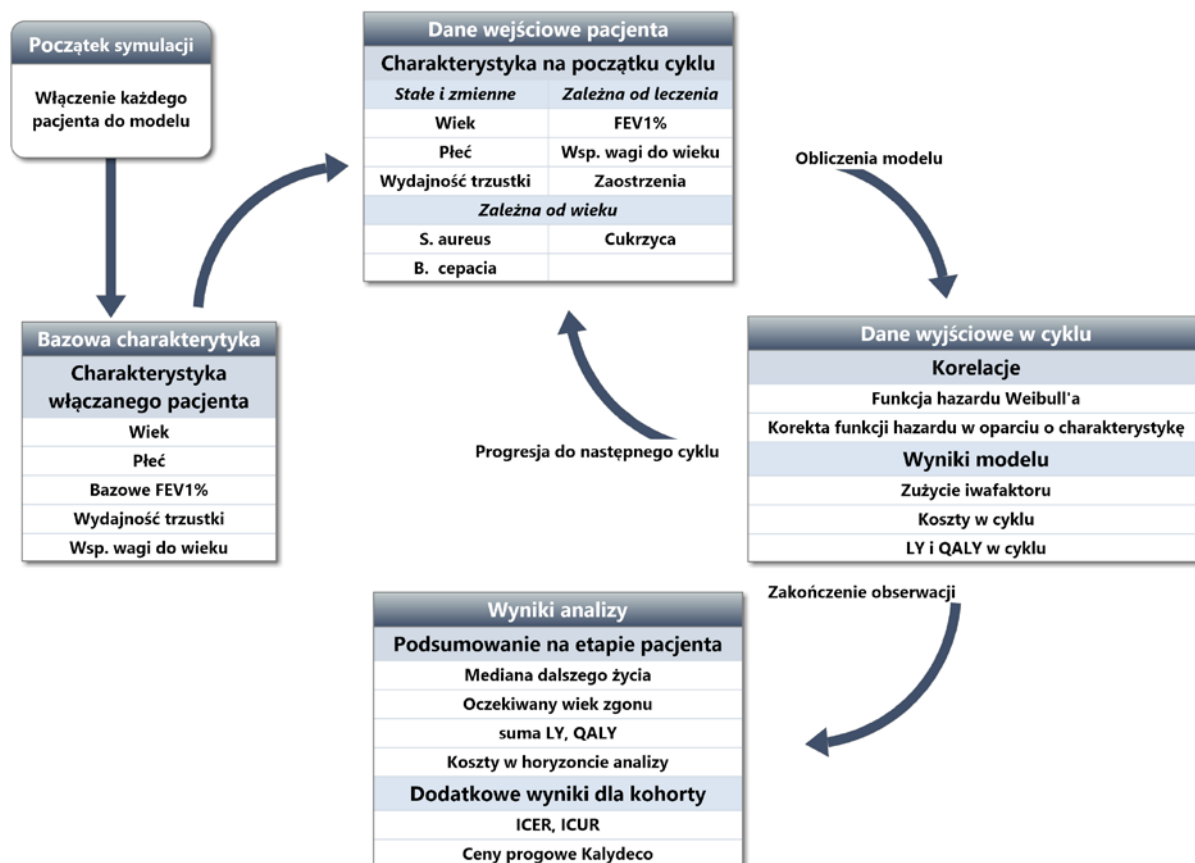
Tabela 7. Modele korelujące wyniki badań klinicznych dla iwakaftoru z przeżyciem całkowitym.

FEV1%	67,70%	-0,0420	0,0025	82,00%	0,0726	0,0107	82,00%	0,0722	0,0090
Kobieta	47%	0,1500	0,0740	48%	-0,2348	0,3284	-	-	-
Wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku	-0,85	-0,2800	0,0410	-0,7	0,1195	0,1585	-	-	-
Wystarczalna wydajność trzustki	5,3%	-0,1400	0,2300	19,0%	0,9253	0,6841	-	-	-
Cukrzyca	6,1%	0,4400	0,0980	12,1%	-0,4936	0,3766	-	-	-
Staphylococcus aureus	30,6%	-0,2500	0,0900	60,4%	0,7132	0,3342	60,4%	0,7124	0,3244
Burkholderia cepacia	3,2%	1,4100	0,1900	9,4%	-1,3900	0,5802	9,4%	-1,0997	0,3506
Zaostrzenia	1,1	0,3500	0,0240	1,53	-0,2855	0,0811	1,53	-0,2473	0,0686
Interakcja Burkholderia cepacia i zaostrzeń	-	-0,2800	0,0600	-	0,1673	0,1593	-	-	-

Korektę bazowego przeżycia dotyczącego pacjentów z mukowiscydozą (por. rozdział 3.5.3.) dokonano przy uwzględnieniu różnicy w charakterystyce danego pacjenta z analizowanej populacji i średniej charakterystyce pacjentów włączonych do badania Liou, 2001 [69] (lub [70] w ramach analizy wrażliwości) i przy uwzględnieniu współczynników modeli przedstawionych w tabeli powyżej. Tym sposobem na podstawie przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą określono wyniki zdrowotne wśród pacjentów z analizowanej populacji.

3.5.5. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

Uproszczony schemat modelu analizy podstawowej został przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu decyzyjnego.

Model decyzyjny (skoroszyt sporządzony w MS Excel 2007™) dołączony do niniejszego opracowania zawiera:

- w arkuszu „*Subject Characteristics*” informacje na temat wyjściowej charakterystyki każdego pacjenta włączanego jednorazowo do modelu,
- w arkuszu „*Individual Survival Calculation*” obliczenia związane z oceną kosztów i wyników zdrowotnych u każdego pacjenta włączanego jednorazowo do modelu,
- w arkuszu „*Outcomes*” wyniki modelu dla każdego włączanego pacjenta oraz podsumowanie wyników dla całej kohorty uwzględnionych pacjentów (od wiersza 311.).

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- brak agregacji (rozpatrywanie losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby opakowań ocenianego leku) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (tylko przy

braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (zmiana FEV1%, wystąpienie zaostrzeń) na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.2.).

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA ZASTOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Podstawowe informacje na temat skuteczności klinicznej zastosowania iwakaftoru wśród pacjentów z mutacją bramkującą genu CFTR zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podstawowe dowody skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii.

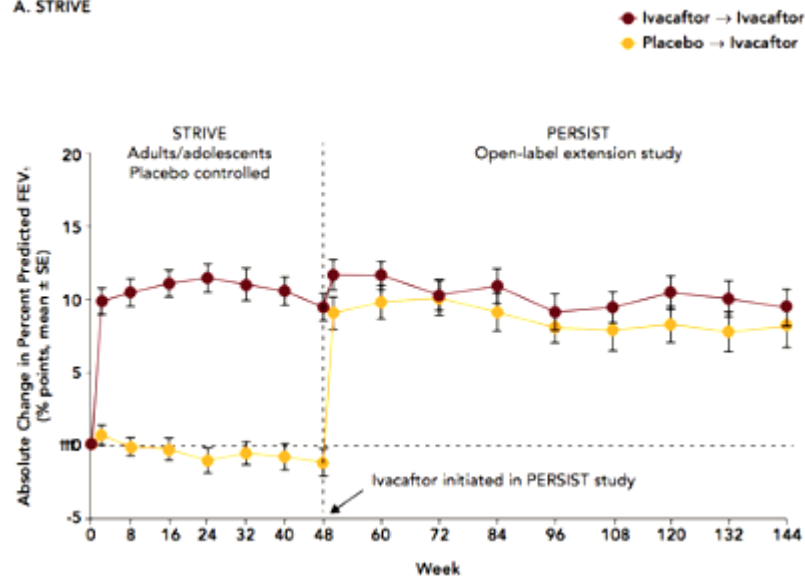
ENVISION, opisano w [41], [52]	RCT III	do 48 tygodnia	52	G551D; 6-11 lat; FEV1>40%	+10,0 (95% CI: 4,5 - 15,0) vs. placebo; +10,1 - 10,4 vs. punkt początkowy	brak istotnego wpływu	brak istotnego wpływu	-53,5 mmol/l (95% CI: -60,9 - -46,0) vs. placebo; -56 vs. punkt początkowy	+ 5,1 kg vs. punkt początkowy; +2,8 kg (1,3 - 4,2) vs. placebo; +1,1 kg/m ² vs. placebo
STRIVE, opisano w [41], [52]	RCT III	do 48 tygodnia	167	G551D; >11 lat; FEV1>40%	+10,5 (95% CI: 8,5 - 12,5); +12 vs. punkt początkowy	IRR zaostrzeń = 0,45 (95% CI 0,38 - 0,52); IRR podania dożylnego antybiotyków = 0,56 (95% CI 0,39 - 0,79)	Wzrost indeksu EQ-5D o 0,019 (95% CI: 0,002, 0,036) po 24 tygodniach i 0,018 (95% CI: 0,002, 0,035) po 48 tygodniach; poprawa domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R	-48,1 mmol/l (95% CI: -51,5 - -44,7) vs. placebo; -48,7 vs. punkt początkowy	+3,1 kg vs. punkt początkowy; +2,7 kg (1,3 - 4,1) vs. placebo; +0,9 kg/m ² vs. placebo
Hebestreit, 2013 [120]; opisano w [41]	Otwarte, bez grupy kontrolnej, Niemcy	400 dni przed i przez 235 dni (42-395) po rozpoczęciu terapii iwakaftorem	14	G551D; ≥6 lat; FEV1<40%	+5,2% (p=0,005)	-	-	-	+2,1 kg (p=0,005)
KONNECTION, opisano w [41]	RCT III	RCT III (8 tygodni)	39	inne niż G551D mutacje bramkujące III klasy; ≥6 lat; FEV1>40%	+ 10,7 (95% CI: 7,3 - 14,1) vs. placebo	brak istotnego wpływu (8 tygodni)	poprawa domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R; brak istotnych różnic w pozostałych domenach CFQ-R	-49,2 mmol/l (95% CI: -57,0 - -41,4) vs. placebo;	+0,66 kg/m ² (95% CI: 0,34, 0,99)
CORK [119], [124]; opisano w [41]*	Badanie obserwacyjne w warunkach praktyki	Porównanie 3 miesięcy przed badaniem i 6 miesięcy po	29	G551D; ≥6 lat; brak ograniczeń FEV1%	+10,35% (p<0,001) u wszystkich; +12,87%	Względne ryzyko (RR) stosowania dożylnych antybiotyków =	poprawa domeny oddechowej (p=0,005), związanej z wagą	-57,97 mmol/l u wszystkich; -58,73 mmol/l u dorosłych	+2,73 kg u wszystkich (p<0,001); +2,95 kg u dorosłych;

	klinicznej, Irlandia (efektywność praktyczna)	rozpoczęciu stosowania iwakaftoru			($p < 0,001$) u dorosłych; efekt utrzymany przez 6 miesięcy (+13,9% u dorosłych)	0,069, 95%CI: 0,001 – 0,49 u wszystkich (0,15 u dorosłych); efekt utrzymany do 6. miesiąca	($p = 0,019$) i związanej z obrazowaniem ciała ($p = 0,009$) CFQ-R		+0,83 kg/m ² ($p < 0,001$)
GOAL, opisano w [41]	Badanie obserwacyjne w warunkach praktyki klinicznej, wieloośrodkowe (efektywność praktyczna)	Porównanie okresu przed i po rozpoczęciu stosowania iwakaftoru	151	G551D; ≥6 lat; brak ograniczeń FEV1%	-	Względne ryzyko (RR) hospitalizacji 0,30 - 0,36 po zastosowaniu iwakaftoru	-	-	-
Barry, 2013 [121], [122]; opisano w [41]	Otwarte, bez grupy kontrolnej, Anglia i Irlandia	Porównanie 1 roku przed badaniem i 3 miesięcy po rozpoczęciu stosowania iwakaftoru	16	G551D; ≥6 lat; FEV1 < 40%	+4,8% ($p = 0,025$)	Iloraz liczby cykli podawania antybiotyków 0,56 (44% redukcja); iloraz liczba cykli podawania antybiotyków w szpitalu do 0,24	-	-	+2,6 kg
Hubert, 2013 [123]; opisano w [41]	Badanie obserwacyjne w warunkach praktyki klinicznej, Francja (efektywność praktyczna)	Porównanie do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania iwakaftoru z punktem początkowym badania	48	G551D; ≥6 lat; brak ograniczeń FEV1%	+11,0% po 6 miesiącach leczenia	-	-	-	+3,2 kg

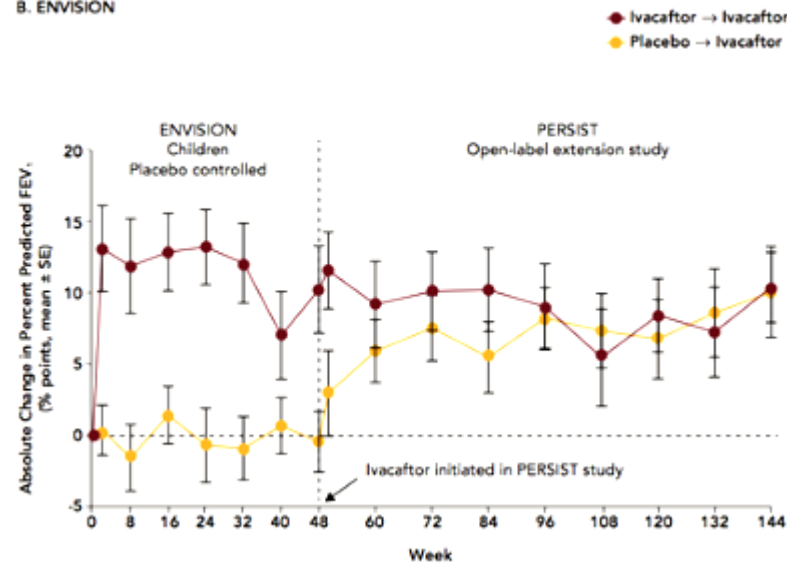
* +147,4 metry w teście spacerowym ($p = 0,001$);

Wyniki badania klinicznego o akronimie PERSIST (otwartego badania uwzględniającego pacjentów z mutacją G551D z włączonych do randomizowanych badań klinicznych) zostały przedstawione na wykresach poniżej.

A. STRIVE

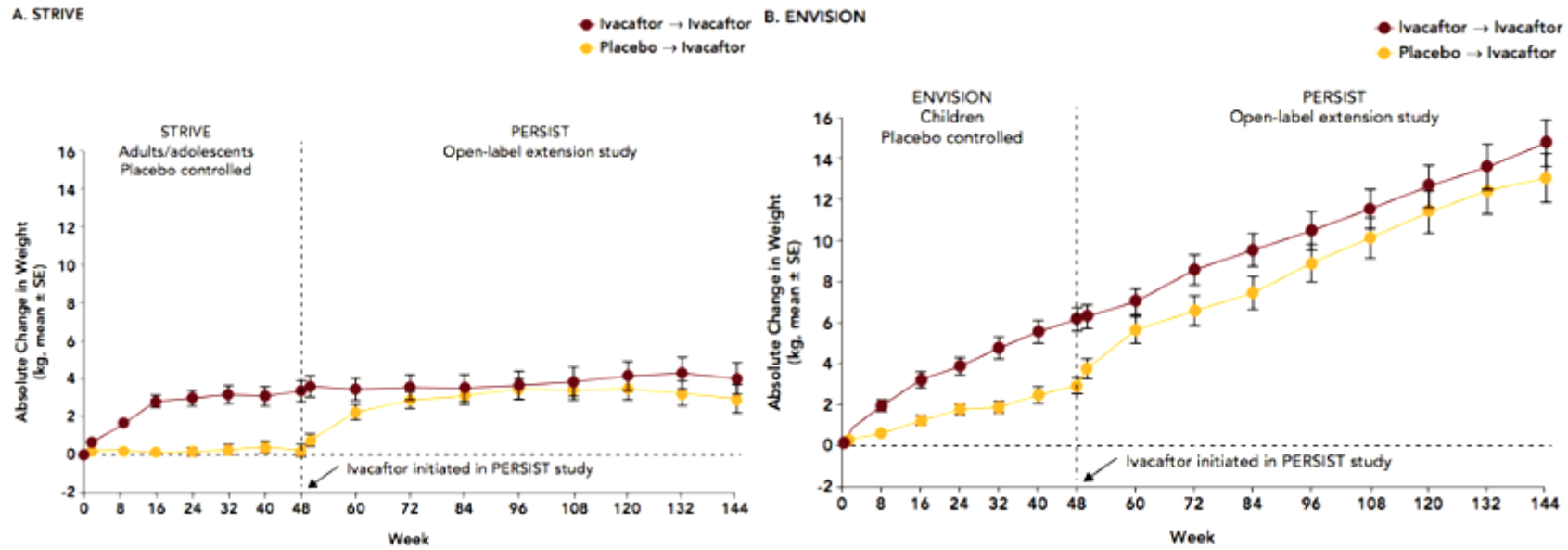


B. ENVISION

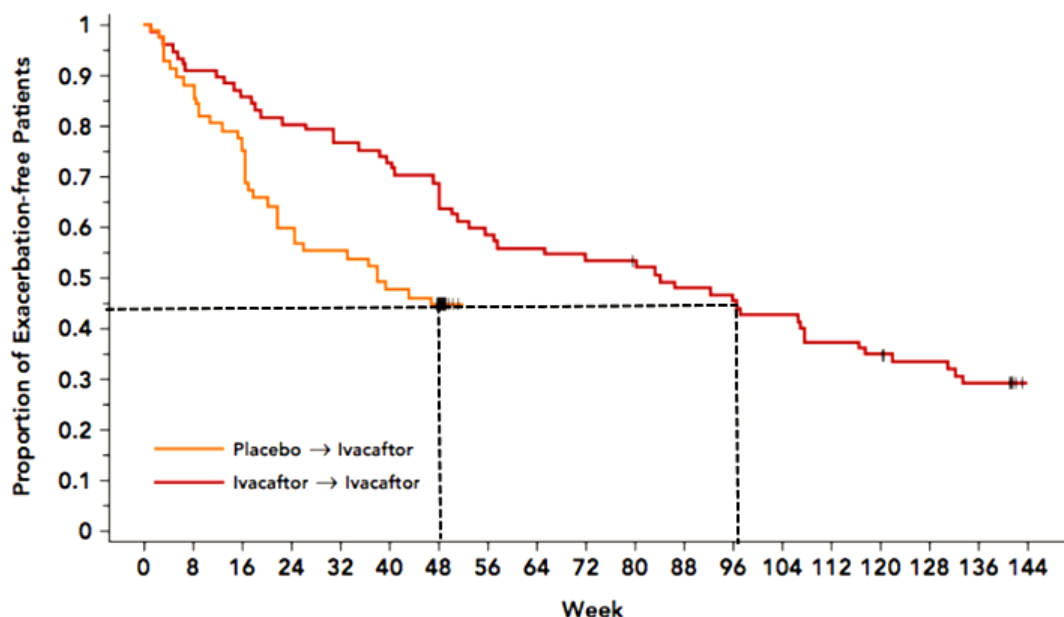


Wykres 1. Absolutna zmiana wartości FEV1% w odniesieniu do punktu początkowego badań klinicznych [64], [65].

3.6. Ocena wyników zdrowotnych



Wykres 2. Absolutna zmiana wagi pacjenta w odniesieniu do punktu początkowego badań klinicznych [64], [65].



Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru [64], [65].

Przedstawione w Tabeli 8. informacje świadczą, że dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru wśród pacjentów z mutacją G551D określony w warunkach eksperymentalnych jest zbliżony z wynikami badań dotyczącymi zastosowania iwakaftoru w warunkach praktyki klinicznej.

W praktyce klinicznej obserwowano wyższy wpływ zastosowania iwakaftoru na częstotliwość występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego, niemniej jednak w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyniki określone w ramach randomizowanych badań klinicznych, cechujących się wyższą wiarygodnością.

Przedstawione informacje świadczą również o zbliżności wyników zdrowotnych osiągniętych po zastosowaniu iwakaftoru wśród pacjentów z mutacją G551D oraz pacjentów włączonych do badania o akronimie KONNECTION (pacjentów z innymi mutacjami bramkującymi genu CFTR).

Dodatkowo Zamawiający dostarczył analizę *post-hoc* wyników badań klinicznych o akronimach ENVISION i STRIVE umożliwiającą dokonanie bezpośredniego porównania efektów klinicznych zastosowania iwakaftoru względem placebo po 8 tygodniach obserwacji (tabela poniżej).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5., w opracowaniu uwzględniono wartości estymatory dodatkowego efektu określone wśród pacjentów z mutacją G551D (większa liczba pacjentów, dłuższy okres obserwacji badań klinicznych).

Informacje przedstawione powyżej potwierdzają zbieżność efektów zdrowotnych wśród pacjentów z G551D i pacjentów z pozostałymi mutacjami bramkującymi genu CFTR.

Tabela 10. Uwzględniony w opracowaniu dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru [52], [128].

Absolutna zmiana FEV1% względem placebo*	6 - 11 lat	10,0%	4,5%	15,5%
	> 11 lat	10,5%	8,5%	12,5%
Absolutna zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku względem placebo**	6 - 11 lat	0,3873	0,2406	0,5340
	> 11 lat	0,3305	0,0399	0,6210
IRR (ang. <i>incidence rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń**	6 - 11 lat	1,000	-	-
	> 11 lat	0,450	0,380	0,520

* na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting, 2014 [52]; wartość przypisano pierwszym 144 tygodniom modelu (~11 cyklom) zgodnie z wynikami PERSIST [64], [65] i założeniem analizy [52];

** na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting, 2014 [52] i opracowanie IQWiG [128]; wartość przypisano całemu horyzontowi czasowemu, zgodnie z założeniami analiz ekonomicznych, w tym [52]

Na podstawie zaprezentowanych na wykresach wyników badania o akronimie PERSIST (Wykres 1., Wykres 2., Wykres 3.) należy stwierdzić, że poziom FEV1% osiągniany po zastosowaniu iwakaftoru utrzymuje się co najmniej do 144. tygodnia leczenia.

Mając na uwadze sprawdzenie tendencji potencjalnych zmian w wartości FEV1% w porównywanych grupach przeprowadzono analizę regresji dla danych sczytanych z wykresów przedstawionych w [65] (zmiana FEV1% w odniesieniu do punktu początkowego badań; dane przedstawione na Wykres 1.).

W ramach analizy regresji wykazano:

- brak istotnego wpływu czasu obserwacji na zmiany FEV1% w okresie trwania randomizowanych badań klinicznych i badania PERSIST w grupie badanej ($p=0,380$ dla pacjentów >11 roku życia; $p=0,064$ dla wszystkich pacjentów włączonych do PERSIST, ale $p=0,003$ dla pacjentów w wieku od 6 do 11 roku życia);
- średnie tempo spadku FEV1% w grupie kontrolnej jest średnio 3-krotnie wyższe od tempa obserwowanego w grupie badanej;
- wpływ czasu na obserwowany spadek FEV1% w grupie placebo był istotny statystycznie w przypadku uwzględnienia: wszystkich pacjentów z obydwu badań RCT ($p=0,006$) i pacjentów w wieku >11 roku życia ($p=0,007$);
- wyniki analizy regresji dla wyników zdrowotnych pacjentów z grupy kontrolnej (roczna zmiana od $-0,2\%$ wśród dzieci do $-1,3\%$ wśród dorosłych) są zbieżne z opublikowanymi informacjami: od $-0,4\%$ do $-0,9\%$ wśród dzieci [81]; $-1,92\%$ (95% CI $-2,04\%$ do $-1,81\%$) wśród osób w wieku od 18 do 24 roku życia i $-1,45\%$ (95% CI $-1,62\%$ do $-1,27\%$) wśród osób w wieku >24 lat [88].

Analogiczne wnioski wyciągnięto z przeprowadzonej analizy regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów od 15. dnia trwania randomizowanego badania klinicznego do daty zakończenia raportu z badania PERSIST [64]. W ramach wspomnianej analizy zaobserwowano:

- nieistotny spadek FEV1% w grupie pacjentów w wieku poniżej 11 roku życia i spadek FEV1% na poziomie $0,76\%$ rocznie w grupie starszych pacjentów stosujących iwakaftor;
- w całej grupie pacjentów spadek FEV1% po zastosowaniu iwakaftoru był 2,23-krotnie niższy od spadku w grupie kontrolnej; wśród pacjentów w wieku powyżej 11 roku życia wspomniany stosunek wyniósł 2,36; ogólnie spadek FEV1% w grupie badanej utrzymywał się na poziomie około 45% tempa obserwowanego w grupie kontrolnej.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku obydwu analiz interpretacje wyników wśród pacjentów w wieku 6-11 lat są ograniczone przez niską liczbę pacjentów włączonych do grupy kontrolnej (badanie zaprojektowano w odniesieniu do innego punktu końcowego; włączono po 26 pacjentów do każdej grupy).

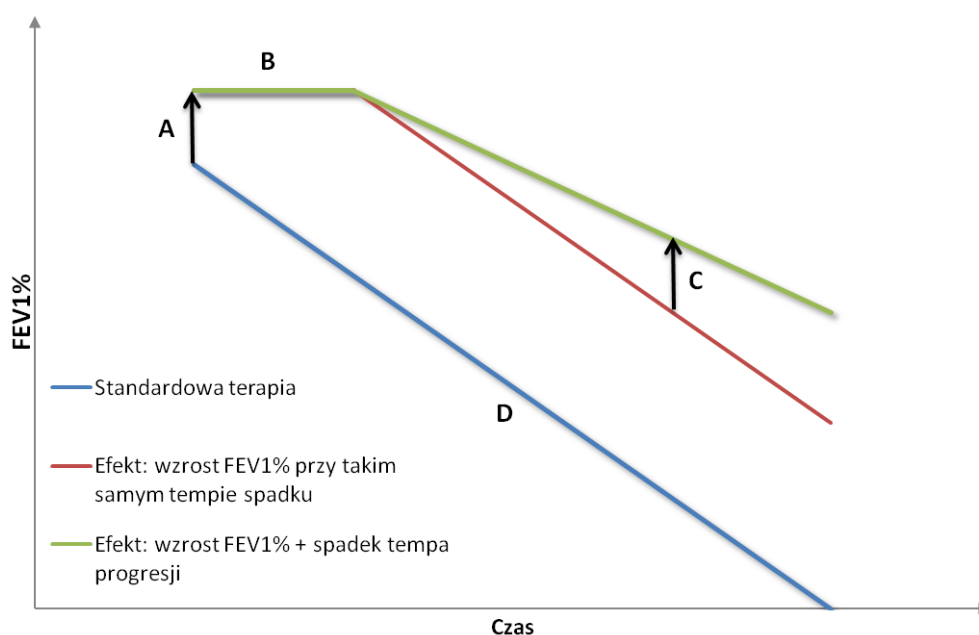
O obecności niewielkiego spadku osiągniętej wartości FEV1% w grupie badanej mogą świadczyć również informacje przedstawione w abstrakcie konferencyjnym [116].

W ramach porównania tempa zmian FEV1% między pacjentami stosującymi iwakaftor z mutacją G551D (do obliczeń uwzględniono okres po wstępnym istotnym wzroście FEV1% w grupie badanej) a pacjentami z mutacją F508del o takiej samej charakterystyce jak pacjenci leczeni iwakaftorem ustalono, że tempo zmian FEV1% wśród pacjentów z G551D utrzymuje się na poziomie 46,8% tempa spadku tej wartości wśród pacjentów z F508del (roczna bezwzględna zmiana wyniosła: $-0,81\% \pm 0,36\%$ w grupie iwakaftoru i $-1,73\% \pm 0,17\%$ w grupie referencyjnej przez taki sam okres obserwacji odpowiadający okresowi obserwacji z badania PERSIST) [116].

We wspomnianym badaniu ustalono, że iwakaftor może powodować zarówno wzrost wartości FEV1% w grupie (wyniki badań RCT) jak i spadek tempa zmian tej wartości w dłuższym okresie obserwacji (powoduje praktycznie natychmiastową poprawę funkcji płuc połączoną z obniżonym tempem progresji funkcji płuc ocenianą na podstawie parametru FEV1%) [116].

Na uwagę zasługuje, że ww. analiza wykluczyła okres wstępnej poprawy funkcji płuc. Wnioskowanie o istotności statystycznej dla zmian FEV1% w grupie placebo przy uwzględnieniu całego okresu obserwacji badania PERSIST (od początku randomizowanych badań klinicznych do końca okresu obserwacji badania PERSIST) wiązało się z brakiem istotnych statystycznie zmian FEV1%.

W opracowaniu uwzględniono trzy aspekty dotyczące zmian FEV1% po zastosowaniu iwakaftoru, zgodnie z rysunkiem poniżej.



Rysunek 2. Modelowana zmiana FEV1% w porównywanych grupach. A określa wzrost FEV1% po podaniu iwakaftoru; B – okres braku zmian FEV1% w grupie iwakaftoru; C – redukcję tempa progresji FEV1%; D – tempo redukcji FEV1% w grupie kontrolnej.

Początkową poprawę funkcji płuc po zastosowaniu iwakaftoru oceniono na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych (aspekt A na rysunku powyżej; wartości liczbowe przedstawiono w Tabeli 10.).

Na podstawie zaprezentowanych dotychczas informacji, ustalono, że:

- w okresie do 144. tygodnia leczenia (do końca 11. cyklu modelowania) nie będzie obserwowany istotny spadek osiągniętej wartości FEV1% w grupie badanej (początkowy wzrost FEV1% obserwowany do końca 2 tygodnia niweluje potencjalne zmiany w wartości tego parametru) – analogicznie jak w przypadku opracowania Whiting i wsp. [52] uwzględniono utrzymanie się efektu przez okres obserwacji badania PERSIST (w opracowaniu [52] uwzględniono 96. tygodniowy okres, ponieważ opierano się na poprzednim raporcie z badania PERSIST);
- od 12. cyklu horyzontu czasowego osiągnięta wartość FEV1% może stopniowo spadać lub nadal utrzymywać się na stałym poziomie (brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających każdy z ww. aspektów), w zależności od założeń analizy.

Ustalono tym samym, że przez pierwszych 11 cykli modelu nie będzie obserwowany spadek FEV1% w grupie iwakaftoru (aspekt B z rysunku powyżej). W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ na wyniki analizy pominięcie okresu braku zmian FEV1% w grupie iwakaftoru (okres „B” równy 0 cyklom).

W odniesieniu do aspektów C i D z rysunku powyżej analizowano różne scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Scenariusze modelowania zmian wartości FEV1% w porównywanych grupach.

Aspekt C. Redukcja tempa zmian FEV1% w wyniku zastosowania iwakaftoru														
1A	FEV1% spada zgodnie ze współczynnikami określonymi na podstawie wyników badania PERSIST [64] i badania Sawicki i wsp. [116] (założono, że od 144 tygodnia początkowy wzrost FEV1% po zastosowaniu iwakaftoru nie będzie już kompensował ubytku w tym parametrze i spadek FEV1% będzie obserwowany)	Scenariusz 1A uwzględnia względny parametr redukcji FEV1% w grupie badanej, tj. % obserwowanego tempa zmian w grupie kontrolnej określony na poziomie 46,8% (0,81%/1,73%) zgodnie z wynikami badania Sawicki i wsp. [116]; ww. wartość potwierdzona jest przez wyniki badania PERSIST dotyczące okresu od 15. dnia badań randomizowanych (0,60%/1,43%=44,5%) [64]												
1B		Scenariusz 1B uwzględnia bezwzględny parametr redukcji FEV1% w grupie badanej (indywidualną zmianę wartości FEV1%, niezależną od wartości w grupie kontrolnej) określoną na podstawie wyników badania przeprowadzonego Sawicki i wsp. [116] (rocznie redukcja FEV1% o 0,81%)												
2	scenariusz optymistyczny ekstrapolacji FEV1% w grupie badanej zakładający, że po zastosowaniu iwakaftoru FEV1% zostaje ustabilizowane i funkcje płuc pogarszają się w stopniu proporcjonalnym do zdrowych osób (brak obniżenia FEV1% wynikającego z mukowiscydozy)	Brak spadku FEV1% w grupie badanej; okres B z Rysunek 2. przedłużony na cały horyzont czasowy analizy												
3	scenariusz pesymistyczny ekstrapolacji FEV1% w grupie badanej zakładający, że po zastosowaniu iwakaftoru FEV1% wstępnie rośnie i następnie spada w tempie obserwowanym w grupie placebo (brak ekstrapolacji wyników badań klinicznych)	Spadek FEV1% w grupie badanej w takim samym tempie jak w grupie kontrolnej – scenariusz pomija aspekt C z Rysunek 2.												
Aspekt D. Tempo zmian FEV1% w grupie kontrolnej														
1	Scenariusz uwzględnia wyniki badania przeprowadzonego przez Sawicki i wsp. [116], tj. niezależną od wieku pacjenta roczną zmianę FEV1% wśród pacjentów nieleczonych iwakaftorem o charakterystyce dopasowanej do charakterystyki pacjentów włączonych do badania PERSIST – scenariusz dopasowany do charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.	Zmiana FEV1% rocznie: -1,73% (95% CI: -2,06% do -1,40%)												
2	Scenariusz uwzględniający opublikowane informacje dotyczące pacjentów z mukowiscydozą niezależnie od ich genotypu: wyniki badania Konstan i wsp. (2007) [144] wśród dzieci i wyniki badania Konstan i wsp. (2012) [88] wśród dorosłych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Roczna zmiana FEV1%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6-8</td> <td>-1,12%</td> </tr> <tr> <td>9-12</td> <td>-2,39%</td> </tr> <tr> <td>13-17</td> <td>-2,34%</td> </tr> <tr> <td>18-24</td> <td>-1,92%</td> </tr> <tr> <td>>24</td> <td>-1,45%</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%	6-8	-1,12%	9-12	-2,39%	13-17	-2,34%	18-24	-1,92%	>24	-1,45%
Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%													
6-8	-1,12%													
9-12	-2,39%													
13-17	-2,34%													
18-24	-1,92%													
>24	-1,45%													
3	Scenariusz uwzględniający opublikowane informacje dotyczące pacjentów z mukowiscydozą niezależnie od ich genotypu: wyniki badania Konstan i wsp. (2007) [144] wśród dzieci i wyniki badania de Boer i wsp. (2014) [146] wśród dorosłych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Roczna zmiana FEV1%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6-8</td> <td>-1,12%</td> </tr> <tr> <td>9-12</td> <td>-2,39%</td> </tr> <tr> <td>13-17</td> <td>-2,34%</td> </tr> <tr> <td>≥18</td> <td>-2,47%*</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%	6-8	-1,12%	9-12	-2,39%	13-17	-2,34%	≥18	-2,47%*		
Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%													
6-8	-1,12%													
9-12	-2,39%													
13-17	-2,34%													
≥18	-2,47%*													
4	Scenariusz uwzględniający opublikowane informacje dotyczące pacjentów z mukowiscydozą niezależnie od ich genotypu: wyniki badania Konstan i wsp. (2007) [144] wśród dzieci i wyniki badania Vandenbranden i wsp. (2012) [145] wśród dorosłych (inna analiza danych przedstawionych w [88])	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Roczna zmiana FEV1%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6-8</td> <td>-1,12%</td> </tr> <tr> <td>9-12</td> <td>-2,39%</td> </tr> <tr> <td>13-17</td> <td>-2,34%</td> </tr> <tr> <td>≥18</td> <td>-2,68%</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%	6-8	-1,12%	9-12	-2,39%	13-17	-2,34%	≥18	-2,68%		
Wiek (lata)	Roczna zmiana FEV1%													
6-8	-1,12%													
9-12	-2,39%													
13-17	-2,34%													
≥18	-2,68%													

* wartość określona jako średnia ważona z uwzględnieniem trzech grup pacjentów opisanych w [146], tj. $(4,85\%/2,17 \cdot 140 + 5,44\%/2,27 \cdot 160 + 6,49\%/2,34 \cdot 146) / (140 + 160 + 146)$

W ramach analizy podstawowej uwzględniono scenariusz 1B oceny wpływu iwakaftoru na tempo progresji wartości FEV1% oraz scenariusz 1. tempa zmian FEV1% w grupie kontrolnej.

Uwzględniony zestaw cechuje się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną (zmiany ocenione wśród pacjentów z badania PERSIST oraz pacjentów niestosujących iwakaftoru o takich samych charakterystykach jak pacjenci włączeni do badania PERSIST) [116], niemniej jednak pomija aspekt zależności zmian FEV1% od wieku pacjenta.

Wszystkie pozostałe kombinacje scenariuszy zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że scenariusz opisany powyżej jako optymistyczny (scenariusz 2. oceny wpływu iwakaftoru na tempo progresji wartości FEV1%) został uznany za najbardziej wiarygodny przez ekspertów klinicznych i statystyków z Wielkiej Brytanii („*Cystic Fibrosis Clinical Reference Group*”, CRG z dr Diane Bilton jako przewodniczącą). Wnioski z konsultacji grupy CRG były następujące „*The CRG acknowledge that the English HTA report can only consider current evidence but the clinical expert view was that one could consider the therapy as converting CF bronchiectasis to non-CF bronchiectasis thus aborting the predicted lung function decline associated with CF. Hence the CRG recommendation to consider a no progression model in the cost effectiveness analysis.*” .

Niemniej jednak w ramach niniejszego opracowania uwzględniono konserwatywne założenia dotyczące ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji, przyjmując w ramach analizy podstawowej scenariusz pośredni pomiędzy skrajnymi i testując skrajne scenariusze w ramach analizy wrażliwości, co jest zgodne z Wytycznymi AOTM [1].

Mając na uwadze założenia analizy przedstawione przez Sawicki i wsp. [116] oraz informacje uzyskane od Zamawiającego, w opracowaniu założono, że wartość FEV1% w każdej grupie nie może spaść poniżej 20%, co również odzwierciedla założenia analiz ekonomicznych składanych zagranicznym Agencjom HTA.

Zgodnie z założeniami pozostałych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [52]-[55], [58]-[63], w opracowaniu uwzględniono: niezmienny w czasie wzrost wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjenta po zastosowaniu iwakaftoru oraz brak zmian w czasie wartości tego parametru w grupie kontrolnej.

Szczegółowe informacje na temat uwzględnionych w opracowaniu efektów zdrowotnych znajdują się w części C, D i E arkusza „*Input variables*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z mukowiscydozą.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanej terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u której w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (w tym przede wszystkim zmiana FEV1%, wystąpienie zaostrzeń).

Na uwagę zasługuje, że w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. Z o.o. Sp. K. przeglądzie systematycznym badań klinicznych [41] odnaleziono informacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów poddawanych terapii iwakaftorem lub placebo – w badaniu o akronimie STRIVE dokonano oceny jakości życia z wykorzystaniem 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) oraz

niektórych domen kwestionariuszy CFQ-R; domena oddechowa kwestionariusza CFQ-R uwzględniona została we wszystkich odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z mukowiscydozą ze szczególnym uwzględnieniem wpływu FEV% oraz zaostrzeń ze strony układu oddechowego (uwzględnionych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii) na wagę użyteczności,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 nie podające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W opracowaniu wykorzystano kwerendę dla źródeł informacji dotyczących jakości życia stosowaną przez *Technology Assessment Group* (TAG; grupa ekspertów oceniająca m.in. wnioski o objęcie refundacją leków składane do NICE) przedstawione m.in. w raporcie [56].

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP; wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [57] (opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com). Ze względu na obecność wyrażenia Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażenia Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażenia Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE) [67], [68].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra opublikowanych źródeł informacji na temat jakości życia przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute*	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi

	attribute\$ utilit\$.ti,ab.		utilit*[tiab]		attribute\$ utilit\$):ab,ti
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$).ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$).ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$).ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it

34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.11.2014).

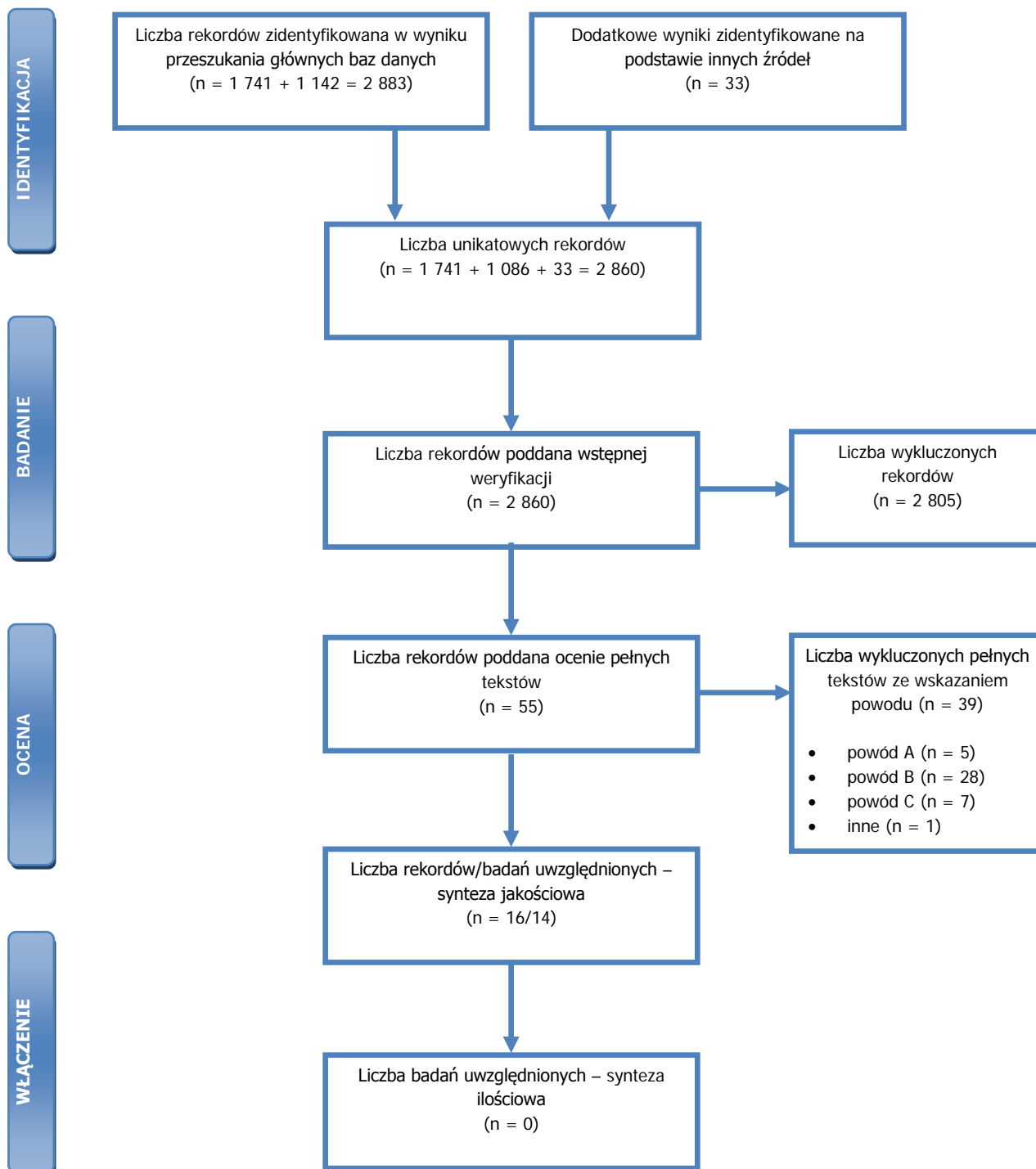
#1	<p>Populacja</p> <p>PubMed: "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "pancreatic fibrosis" OR "fibrocystic disease of pancreas"</p> <p>EMBASE: 'cystic fibrosis' OR mucoviscidosis OR 'pancreatic fibrosis' OR 'fibrocystic disease of pancreas'</p>	41 429	60 895
#2	<p>Interwencja</p> <p>PubMed: "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-[2,4-Bis(tert-butyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxamide" OR ivacaftor OR kalydeco OR "vx-770" OR "vx 770" OR "ivacaftor-D4"</p> <p>EMBASE: 'N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide' OR 'N-[2,4-Bis(tert-butyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxamide' OR ivacaftor OR kalydeco OR 'vx-770' OR 'vx 770' OR 'ivacaftor-D4'</p>	139	638
#3	Filtr TAG	456 677	459 898

PubMed: ("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hul[tiab] OR hul2[tiab] OR hul 2[tiab] OR hul3[tiab] OR hul 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwv[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab] OR (multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab] OR (willingness to pay[tiab] OR (hve[tiab] OR hves[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab] OR (life table*[tiab] OR (health state*[tiab] OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))

EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' OR 'health gain' OR hul OR 'hul2' OR 'hul 2' OR hul3 OR 'hul 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' OR 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' OR 'categor\$ scal\$' OR 'linear scal\$' OR 'linear analog\$' OR 'visual scal\$' OR 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' OR 'rosser\$ classif\$' OR 'rosser\$ matrix' OR 'rosser\$ distress\$' OR 'hrqol'):ab,ti OR ('index of wellbeing' OR 'quality of wellbeing' OR qwv):ab,ti OR ('rating scale\$' OR 'multiattribute\$ health ind\$' OR 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiattribute\$ theor\$' OR 'multi attribute\$ theor\$' OR 'multiattribute\$ analys\$' OR 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' OR 'classification of illness state\$' OR 15d OR '15 d' OR '15 dimension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' OR 12d OR '12 d' OR '12 dimension'):ab,ti OR 'well year\$':ab,ti OR ('multiattribute\$ utilit\$' OR 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$':ab,ti OR (qol OR 5d OR '5-d' OR '5 dimension' OR 'quality of life' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' OR euroqol):ab,ti OR (qualy OR qaly OR qualys OR 'quality adjusted life year\$'):ab,ti OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hve OR hves OR 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' OR 'person tradeoff\$' OR 'time tradeoff\$' OR 'time trade

	<i>off\$):ab,tl OR 'theory utilit\$':ab,tl OR 'life table\$':ab,tl OR 'health state\$':ab,tl OR (sf36 or 'sf 36'):ab,tl OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,tl OR (6d or '6-d' or '6 dlmension'):ab,tl) NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</i>		
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #3 AND (#1 OR #2) EMBASE: #3 AND (#1 OR #2) AND ([embase]/llm NOT [medline]/llm)	1 741 (1695 +46)	1 142 (1030 +112)
Suma rekordów		1 741 + 1 142 = 2 883	
Liczba unikatowych rekordów:		1 741 + (1 142 - 56) = 2 827	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk In Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		29 + 3 (CEAR) + 1 (data on file) = 33	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska)		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1 741 + 1 086 + 33 = 2 860	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 741 + 1 086 + 33 = 2 860	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		13 + 9 + 33 = 55	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	39	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	5	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	28	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	7	
	inne:	1 (brak dostępu do pełnego tekstu publikacji w języku węgierskim [156])	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		16 (14)	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 14 badań (przedstawionych w 16 rekordach) będących źródłami na temat wagi użyteczności; odnaleziono 10 badań pierwotnych

(przedstawionych w odrębnych publikacjach lub w źródłach wtórnych) i 4 to opracowania wtórne [52], [76], [77],[126], [133]-[141], [149], [153].

W przeglądzie pominięto doniesienia wtórne dotyczące streszczeń oceny technologii medycznych dokonanych przez zagraniczne agencje, gdyż uwzględniały one albo wyniki badania o akronimie STRIVE (dane włączone), albo dane raportowane w [52], lub w [76], [77].

Na uwagę zasługuje, że z przeglądu wykluczono badanie Johnson 2000 [142], które zgodnie z wnioskami autorów stanowi dowód na możliwość predykcji wagi użyteczności ocenianej EQ-5D wśród pacjentów z mukowiscydozą na podstawie ciągłej zmiany wartości FEV1% ($p=0,005$). Jednakże dokładność raportowanych współczynników regresji (lub prawdopodobny błąd) uniemożliwiała wykorzystanie tego badania w opracowaniu (prezentowane w badaniu wartości beta dla zmiany FEV1% o 1%: średnia = 0,000; 95% CI 0,001 do 0,005; SD=0,001) [142].

Odrzucono również badanie dotyczące warunków polskich [151], ze względu na brak możliwości konwersji prezentowanych wyników kwestionariusza CFQoL (*Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire*) na zależne od stanu zdrowia wagi użyteczności.

Z analogicznego powodu odrzucono również ostatnio opublikowane badanie Bodnar i wsp. dotyczące pacjentów z Węgier [152]. Do przeglądu nie włączono również badania Péntek i wsp. [156] – do momentu zakończenia niniejszego opracowania nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu publikacji (publikacja w języku węgierskim).

Do przeglądu włączono jedno badanie przeprowadzone wśród polskich pacjentów z mukowiscydozą i ostrą formą zaostrzenia płucnego (SF-36; $n=30$) [153], w celu walidacji wag użyteczności uwzględnionych w opracowaniu.

Od Zamawiającego uzyskano dodatkowe informacji na temat wyników badania STRIVE w zakresie predykcji zależnej od FEV1% jakości życia [149] (szczegóły dotyczące wyników prezentowanych w [126]).

Wśród wszystkich włączonych źródeł pierwotnych 5 z nich to oceny jakości życia dokonane w ramach randomizowanych badań klinicznych i 5 badania obserwacyjne, w ramach których oceniano głównie jakość życia pacjentów. Wśród wtórnych opracowań włączonych do przeglądu 4 stanowiły analizę ekonomiczną dla schematów leczenia pacjentów z mukowiscydozą z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia oraz jedna to analiza ekonomiczna dotycząca badań przesiewowych noworodków w celu wykrycia mukowiscydozy.

Najpopularniejszą metodą oceny jakości życia wśród wszystkich zidentyfikowanych źródeł jest EuroQuol (EQ-5D) oraz Health Utility Index Mark 2 lub 3 (HUI2/3). Przegląd systematyczny wskazał także, na wykorzystanie instrumenty Quality of Well-Being (QWB) do oceny jakości życia. Jedna publikacja wykorzystwała wyniki konwersji z kwestionariusza Short-form 36 (SF-36) do EQ-5D [52].

Tylko w jednym odnalezionym badaniu do oceny użyteczności wykorzystano bezpośrednio metody oceny jakości życia: Time-to-Trade Off (TTO) oraz Standard Gamble (SG).

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z mukowiscydozą.

Badania pierwotne			
DeWitt 2012 [133]	<p>Typ: Podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją dla defunosol przeprowadzone w 61 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w 1 w Kanadzie pomiędzy lipcem 2006, a październikiem 2007, zbierające informacje na temat jakości życia uczestników</p> <p>Kryteria włączenia do badania: pacjenci w wieku > 5 lat z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy z FEV1% > 75%.</p> <p>Kryteria wyłączenia: dysfunkcja lub transplantacja nerek lub wątroby; miana leków do 28 dni przed oceną; zakażenie <i>Burkholderia cepacia</i>; użycie hipertonicznego roztworu soli do 2 tygodni przed oceną; użycie kortykosteroidów powyżej 10 mg na dzień lub 20 mg co drugi dzień.</p> <p>Populacja: 352 pacjentów o średnim wieku 14,6 lat z czego 51,4% stanowiły kobiety. Średnia wartość wskaźnika BMI wyniosła 19,5.</p> <p>Metodologia: <i>Health Utilities Index Mark 2/3</i> (HUI2/3)</p>	<p>Średnia waga użyteczności w momencie włączenia do badania (FEV1% > 75%): 0,9 (SD: 0,14); mediana: 0,95 (rozstęp kwartylny: 0,88 do 1,00)</p> <p>W ciągu okresu trwania badania (48 tygodni) użyteczności nie zmieniły się istotnie, średnia zmiana użyteczności wyniosła 0,01 (95% CI: -0,013 – 0,031).</p> <p>Nie przeprowadzono oceny czynników predykcyjnych wagi użyteczności</p>	<p>Wartość FEV1% została uwzględniona w badaniu, ale nie został zaprezentowany jej wpływ na jakość życia.</p>

	wypełniane przez pacjentów w momencie randomizacji oraz co 12 tygodnia trwania badania przez pacjentów w wieku powyżej 14 lat lub opiekunów pacjentów w wieku poniżej 14 lat.		
Uchmanowicz 2014 [153]	<p>Typ: ocena jakości życia wśród pacjentów hospitalizowanych z ostrym epizodem zaostrzeń choroby</p> <p>Kryteria włączenia do badania: obecność w placówce medycznej badaczy; <u>ostra forma zaostrzenia płucnego</u>; wiek 16 – 42 lata</p> <p>Populacja: 30 pacjentów (63,3% płci żeńskiej); średni wiek 25 lat</p> <p>Metodologia: kwestionariusz SF-36; jednorazowy pomiar (brak danych o momencie badania)</p>	<p>Zaobserwowano wpływ wieku na poszczególne domeny SF-36 i istotnie niższe wartości domen oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą i wśród zdrowych osobników.</p> <p>Średnia waga użyteczności (indeks EQ-5D; normy amerykańskie) określona z wykorzystaniem algorytmu [154]: 0,61 (95% CI: 0,54 – 0,68)</p> <p>Średnia waga użyteczności (indeks EQ-5D; normy amerykańskie) określona z wykorzystaniem algorytmu [155]: 0,59</p>	Dotyczy pacjentów w trakcie lub po zakończeniu trwania zaostrzenia objawów płucnych choroby
Bradley J 2010	<p>Typ: prospektywne badanie przeprowadzone w warunkach brytyjskich i zaplanowane pod kątem oceny wyników spirometrycznych, CFQ-R i EQ-5D wśród pacjentów z mukowiscydozą rekrutowanych w trakcie wziewnej antybiotykoterapii lub standardowej antybiotykoterapii przeciw <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Populacja: pacjenci z Wielkiej Brytanii, w wieku ≥ 16 lat, z zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; przyjmowanie wziewnych antybiotyków lub antybiotyków w postaci tabletek;</p> <p>Metodologia: EQ-5D</p>	<p><u>Zmiana wagi użyteczności w trakcie zaostrzeń (<i>disutility</i>) [76], [77] – epizody wymagające i niewymagające hospitalizacji łącznie:</u> -0,17 (duże zaostrzenia) -0,02 (małe zaostrzenia)</p> <p><u>Zależne od FEV1% wagi użyteczności [76], [77]:</u> FEV1 >70%: 0,86; FEV1 40 – 69%: 0,81; FEV1 <40%: 0,64</p> <p><u>Wagi w okresie trwania zaostrzeń [140]:</u> Ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji: 0,61 (95% CI: 0,45 – 0,76) Umiarkowane zaostrzenie nie wymagające hospitalizacji: 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,91) Brak zaostrzenia: 0,84 (95% CI: 0,78 – 0,89)</p>	Dane z niedostępnej prezentacji konferencyjnej (plakat) i materiałów aplikacji refundacyjnej Novartis, raportowane w opracowaniu wtórnym [76], [77], [140]
Selvadurai 2002 [134]	<p>Typ: Badanie z randomizacją do jednej z trzech grup: trening aerobowy (A), trening wytrzymałościowy (W) i grupa kontrolna (K). W każdej grupie pacjenci otrzymywali standardową opiekę.</p> <p>Kryteria włączenia: ostra infekcja płucna.</p> <p>Kryteria wyłączenia: nadciśnienie płucne; codzienna</p>	<p>Średnia waga użyteczności w grupach przy przyjęciu do szpitala (średnia FEV1% z zakresu 56,8 – 58,0%): A: 0,62 (SD: 0,28) W: 0,60 (SD: 0,26) K: 0,62 (SD: 0,29)</p> <p>Po jednym miesiącu zmiana wagi użyteczności wyniosła średnio: 0,09 (p<0,01) w grupie A, 0,02 (p>0,05) w grupie W, -0,01 (p>0,05) w grupie K, przy istotnej zmianie</p>	-

	<p>tlenoterapia.</p> <p>Populacja: 66 pacjentów w wieku 8 – 16 lat z potwierdzoną mukowiscydozą. Średni wiek pacjenta wyniósł 13,2, 13,12 oraz 13,2 lata odpowiednio w grupach A, W, K. Stosunek mężczyzn do kobiet wyniósł odpowiednio 9/13, 10/12 oraz 9/13. Średnia wartość FEV1% wyniosła odpowiednio 56,8%, 58,0% oraz 57,4%.</p> <p>Metodologia: ocena wag użyteczności została przeprowadzona przy wykorzystaniu kwestionariusza QWB. Ocena nastąpiła w momencie przyjęcia do szpitala oraz jeden miesiąc po wypisie.</p>	<p>FEV1% we wszystkich grupach.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny czynników predykcyjnych wagi użyteczności</p>	
<p>Suri R 2001 [135]</p>	<p>Typ: Badanie z randomizacją dla częstotliwości stosowania hipertonicznego roztworu soli</p> <p>Kryteria włączenia: wiek pomiędzy 5 a 18 lat; możliwość noszenia spirometru; FEV1 < 70% lub terapia rekombinowaną ludzką deoksyrybonukleazą.</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak możliwości przyjmowania ocenianej substancji (hipertonicznego roztworu soli); nadwrażliwość na deoksyrybonukleazę lub hipertoniczny roztwór soli; występowanie zakażenia <i>Burkholderia cepacia</i>; ciąża; karmienie piersią.</p> <p>Populacja: pacjenci z mukowiscydozą w wieku średnio 12,6 lat z czego 60% stanowią kobiety. Średnia wartość FEV1% wyniosła 48% (SD: 15%; zakres: 15% - 77%).</p> <p>Metodologia: ocena użyteczności została przeprowadzona przy wykorzystaniu kwestionariusza QWB wypełnianego przez pacjentów w asyście ich opiekunów.</p>	<p>Średnia wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów (FEV1% 15 – 77; średnia 48%) wyniosła 0,61 (SD: 0,12; zakres: 0,35 - 0,84)</p>	
<p>Yi MS 2003 [136]</p>	<p>Typ: Badanie obserwacyjne zaplanowane pod kątem oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z mukowiscydozą w wieku</p>	<p><u>Średnie wagi użyteczności określone dla populacji badania:</u> VAS: 0,76 (SD: 0,20; zakres: 0,20 - 0,99) TTO: 0,96 (SD: 0,07; zakres: 0,65-1,0) SG: 0,92 (SD: 0,15; zakres: 0,40-1,0)</p>	<p>Ograniczenia: tylko populacja pacjentów w wieku 12 – 18 lat i z tego powodu brak możliwości określenia wpływu</p>

	<p>12 – 18 lat</p> <p>Kryteria wyłączenia: przeżyty przeszczep płuc.</p> <p>Populacja: 65 pacjentów w wieku średnio 15,1 lat, z których 53,8% stanowią mężczyźni. Średnie FEV1% wyniosła 72,8% (SD: 27%).</p> <p>Metodologia: Użyteczności zostały określone z wykorzystaniem następujących instrumentów: CHO, VAS, TTO, SG, HUI2 wypełnianego przez pacjentów.</p>	<p>HUI2: 0,83 (SD: 0,16; zakres: 0,38-1,0)</p> <p><u>Zależne od FEV1% wagi użyteczności (SD):</u></p> <p>FEV1% >79%: VAS: 0,85 (0,14); TTO: 0,96 (0,08); SG: 0,92 (0,16); HUI2: 0,82 (0,15)</p> <p>FEV1% 60% – 79%: VAS: 0,79 (0,12); TTO: 0,97 (0,06); SG: 0,96 (0,08); HUI2: 0,85 (0,15)</p> <p>FEV1% 40% – 59%: VAS: 0,71 (0,12); TTO: 0,98 (0,03); SG: 0,96 (0,04); HUI2: 0,83 (0,19)</p> <p>FEV1% <40%: VAS: 0,47 (0,22); TTO: 0,91 (0,09); SG: 0,80 (0,21); HUI2: 0,80 (0,16)</p> <p><u>Zależne od odczuwalnego stanu ogólnego wagi użyteczności (SD):</u></p> <p>Bardzo dobre: VAS: 0,88 (0,09); TTO: 0,97 (0,07); SG: 0,96 (0,09); HUI2: 0,88 (0,11)</p> <p>Dobre: VAS: 0,73 (0,11); TTO: 0,96 (0,06); SG: 0,91 (0,16); HUI2: 0,78 (0,18)</p> <p>Złe: VAS: 0,42 (0,12); TTO: 0,91 (0,08); SG: 0,80 (0,20); HUI2: 0,74 (0,18)</p>	<p>wieku na jakość życia pacjentów z mukowiscydozą.</p>
<p>Anyanwu AC 2001 [137]</p>	<p>Typ: badanie obserwacyjne mające na celu ocenę jakości życia po przeszczepie płuc.</p> <p>Kryteria włączenia: przeszczep płuc.</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Populacja: 255 pacjentów po przeszczepie płuc, z czego 106 miało przeszczepione jedno płuco, 79 oba płuca oraz 70 serce i płuca; brak danych na temat liczby włączonych pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p>Wagi użyteczności po przeszczepie obu płuc w zależności od czasu jaki upłynął od zabiegu:</p> <p>0 – 6 miesięcy: 0,75 (SD: 0,17) 7 – 18 miesięcy: 0,83 (SD: 0,17) 19 – 36 miesięcy: 0,81 (SD: 0,19) >36 miesięcy: 0,82 (SD: 0,19)</p> <p>Średnio: 0,81</p> <p>Zaobserwowano istotną poprawę jakości życia po przeprowadzonym przeszczepie płuc.</p>	<p>Wyniki badania wykorzystane w opracowaniach wtórny do oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą po przeszczepie płuc [52], [76], [77], [140]</p>
<p>STRIVE [52], [126], [149]</p>	<p>Typ: badanie z randomizacją do grup leczonych iwakافتem albo placebo (STRIVE).</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku ≥ 12 lat z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozą z mutacją G551D.</p>	<p>Wagi użyteczności w zależności od stopnia dysfunkcji (pierwotne wyniki badania STRIVE): brak (FEV1 ≥ 90%): 0,97; słaba (FEV1: 70 - 90%): 0,95; umiarkowana (FEV1: 40 - 70%): 0,93; poważna (FEV1 < 40%): 0,91 [52]</p> <p>Wyniki aktualnej analizy danych ze STRIVE, raportowane w [126], [149], zostały przedstawione w innej tabeli</p>	<p>Wariant odzwierciedlający charakterystykę pacjentów z analizowanej populacji</p>

	<p>Populacja: 121 pacjentów z mukowiscydozą dostarczyli 1 214 obserwacji przy czym 157 z nich dotyczy braku dysfunkcji płuc, 419 ze słabą dysfunkcją płuc, 572 z umiarkowaną dysfunkcją płuc oraz 66 z poważną dysfunkcją płuc.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wypełnianego przez pacjentów podczas włączenia do badania, po 15 dniach oraz co 8 tygodni.</p>		
Gorinova Y 2012 [138]	<p>Typ: badanie pilotażowe zaplanowane pod kątem oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Populacja: 45 pacjentów w wieku 6 – 17 lat z mukowiscydozą.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza HUI3 i HUI2 w wersji rosyjskiej, przy czym pacjenci w wieku powyżej 12 lat odpowiadało samemu, natomiast dane pacjentów w wieku poniżej 12 lat uzyskano od rodziców.</p>	<p>HUI3: Widzenie - 1, Słyszenie - 1; Mówienie - 0.96; Zdolności kognitywne - 0.93, Chodzenie - 0.98, Zręczność - 0.98, Emocje - 0.96; Ból - 0.94.</p> <p>HUI2: Uczucie - 0.93; Ruchliwość - 0.99; Zdolności kognitywne - 0.93; Samodzielność - 0.94; Emocje - 0.92; Ból - 0.95</p> <p>Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy pacjentami z ciężką (FEV1% < 40%) i umiarkowaną postacią choroby.</p>	Dane z abstraktu konferencyjnego.
Simonova O 2013 [139]	<p>Typ: Badanie kwestionariuszowe.</p> <p>Populacja: 70 pacjentów w wieku 5 – 16 lat z mukowiscydozą.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza HUI3 i HUI2 w wersji rosyjskiej, przy czym pacjenci w wieku powyżej 12 lat odpowiadało samemu, natomiast dane pacjentów w wieku poniżej 12 lat uzyskano od rodziców.</p>	<p>HUI2: Pacjent 5 lat: 0,85 Pacjent 6 lat: 0,8 Pacjent 12 lat 0,85 Pacjent 15 lat: 0,95 Pacjent 16 lat 0,85.</p> <p>HUI3: Pacjent 6 lat: 0,75 Pacjent 12 lat: 0,75 Pacjent 16 lat: 0,77</p> <p>Zaobserwowano istotny wzrost wag użyteczności wraz z wiekiem respondentów</p>	Dane z abstraktu konferencyjnego.
Opracowania wtórne			
[140]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla mannitolu analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym</p>	<p>Wagi użyteczności na podstawie plakatu Bradley J 2010 (wpływ zaostreżeń), wyników</p>	-

	<p>danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja (dotyczy tylko wyników badania klinicznego dla mannitolu o akronimie DPM-CF-302): pacjenci z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat; 40% dorosłych; FEV1% 40 – 90%; bez przeszczepu</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (Bradley J 2010) oraz HUI2 (wyniki randomizowanego badania dla mannitolu).</p>	<p>badania Anyanwu AC 2001 przy ocenie jakości życia po przeszczepie płuc (0,80; SD: 0,0203) oraz wyników badania klinicznego dla mannitolu (przedstawione poniżej).</p> <p><u>Wykorzystane w analizie ekonomicznej wagi użyteczności pochodzące z badania dla mannitolu o akronimie DPM-CF-302:</u></p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów leczonych Bronchitol przy polepszeniu symptomów oddechowych: 0,019 (SD: 0,116)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów w grupie kontrolnej przy polepszeniu symptomów oddechowych: 0,009 (SD: 0,071)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów leczonych Bronchitol bez polepszenia symptomów oddechowych: -0,022 (SD: 0,105)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów w grupie kontrolnej bez polepszenia symptomów oddechowych: -0,046 (SD: 0,166)</p> <p><u>Surowe wyniki z badania klinicznego:</u></p> <p>Grupa kontrolna:</p> <p>Na włączeniu: 0,903 (SD: 0,094)</p> <p>Po 12 tygodniach: 0,897 (SD: 0,090)</p> <p>Po 26 tygodniach: 0,887 (SD: 0,121)</p> <p>Bronchitol:</p> <p>Na włączeniu: 0,896 (SD: 0,107)</p> <p>Po 12 tygodniach: 0,906 (SD: 0,110)</p> <p>Po 26 tygodniach: 0,881 (SD: 0,133)</p> <p>Razem:</p> <p>Na włączeniu: 0,899 (SD: 0,102)</p> <p>Po 12 tygodniach: 0,902 (SD: 0,102)</p> <p>Po 26 tygodniach: 0,895 (SD: 0,103)</p> <p><u>Wyniki Bradley J 2010 uwzględnione w opracowaniu:</u></p> <p>Ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji: 0,61 (95% CI: 0,45 – 0,76)</p> <p>Umiarkowane zaostrzenie nie wymagające hospitalizacji: 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,91)</p> <p>Brak zaostrzenia: 0,84 (95% CI: 0,78 – 0,89)</p>	
<p>Simpson N 2005 [141]</p>	<p>Typ: Analiza ekonomiczna dla testu przesiewowego noworodków na występowanie mukowiscydozy.</p> <p>Metodologia: Użyteczności dla bezobjawowych postaci choroby w przypadku wcześniejszej diagnozy zostały określone na podstawie badania w populacji generalnej, natomiast w przypadku późniejszej diagnozy zostały</p>	<p>Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu dotyczące mukowiscydozy określono na podstawie własnych założeń i nieopublikowanych wyników badań Orenstein DM 1989 i Watson EK 1992.</p> <p><u>Wykorzystane wagi użyteczności:</u></p> <p>Bez objawów – późna diagnoza: 0,95 (w analizie wrażliwości, AW: 0,90)</p> <p>Bez objawów –wczesna diagnoza: 0,95 (w AW: 0,90)</p> <p>Z objawami (FEV1% = 60%, zakres 40%–80%): 0,75 (w AW: 0,65 – 0,90)</p>	<p>Brak informacji na temat systematyczności przeglądu baz danych przeprowadzonego w celu określenia wag użyteczności</p>

	określone arbitralnie. Wartości użyteczności zostały obliczone na podstawie publikacji Orenstein DM 1989 oraz Watson EK 1992 (kwestionariusze QWB)	Z ciężkimi, nieodwracalnymi objawami (FEV1% <30%): 0,68 (w AW: 0,58 – 0,78)	
[52]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla iwakaftoru analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja: pacjenci z mukowiscydozą</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z datą ostatniej aktualizacji na maj 2012 roku; brak syntezy ilościowej; zastosowano konwersję wyników opublikowanego badania uwzględniającego SF-36</p>	<p>Przedstawiono wstępne wyniki badania STRIVE w zakresie oceny jakości życia, wyniki badania Yi MS 2003 oraz wyniki konwersji zagregowanych danych badania [143].</p> <p><u>Konwersja zagregowanych wyników SF-36 (wyniki badania [143]) do wagi użyteczności (nie podano metod):</u></p> <p>FEV1 > 70%: 0,803 FEV1: 40% - 69%: 0,749 FEV1 < 40%: 0,688</p>	<p>Badanie Gee i wsp. [143] dotyczyło 223 pacjentów w wieku ≥ 14 lat co potwierdza wiarygodność wyników SF-36; niemniej jednak procedura konwersji wyników zagregowanych do wag użyteczności, której wyniki przedstawiono w [52] stanowi istotne ograniczenie przedstawionego źródła (mapowanie indywidualnych danych pacjentów wiązałoby się z większą wiarygodnością)</p>
[76], [77]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla kolistymetatu sodu analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja: Pacjenci z mukowiscydozą i przewlekłą infekcją płuc.</p> <p>Metodologia: Użyteczności na podstawie nieopublikowanych danych.</p>	<p>Wykorzystano wagi użyteczności na podstawie niedostępnego plakatu Bradley J 2010 i wyniki badania Anyanwu AC 2001 przy ocenie jakości życia po przeszczepie płuc (0,83)</p>	-

Ustalono, że punkty końcowe randomizowanych badań klinicznych (zmiana FEV1%; wystąpienie zaostrzeń) dla iwakaftoru mają istotny wpływ na jakość życia [52], [76], [77], [126], [136], [138], [140], [141], [142], [143], [149].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono cztery warianty oceny zależnej od FEV1% wagi użyteczności:

- wyniki badania zidentyfikowanego przez Whiting i wsp. (konwersja zagregowanych wyników badania Gee i wsp. z oceną SF-36 [143] na wagi użyteczności) [52],
- wyniki badania raportowanego w ramach oceny kolistymetatu sodu (Bradley J 2010) [76], [77],
- wyniki badania klinicznego STRIVE [126], [149].

Wszystkie ww. źródła były wykorzystywane w ramach opublikowanych analizach ekonomicznych (por. rozdział 6.2.).

Ze względu na brak informacji dotyczących zależnej od FEV1% wagi użyteczności wśród polskich pacjentów z mukowiscydozą, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego STRIVE oceniającego skuteczność wnioskowanej technologii.

Dostępne wyniki najnowszej analizy danych z badania STRIVE zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zależna od FEV1% wagi użyteczności określone na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D stosowanego w ramach badania STRIVE przy uwzględnieniu dostępnych norm [126], [149].

Stany Zjednoczone (TTO)	0,898 (0,015)	0,923 (0,014)	0,938 (0,016)	0,944 (0,017)	$0,7523 + 0,004181 * FEV1\% - 0,00002 * FEV1\%^2$
Europa (VAS)	0,862 (0,02)	0,895 (0,017)	0,917 (0,02)	0,925 (0,023)	$0,6843 + 0,005132 * FEV1\% - 0,00003 * FEV1\%^2$
Belgia (VAS)	0,846 (0,022)	0,884 (0,019)	0,908 (0,023)	0,916 (0,025)	$0,6493 + 0,0057 * PPFEV - 0,00003 * FEV1\%^2$
Holandia (TTO)	0,877 (0,018)	0,911 (0,016)	0,929 (0,019)	0,937 (0,021)	$0,7034 + 0,005115 * FEV1\% - 0,00003 * FEV1\%^2$
Wielka Brytania (TTO)	0,870 (0,02)	0,904 (0,018)	0,923 (0,021)	0,931 (0,023)	$0,6696 + 0,005796 * PPFEV - 0,00003 * FEV1\%^2$

Mając na uwadze brak polskich norm dla kwestionariusza EQ-5D-5L, w opracowaniu wykorzystano wyniki uwzględniające normy dotyczące pacjentów z Wielkiej Brytanii, zgodnie z sugestiami przedstawionymi w [149]. Wybrany algorytm uwzględnia pośrednie wartości użyteczności z dostępnych.

Mając na celu uchwycenie wszystkich możliwych aspektów związanych z wpływem FEV1% na jakość życia, a także brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia polskich pacjentów z analizowanej populacji, w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane użyteczności pochodzące z badania klinicznego dla iwakaftoru (najlepiej dopasowany model ciągły).

Uwzględnione dane z badania STRIVE nieznacznie różnią się od danych nieopublikowanych wykorzystywanych w opublikowanych dotychczas analizach ekonomicznych (szczegółowe ograniczenia przedstawiono w [52]).

Przy ocenie wpływu wystąpienia zaostżeń na wagę użyteczności (tylko wariant 2. oceny zależnej od FEV1% wagi użyteczności) uwzględniono jedyne źródło raportujące ilościowy wpływ zaostżeń na wagę użyteczności – wyniki badania Bradley 2010 [76], [77].

Wyniki wspomnianego badania świadczą, że w okresie trwania poważnych zaostżeń waga użyteczności maleje o 0,174 (95% CI: 0,049 – 0,356); w okresie trwania łagodnych zaostżeń obniżenie jakości życia nie jest tak istotne i wynosi 0,015 (95% CI: 0,002 – 0,040).

Prawdopodobieństwo zdarzenia, że zaostżenie jest poważne określono na podstawie dostępnych wyników badania klinicznego STRIVE, raportowanych przez Whiting i wsp. [52].

Uwzględniono odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji i/albo podania dożylnego antybiotyków, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla kolistymetatu sodu [76], [77].

Określono, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że zaostżenie jest poważne wynosi 51,4% (95% CI: 43,3% – 59,4%; wartość określona przy uwzględnieniu: 47 z 88 zdarzeń w grupie kontrolnej i 28 z 47 zdarzeń w grupie badanej [52]).

Okres trwania jednego zaostżenia u pacjentów z analizowanej populacji nie był dostępny w ramach zidentyfikowanych źródeł informacji na temat wyników badań klinicznych dla iwakaftoru (zidentyfikowano wyłącznie liczbę dni zaostżeń przypadającą na jeden osoborok – suma okresów trwania zaostżeń u jednego pacjenta w danym okresie przekonwertowana na roczny współczynnik i uśredniona po wszystkich pacjentach) [41], [52].

Z tego powodu w ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią liczbę dni trwania zaostżenia przedstawioną w opracowaniu [76], [77] – uwzględniono średnią z obydwu porównywanych w badaniu grup, tj. 13,99 dnia (średnia z 0,0372 i 0,394 roku).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrującej możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.5.1.) uwzględniono również jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc ustaloną na poziomie 0,81 (95% CI: 0,726 – 0,882) [52].

Mając na uwadze brak precyzyjnych danych dotyczących oceny jakości życia w ramach badań włączonych do przeglądu (brak informacji na temat zaostżeń wśród pacjentów włączonych do badań

oceniających jakość życia), wpływ zaostrzeń na wagę użyteczności uwzględniono wyłącznie w ramach wariantu uwzględniającego wyniki zależnej od FEV1% wagi użyteczności przedstawionej w [76], [77].

Zestawienie wag użyteczności uwzględnionych w ramach rozpatrywanych wariantów przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu warianty oceny zależnej od FEV1% jakości życia pacjenta z analizowanej populacji.

>90%	0,803 (95% CI: 0,750 - 0,85)	0,864 (95% CI: 0,800 - 0,92)	0.931 (95% CI: 0.880 to 0.969)	0.6696+ 0,005796*PPFEV - 0,00003* FEV1% ²
70% - 90%			0.923 (95% CI: 0.877 to 0.959)	
40% - 70%	0,749 (95% CI: 0,707 - 0,79)	0,810 (95% CI: 0,726 - 0,88)	0.904 (95% CI: 0.866 to 0.936)	
<40%	0,688 (95% CI: 0,638 - 0,74)	0,641 (95% CI: 0,520 - 0,75)	0.870 (95% CI: 0.828 to 0.907)	
Wpływ zaostrzeń	Nie	Tak	Nie	Nie

Uwzględniono zestawy danych użyteczności zawierają wyniki wszystkich źródeł zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Szczegółowe informacje na temat uwzględnionych w opracowaniu parametrów dotyczących jakości życia znajdują się w części G arkusza „*Input variables*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje, że wyniki badania [153] świadczą, że polscy pacjenci z mukowiscydozą w trakcie lub zaraz po zakończeniu poważnego zaostrzenia płucnego cechuje waga użyteczności wynosząca 0,61 (95% CI: 0,54 – 0,68) lub 0,59, w zależności od wyboru metody konwersji wyników kwestionariusza SF-36 na wagę użyteczności [154], [155] (szczegóły w Tabela 14.).

Wykorzystany w opracowaniu ciągły model zmian wag użyteczności w zależności od wartości FEV1% świadczy, że waga użyteczności pacjenta z włączonego do badań dla iwakafatoru mieści się w zakresie od 0,77 do 0,94 (model ciągły dla FEV1% z zakresu od 20% do 100%) lub od 0,87 do 0,93 (dane kategoryczne).

Brak dokładnej charakterystyki pacjentów włączonych do badania [153] (np. brak podanych wartości FEV1%) oraz ograniczenia związane z konwersją wyników kwestionariusza SF-36 do wag użyteczności uniemożliwiają dokładną walidację ww. wartości, niemniej jednak zaprezentowane wyniki mogą świadczyć, że w ramach analizy podstawowej nie uchwycono wpływu wystąpienia zaostrzeń na jakość życia. Wydaje się, że uwzględnienie dodatkowo obniżenia wagi użyteczności związanego z poważnym

zaostreniem objawów płucnych (0,174 [76], [77]) zbliżyłoby wyniki założenia niniejszej analizy do danych raportowanych w badaniu [153].

Niemniej jednak, w ramach analizy podstawowej pominięto wpływ zaostreń na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji. Należy to traktować, jako założenie konserwatywne, gdyż uwzględnienie dodatkowego wpływu zaostreń na jakość życia, przy redukcji częstotliwości zaostreń w grupie iwakaftoru, zwiększałoby dodatkowy efekt kliniczny pod postacią lat życia skorygowanych o jakość.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Kalydeco[®] w połączeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej – standardowej opieki pacjentów bez podawania iwakaftoru (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

- bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy;
- bezpośrednich niemedycznych istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy oraz
- pośrednich istotnych z perspektywy społecznej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury (por. rozdziały: 2.5., 3.5., 3.6. i 6.2.).

Dane kosztowe zebrano w okresie od maja do listopada 2014 roku (z datą odciążenia 28 listopada 2014 roku).

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach walidacji uwzględniono również opublikowane informacje na temat średniego rocznego kosztu leczenia pacjentów z mukowiscydożą w Polsce przedstawionego w badaniu [99].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[50], [159] (listopad 2014).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2014 roku [37].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 2 ośrodków klinicznych,

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 2 ośrodków klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „*Experts survey*”, „*Medical services*”, „*Medicines*”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z mukowiscydozą w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy, płatnika publicznego i/albo społecznej.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Kategorie kosztów bezpośrednich niemedywnych i kosztów pośrednich uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie iwakaftoru i innych leków stosowanych wśród pacjentów z mukowiscydozą,

- współfinansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka jelita,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP, w ramach programów lekowych i pozostałe procedury medyczne) oraz
- finansowanie świadczeń kontraktowanych odrębnie.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w leczeniu mukowiscydozy oraz koszt transportu pacjenta do ośrodka.

Z perspektywy społecznej zidentyfikowano dodatkowo koszt utraconej produktywności wynikający z mukowiscydozy.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu (punkt w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej, AOS w zakresie leczenia mukowiscydozy) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2014 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego (por. arkusz „Medical services” w modelu dołączonym do opracowania).

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa wszystkich świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].

Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: leczenie mukowiscydozy)	11,14 PLN**

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu leczenia mukowiscydozy.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Medical services” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 18. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	38,98 PLN	Katalog AOS [46]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	77,96 PLN	
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	144,78 PLN	
5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	5,0	55,68 PLN	
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10,0	111,37 PLN	
5.51.01.0004005	Bronchoskopia *	14,0	728,00 PLN	Katalog grup [47]
5.53.01.0000035	Implantacja portu naczyniowego	50,0	2 600,00 PLN	Katalog do sumowania [48]
5.51.01.0006013	Zabiegi lecznicze żołądka i dwunastnicy *	38,0	1 976,00 PLN	Katalog grup [47]
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym	40,0	445,47 PLN	Katalog ASDK [50]
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25,0	278,42 PLN	
5.10.00.0000053	leczenie cukrzycy z zastosowaniem pompy insulinowej u dzieci do 6 roku życia albo wymagających do 20 jednostek insuliny na dobę	650,0	7 238,85 PLN	Kontraktowane odrębnie [49]
5.10.00.0000054	leczenie cukrzycy z zastosowaniem pompy insulinowej u dzieci od 6 do 18 roku życia	600,0	6 682,02 PLN	
5.10.00.0000056	leczenie cukrzycy z zastosowaniem pompy insulinowej u dorosłych w wieku 18-26 lat wymagających do 30 jednostek insuliny na dobę	650,0	7 238,85 PLN	
5.10.00.0000057	leczenie cukrzycy z zastosowaniem pompy insulinowej u dorosłych w wieku 18-26 lat	600,0	6 682,02 PLN	
5.51.01.0003045	Duże zabiegi endoskopowe < 18 r.ż.*	57,0	2 964,00 PLN	Katalog grup [47]
5.51.01.0003046	Średnie zabiegi endoskopowe < 18 r.ż.*	34,0	1 768,00 PLN	
5.51.01.0003048	Ostre zapalenie zatok przynosowych < 18 r.ż. z pw	63,0	3 276,00 PLN	
5.10.00.0000006	tlenoterapia w warunkach domowych	1,0	11,14 PLN	Kontraktowane odrębnie [49]

5.51.01.0004021	Zwłóknienie torbielowate	188,0	9 776,00 PLN	Katalog grup [47]
5.51.01.0014022	Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	48,0	2 496,00 PLN	
5.51.01.0004018	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	72,0	3 744,00 PLN	
5.51.01.0014011	Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	51,0	2 652,00 PLN	
5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	22,0	1 144,00 PLN	
5.51.01.0010029	Zaburzenia odżywienia < 18 r.ż.	53,0	2 756,00 PLN	
5.51.01.0007019	Przewlekłe choroby wątroby bez pw < 18 r.ż.	47,0	2 444,00 PLN	

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż Kalydeco® (szczegółowo omówionego w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Medicines” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-sierpień 2014 roku [42]. Uwzględniono średni ważony liczbą refundowanych opakowań koszt jednostki danego leku.

Tabela 19. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostki	
		Płatnik publiczny	Świadczenioborca
Enzyrna pancreatis	1 tabl.	1,0235 PLN	0,0000 PLN
Dornasum alfa	1 dawka	85,2343 PLN	0,1067 PLN
Salbutamolom	1 dawka	0,0510 PLN	0,1262 PLN
Ipratropii bromidum	1 dawka	0,1595 PLN	0,0846 PLN
Budesonidum lub Fluticasonum - nebulizacja (grupy 200.2, 200.3 i 200.4)	1 dawka	1,4904 PLN	0,4371 PLN
Tobramycinum	1 amp.	151,0678 PLN	0,0000 PLN
Azithromycinum 500 mg	1 tabl. 500 mg	1,5953 PLN	6,3458 PLN
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	1 tabl.	1,0280 PLN	1,0280 PLN
Ciprofloxacinum 500 mg	1 tabl.	0,3700 PLN	0,7000 PLN
Omeprazolom 20 mg	1 tabl.	0,2786 PLN	0,4990 PLN
Colistinum	1 fiolka	14,4130 PLN	0,1600 PLN
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	1 opakowanie	7,25 PLN	14,95 PLN

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostki	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Vitacon, tabl. drażowane, 10 mg	1 opakowanie	18,52 PLN	3,20 PLN
Fluconazolom	1 mg	0,0160 PLN	0,0218 PLN
Nutridrink 200 ml	1 opakowanie	0,00 PLN	7,60 PLN
AquADEKs kaps.	1 tabl.	0,0000 PLN	4,1888 PLN
Kwas ursodeoksycholowy 250 mg	1 tabl.	0,0000 PLN	1,3146 PLN
Preparaty fosfolipidów	1 tabl.	0,0000 PLN	0,8581 PLN
Amikacyna (amp. 0,5 -1 g)	1 amp.	0,0000 PLN	13,1275 PLN
Ceftazydym 2g	1 tabl.	0,0000 PLN	51,0000 PLN
Cylastatyna + imipenem	1 fiolka	0,0000 PLN	94,0150 PLN
Piperacylina + tazobaktam 4 g + 0,5 g	1 fiolka	0,0000 PLN	30,7700 PLN
Meropenem 1g	1 fiolka	0,0000 PLN	85,9245 PLN

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM IWAKAFTORU

3.7.2.1. KOSZT PRODUKTU KALYDECO®

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 20. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kalydeco®.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; ** również limit finansowania, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji (por. rozdział 2.1), a także przy uwzględnieniu art. 15. ust. 11. ustawy o refundacji [30].

[REDACTED]
[REDACTED]

Cenę zbytu netto ocenianego produktu zakwalifikowano do grona parametrów stanowiących bezpośrednie dane wyjściowe modelowania – Użytkownik ma możliwość zmiany wysokości tych parametrów (por. część H arkusza „*Input variables*” modelu dołączonego do opracowania).

Produkt Kalydeco® został zarejestrowany do stosowania w Unii Europejskiej 23 lipca 2012 roku, w ramach procedury centralnej. Ponieważ rejestracja przebiegła po 2005 roku, okres wyłączności rynkowej dla produktu Kalydeco® regulowany jest Dyrektywą 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. [83].

[REDACTED]

W tym momencie możliwa będzie refundacja odpowiedników generycznych iwakaftoru oraz znajdzie zastosowanie art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji [30].

Mając na uwadze, iż horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej z wysokim prawdopodobieństwem przekroczy okres 10 lat (mediana długości pozostałego życia pacjentów wynosząca prawie 27 lat w grupie badanej), w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono redukcję ceny wnioskowanej technologii wynikającą z przekroczenia terminu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej.

Opierając się na informacjach uzyskanych od Zamawiającego oraz założeniach opublikowanych analiz ekonomicznych [52]-[55], [58]-[63], w ramach analizy podstawowej uwzględniono 90% redukcję kosztu stosowania iwakaftoru po przekroczeniu terminu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalną, regulowaną zapisami ustawy o refundacji [30] redukcję ceny wynoszącą 25%.

3.7.2.2. KOSZT ŚWIADCZEŃ ZWIĄZANYCH Z PODANIEM LEKU

Analogicznie jak w przypadku opublikowanych analiz ekonomicznych [52]-[55], [58]-[63], w ramach niniejszego opracowania pominięto dodatkowe koszty związane z podawaniem iwakaftoru pacjentom z analizowanej populacji.

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii obejmuje pacjentów z mukowiscydozą, którzy ze względu na swój stan poddawani są zintensyfikowanemu leczeniu zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych. Pacjenci ci najrzadziej, co 3 miesiące poddawani są szczegółowym badaniom diagnostycznym, często w warunkach szpitalnych.

Tak, więc z wysokim prawdopodobieństwem wydanie pacjentowi leku Kalydeco® odbywać się będzie w ramach rutynowych pobytów w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych.

Projekt proponowanego programu lekowego uwzględnia standardowe badania diagnostyczne wykonywane obecnie wśród pacjentów z analizowanej populacji (test potowy, oznaczenie aktywności markerów wątroby oraz, opcjonalnie, badanie spirometryczne). Nawet w przypadku ustalenia rocznego ryczałtu za diagnostykę, realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie związana z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego – obserwowana będzie tylko alokacja zasobów finansowych z aktualnego sposobu rozliczania (np. w ramach JGP AOS, czy pobytu w szpitalu) do rozliczania w ramach świadczeń związanych z programem lekowym.

Na podstawie przytoczonych argumentów należy się spodziewać, że udostępnienie iwakaftoru pacjentom z analizowanej populacji nie będzie związane ze wzrostem kosztów płatnika publicznego wynikających z dodatkowych wymagań związanych z wnioskowaną technologią.

3.7.3. POZOSTAŁE BEZPOŚREDNIE MEDYCZNE KATEGORIE KOSZTU

Dostępne są trzy źródła informacji na temat kosztów bezpośrednich medycznych leczenia mukowiscydozy w Polsce (tabela na następnej stronie).

Tabela 21. Dostępne źródła informacji na temat kosztów bezpośrednich medycznych leczenia mukowiscydozy w Polsce

Ameljańczyk, 2011 [95], [96]	Badanie ankietowe wśród opiekunów pacjentów w wieku <18 lat (ankieta zamknięta; pytania bezpośrednio dotyczące wysokości kosztu rocznego)	23 856 (zakres: 21 432 - 26 808)	8970 (zakres: 7188 - 10 752)	376* (zakres: 136 - 581)	10 114* (zakres: 7276 - 12 860)	24 232 (zakres: 21 568 - 27 389)	19 084 (zakres: 14 464 - 23 611)
Stelmach, 2004 [99]	Analiza danych z 1 ośrodka medycznego; wszyscy pacjenci leczeni w ośrodku; uwzględniono tylko koszty farmakoterapii	26 595,91	6059,53 (zakres: 979,67 - 10 805,57)	-	-	-	-

* z perspektywy świadczeniobiorcy uwzględniono: odżywki, sprzęt medyczny, dodatkowe konsultacje, edukacja; z perspektywy płatnika publicznego - tylko sprzęt medyczny;

**z pominięciem kosztu leczenia zaostżeń (około 2696 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 1438 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy za zdarzenie).

W opracowaniu uwzględniono najbardziej aktualne dane – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski.

Uwzględnione dane są zgodne z opublikowanymi informacjami [95], [96], [99], przy czym należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy wynikami badania kwestionariuszowego i wynikami badania ankietowego wśród opiekunów dzieci [95], [96] w zakresie całkowitych kosztów (obserwowana jest alokacja kosztów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniobiorcą przy praktycznie niezmiennym łącznym koszcie).

Należy zwrócić uwagę również na fakt, iż w badaniu [95], [96] opiekunowie wskazywali zakresy które ich zdaniem odpowiadają poszczególnym kategoriom kosztu, podczas gdy w ramach badania kwestionariuszowego określono zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z mukowiscydozą w Polsce.

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki badania kwestionariuszowego nie uwzględniają kosztu leczenia zaostrzeń objawów z układu oddechowego, stąd prawdopodobnie wynikają drobne różnice w koszcie z perspektywy płatnika publicznego pomiędzy dostępnymi źródłami informacji.

Dodatkowo wyniki badania [99] uwzględniają koszty jednostkowe obowiązujące w 2004 roku i na tej podstawie możliwość ich wykorzystania w niniejszym opracowaniu jest ograniczona (brak raportowania zużycia zasobów medycznych w ramach badania [99]).

Ze względu na brak danych, w opracowaniu nie uwzględniono korelacji kosztu standardowej opieki z FEV1% pomimo, iż wyniki badania [99] o tym świadczą. O istotności wpływu FEV1% na wysokość kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji świadczą również informacje z innych krajów [158].

Wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały ten aspekt [52]-[55], [58]-[63].

Przy braku możliwości oceny zależnego od FEV1% kosztu opieki standardowej pacjenta z mukowiscydozą, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie stały, niezmienny w czasie (niezależny od wieku i wartości FEV1%) roczny koszt opieki standardowej.

Uwzględniono natomiast wpływ iwakaftoru na wysokość kosztu leczenia zaostrzeń, co umożliwiło przeprowadzenie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.

Powyższe założenie należy traktować jako konserwatywne, gdyż zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, oraz opublikowanymi informacjami [99], zużycie wszystkich zasobów medycznych jest

silnie skorelowane z wartością FEV1% – nie tylko w zakresie zaostrzeń objawów z układu oddechowego.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również koszt przeprowadzenia przeszczepu i koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie płuc. Niemniej jednak nie udało się uzyskać wiarygodnych informacji dotyczących kosztów opieki nad pacjentem po przeszczepie i na tej podstawie został on pominięty w niniejszym opracowaniu (założenie konserwatywne, gdyż zmniejsza obserwowaną redukcję kosztu w grupie iwakaftoru wynikającą z redukcji liczby przeprowadzonych przeszczepów płuc).

Uwzględnione w opracowaniu parametry dotyczące kosztu bezpośredniego medycznego przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w części I arkusza „*Input variables*” modelu decyzyjnego).

Tabela 22. Parametry dotyczące kosztu bezpośredniego medycznego uwzględnionego w niniejszym opracowaniu, w PLN.

Roczny koszt standardowej opieki z wykluczeniem kosztu leczenia zaostrzeń	Płatnik publiczny	45 553,80	17 438,95	86 930,58
	Świadczeniobiorca	6 548,52	5 476,89	7 714,47
Koszt leczenia zaostrzeń; za zdarzenie	Płatnik publiczny	2 695,72	878,17	5 514,28
	Świadczeniobiorca	1 437,58	645,88	2 540,60
Koszt przeszczepu płuc		350 000,00	300 000,00	400 000,00

* 95% CI lub zakres; zakres tylko w przypadku kosztu przeszczepu płuc.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych średni koszt przeszczepienia płuc wśród pacjentów z mukowiscydozą wynosi około 350 tys. PLN.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 18 listopada 2014 r. (72/2014/DSOZ), koszt podstawowej procedury wysokospecjalistycznej związanej z przeszczepem płuc u pacjenta z mukowiscydozą wynosi w przybliżeniu 347,5 tys. PLN (świadczenie 5.54.01.0000019 „wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą” o wycenie 6682,69230769231 punktów). Do ww. świadczenia można doliczać inne (np. 5.54.01.0000022 czy 5.54.01.0000005) [159].

W ramach analizy uwzględniono dane wskazane przez ekspertów (przeszczep płuc został uwzględniony wyłącznie w ramach analizy wrażliwości).

3.7.4. KOSZTY BEZPOŚREDNIE NIEMEDYCZNE

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano tylko jedną kategorię kosztu bezpośredniego niemedyceznego – koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego wśród opiekunów pacjentów w wieku poniżej 18 lat roczny koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego wynosi średnio 990 PLN (zakres: 749 – 1232) [95], [96].

Wskazaną wartość przypisano wszystkim pacjentom niezależnie od wieku.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na ograniczenia metod oceny przedstawionego kosztu (ankieta zamknięta z możliwością wyboru tylko zakresu rocznego kosztu tej kategorii) został on uwzględniony wyłącznie w ramach oceny kosztów z perspektywy społecznej.

Informacje na temat kosztu bezpośredniego niemedycegnego przedstawiono w części J arkusza „*Input variables*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

3.7.5. KOSZTY POŚREDNIE

W ramach opracowania uwzględniono koszty pośrednie mukowiscydozy.

Zgodnie z propozycją przedstawioną w opracowaniu [66] oraz zapisami Wytycznych (pkt. 4.7.4.) [1] utratę produktywności określono metodą kapitału ludzkiego.

Uwzględniono koszty utraty produktywności wynikające z następujących aspektów:

- absenteizm wśród pracujących dorosłych;
- opieka nieformalna dzieci do 18 roku życia (tylko wpływ chorego dziecka na aktywność zawodową opiekuna);
- trwała niezdolność do pracy dorosłych pacjentów (renta z powodu mukowiscydozy);
- przedwczesne zgony (obniżone przeżycie w odniesieniu do osób z populacji generalnej Polski);

Ponieważ w opracowaniu uwzględniono utratę produktywności wynikającą z przedwczesnego zgonu pacjenta, a także koszty pośrednie obok kosztów bezpośrednich zostały uwzględniono przy kalkulacji inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności z perspektywy społecznej, w ramach analizy podstawowej wyceny kosztu jednostkowego utraty produktywności dokonano przy uwzględnieniu propozycji przedstawionych w opracowaniu [66].

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności w obliczeniach uwzględniono współczynnik wartości krańcowej, tylko utracone dochody w sektorze finansów publicznych oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [66].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2013 roku wyniósł 1635,7 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 9615 tys. osób [147].

PKB na jednego pracującego wyniosło więc 170 120 PLN.

Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) oraz składniki utraconych dochodów w sektorze finansów publicznych (utracone składki i dochody budżetowe – 29,86% całej kwoty), określono, że utrata dochodów w sektorze finansów publicznych wynosi 33 018,51 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 16,51 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 250 dni pracujących w roku po 8 godzin dziennie) [66], [147].

W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian ww. wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [147] można ocenić że koszt utraconej produktywności wyniesie 20,22 PLN w 2017 roku (22% więcej niż uwzględniono w analizie).

W ramach analizy wrażliwości wyceny kosztu jednostkowego utraty produktywności dokonano przy uwzględnieniu średniego miesięcznego wynagrodzenie w trzecim kwartale 2014 roku (3781,14 PLN miesięcznie, czyli 21,81 PLN za godzinę pracy uwzględniając średnią miesięczną liczbę dni pracujących w trzecim kwartale i ośmiogodzinny dzień pracy) [74], co jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Wytycznych AOTM [1].

[REDACTED]

W opracowaniu przedstawione powyżej informacje zostały uwzględniono wśród wszystkich pacjentów w wieku nieprzekraczającym 18 lat.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oceny aktywności zawodowej dorosłych pacjentów dokonano w okresie od 18 roku życia do wieku emerytalnego.

Wiek emerytalny dla każdego pacjenta z analizowanej populacji został określony na podstawie informacji przedstawionych w [101] – uwzględniono zależną od roku urodzenia ocenę wieku emerytalnego, przy założeniu, że każdy pacjenta włączany do obliczeń jest aktualnie (połowa czerwca 2014 roku) w wieku takim jak na początku trwania badań klinicznych (por. arkusz „*Subject Characteristics*”).

Uwzględnione informacje na temat wieku emerytalnego w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wiek emerytalny w Polsce. Na podstawie [101].

1948	60		65	
1949	60		65	
1950	60		65	IV kw.
1951	60		66	
1952	60		66	
1953	60		66	IV kw.
1954	60		67	
1955	60	IV kw.	67	
1956	61		67	
1957	61		67	
1958	61	IV kw.	67	
1959	62		67	
1960	62		67	
1961	62	IV kw.	67	
1962	63		67	
1963	63		67	

1964	63	IV kw.	67	
1965	64		67	
1966	64		67	
1967	64	IV kw.	67	
1968	65		67	
1969	65		67	
1970	65	IV kw.	67	
1971	66		67	
1972	66		67	
1973	66	IV kw.	67	
>1973	67		67	

Wyrażenie 'IV kw.' w kolumnach tabeli powyżej świadczy, iż dla osób urodzonych w 4. kwartale danego roku obowiązuje wyższy wiek emerytalny niż wskazano w danym wierszu.

Ponieważ w opracowaniu uwzględniono utratę produktywności wynikającą z przedwczesnego zgonu, oczekiwane przeżycia osoby z populacji generalnej Polski zostało określone na podstawie tablic trwania życia w 2013 roku [51]. Uwzględnione informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo zgonu Polaka w 2013 roku [51].

0	0,4180%	0,1047%	0,4960%	0,1242%
1	0,0260%	0,0065%	0,0270%	0,0068%
2	0,0190%	0,0048%	0,0220%	0,0055%
3	0,0130%	0,0033%	0,0170%	0,0043%
4	0,0100%	0,0025%	0,0140%	0,0035%
5	0,0090%	0,0023%	0,0120%	0,0030%
6	0,0080%	0,0020%	0,0110%	0,0028%
7	0,0080%	0,0020%	0,0110%	0,0028%
8	0,0080%	0,0020%	0,0110%	0,0028%
9	0,0090%	0,0023%	0,0110%	0,0028%
10	0,0100%	0,0025%	0,0120%	0,0030%
11	0,0110%	0,0028%	0,0130%	0,0033%
12	0,0130%	0,0033%	0,0150%	0,0038%
13	0,0150%	0,0038%	0,0180%	0,0045%
14	0,0180%	0,0045%	0,0240%	0,0060%
15	0,0210%	0,0053%	0,0330%	0,0083%
16	0,0230%	0,0058%	0,0470%	0,0118%
17	0,0250%	0,0063%	0,0650%	0,0163%
18	0,0260%	0,0065%	0,0800%	0,0200%
19	0,0250%	0,0063%	0,0910%	0,0228%
20	0,0240%	0,0060%	0,0970%	0,0243%
21	0,0230%	0,0058%	0,0990%	0,0248%
22	0,0220%	0,0055%	0,1000%	0,0250%

23	0,0220%	0,0055%	0,1010%	0,0253%
24	0,0220%	0,0055%	0,1010%	0,0253%
25	0,0230%	0,0058%	0,1020%	0,0255%
26	0,0240%	0,0060%	0,1030%	0,0258%
27	0,0260%	0,0065%	0,1050%	0,0263%
28	0,0270%	0,0068%	0,1080%	0,0270%
29	0,0300%	0,0075%	0,1130%	0,0283%
30	0,0320%	0,0080%	0,1180%	0,0295%
31	0,0340%	0,0085%	0,1240%	0,0310%
32	0,0370%	0,0093%	0,1320%	0,0330%
33	0,0410%	0,0103%	0,1420%	0,0355%
34	0,0450%	0,0113%	0,1540%	0,0385%
35	0,0500%	0,0125%	0,1680%	0,0420%
36	0,0550%	0,0138%	0,1850%	0,0463%
37	0,0610%	0,0153%	0,2030%	0,0508%
38	0,0690%	0,0173%	0,2240%	0,0560%
39	0,0770%	0,0193%	0,2470%	0,0618%
40	0,0860%	0,0215%	0,2720%	0,0681%
41	0,0970%	0,0243%	0,2990%	0,0748%
42	0,1090%	0,0273%	0,3290%	0,0824%
43	0,1220%	0,0305%	0,3620%	0,0906%
44	0,1380%	0,0345%	0,3990%	0,0999%
45	0,1550%	0,0388%	0,4400%	0,1102%
46	0,1740%	0,0435%	0,4860%	0,1217%
47	0,1950%	0,0488%	0,5370%	0,1345%
48	0,2190%	0,0548%	0,5950%	0,1491%
49	0,2440%	0,0611%	0,6590%	0,1652%
50	0,2730%	0,0683%	0,7290%	0,1828%
51	0,3040%	0,0761%	0,8050%	0,2019%
52	0,3370%	0,0844%	0,8870%	0,2225%
53	0,3740%	0,0936%	0,9760%	0,2449%
54	0,4150%	0,1039%	1,0700%	0,2686%
55	0,4580%	0,1147%	1,1700%	0,2938%
56	0,5050%	0,1265%	1,2770%	0,3208%
57	0,5560%	0,1393%	1,3900%	0,3493%
58	0,6100%	0,1529%	1,5090%	0,3794%
59	0,6680%	0,1674%	1,6350%	0,4113%
60	0,7290%	0,1828%	1,7680%	0,4450%
61	0,7940%	0,1991%	1,9060%	0,4799%
62	0,8630%	0,2165%	2,0500%	0,5165%
63	0,9350%	0,2346%	2,2000%	0,5546%
64	1,0110%	0,2537%	2,3550%	0,5940%
65	1,0910%	0,2739%	2,5170%	0,6353%
66	1,1760%	0,2953%	2,6860%	0,6784%
67	1,2670%	0,3183%	2,8650%	0,7241%
68	1,3650%	0,3430%	3,0560%	0,7729%
69	1,4730%	0,3703%	3,2620%	0,8257%
70	1,5950%	0,4012%	3,4890%	0,8839%
71	1,7350%	0,4366%	3,7410%	0,9487%
72	1,8990%	0,4782%	4,0220%	1,0210%
73	2,0940%	0,5277%	4,3370%	1,1023%
74	2,3270%	0,5869%	4,6890%	1,1934%
75	2,6040%	0,6575%	5,0840%	1,2960%
76	2,9330%	0,7415%	5,5230%	1,4103%
77	3,3170%	0,8398%	6,0080%	1,5371%

78	3,7600%	0,9536%	6,5420%	1,6772%
79	4,2660%	1,0840%	7,1240%	1,8307%
80	4,8330%	1,2308%	7,7550%	1,9978%
81	5,4620%	1,3944%	8,4360%	2,1792%
82	6,1540%	1,5753%	9,1660%	2,3748%
83	6,9080%	1,7736%	9,9490%	2,5858%
84	7,7250%	1,9899%	10,7850%	2,8127%
85	8,6070%	2,2249%	11,6780%	3,0568%
86	9,5600%	2,4808%	12,6330%	3,3200%
87	10,5850%	2,7583%	13,6500%	3,6025%
88	11,6900%	3,0601%	14,7370%	3,9074%
89	12,8830%	3,3892%	15,8990%	4,2364%
90	14,1570%	3,7444%	17,1310%	4,5891%
91	15,5450%	4,1358%	18,4560%	4,9728%
92	17,0240%	4,5583%	19,8570%	5,3836%
93	18,5970%	5,0139%	21,3360%	5,8232%
94	20,2620%	5,5034%	22,8900%	6,2918%
95	22,0190%	6,0283%	24,5220%	6,7916%
96	23,8680%	6,5903%	26,2280%	7,3228%
97	25,8050%	7,1902%	28,0080%	7,8870%
98	27,8290%	7,8298%	29,8600%	8,4852%
99	29,9360%	8,5100%	31,7810%	9,1183%
100	32,1200%	9,2314%	33,7680%	9,7874%

Szczegółowe informacje na temat kosztu pośredniego przedstawiono w części K arkusza „*Input variables*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wpływ iwakaftoru wyłącznie na utratę produktywności wynikającą z przedwczesnego zgonu – nie są dostępne informacje świadczące, że wyższa skuteczność wnioskowanej technologii może przełożyć się na pozostałe aspekty związane z kosztami pośrednimi, jak np. wyższe prawdopodobieństwo podjęcia pracy przez pacjenta, niższy stopień absenteizmu, czy zwiększona aktywność zawodowa opiekunów lub pacjentów w innym zakresie. O takiej korelacji świadczą wyniki badań przeprowadzonych w warunkach francuskich i brytyjskich, które wykazały, że zarówno FEV1% jak i liczba cykli dożylnego leczenia antybiotykami mogących świadczyć o wystąpieniu zaostrzeń są silnymi czynnikiem predykcyjnym całkowitej niezdolności do pracy [132], [148].

Należy się więc spodziewać, że poprawa funkcji płuc i redukcja liczby zaostrzeń osiągnane po zastosowaniu iwakaftoru mogą przełożyć się na wzrost aktywności zawodowej chorych lub opiekunów.

Niemniej jednak przy braku potwierdzenia ww. aspektów w warunkach polskich zostały one pominięte w niniejszym opracowaniu.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie ± 5 punktów procentowych od wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5 do +1,5 punktów procentowych wartości podstawowej (3,5%).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Scenariusze analizy wielokierunkowej.

Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM [1]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów	
Pomiń przyszłe koszty leczenia mukowiscydozy, zgodnie z argumentacją przedstawioną w [102]	Mając na uwadze wysokie koszty opieki standardowej pacjenta z analizowanej populacji, a także potencjalny ich wpływ na wnioskowanie z niniejszej analizy (przedłużenie życia po zastosowaniu iwakaftoru przedłuża okres generowania tych kosztów), w ramach analizy wrażliwości pominięto przyszłe koszty opieki standardowej przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu, zgodnie z argumentacją przedstawioną dla uwzględniania kosztu dializ przy ocenie ekonomicznej leków przedłużających życia dializowanego pacjenta [102]
16 scenariuszy ekstrapolacji FEV1% poza horyzont obserwacji badań klinicznych	Scenariusze ekstrapolacji wyników badań klinicznych opisane w rozdziale 3.6.1.
Ocena częstotliwości występowania zaostrzeń w grupie 'placebo' - Wariant 1. Wyniki dotyczące populacji brytyjskiej [52]	Alternatywne źródło informacji na temat liczby zaostrzeń w grupie kontrolnej, por. rozdział 3.5.2.
Bazowy model przeżycia całkowitego w grupie 'placebo' - Wariant 1. Na podstawie modelu zaproponowanego w opracowaniach [76], [77] - wyniki badania [82]	Alternatywne źródło informacji na bazowego modelu przeżycia, por. rozdział 3.5.3.
Wybór modelu korelacji- Pełny model logistyczny - Buzzetti, 2012 [70]	Opcjonalne źródła informacji na temat korelacji charakterystyk pacjentów z przeżyciem całkowitym, por. rozdział 3.5.4.
Wybór modelu korelacji- Uproszczony model logistyczny - Buzzetti, 2012 [70]	
Wybór źródła informacji na temat wag użyteczności - Wariant 1. Na podstawie założeń analizy [52]	Opcjonalne źródła informacji dotyczących jakości życia; por. rozdział 3.6.2.
Wybór źródła informacji na temat wag użyteczności - Wariant 2. Na podstawie założeń analizy [76], [77]	
Wybór źródła informacji na temat wag użyteczności - Wariant 3. Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru [126]	
Wybór jednostki kosztu utraty produktywności - Wariant 2. Koszt jednostkowy utraty jednej godziny pracy - na podstawie średniego miesięczne wynagrodzenie (PLN)	Opcjonalna jednostka wyceny godziny utraconej produktywności, por. rozdział 3.7.5.
Uwzględnij możliwość przeszczepienia płuc wśród pacjentów z FEV1 < 30%	Scenariusz zakładający możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród pacjentów z analizowanej populacji, por. rozdział 3.5.1.

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres: minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Poniżej nie przedstawiono:

- wartości parametrów modeli korelujących charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym (przedstawiono w Tabela 7.),
- danych umożliwiających określenie wieku emerytalnego pacjentów z analizowanej populacji (przedstawiono w Tabela 23.),
- prawdopodobieństwa zgonu osób z polskiej populacji ogólnej (przedstawiono w Tabela 24.).

Charakterystyki wejściowe poszczególnych pacjentów przedstawiono w arkuszu „*Subject Characteristics*” modelu decyzyjnego.

Tabela 26. Parametry modelowania. Kursywą zaznaczono parametry dotyczące wyłącznie analizy wrażliwości.

Próg kosztowej-użyteczności (PLN)		119 577	-	-	Na podstawie [30], [32], [35], [36].
Roczna stopa dyskontowa dla:	kosztu	5,0%	0,0%	10,0%	Na podstawie [1]. Zakres niepewności stopy dyskontowej dla kosztów ustalono w zakresie $\pm 5\%$, co stanowi dopełnienie wymaganego zakresu zmienności (redukcja z 5% do 0% [1]).
	efektów	3,5%	0,0%	5,0%	
Odsetek pacjentów z cukrzycą w wieku:	<16 lat	3,6%	3,0%	4,3%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii [89]; dane potwierdzone dla warunków polskich (14,8% wśród wszystkich pacjentów) [92]
	≥16 lat	27,7%	26,3%	29,0%	
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Staphylococcus aureus</i>, w wieku:	<16 lat	7,5%	6,6%	8,4%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii [89]
	≥16 lat	21,8%	20,6%	23,1%	
Odsetek pacjentów zakażonych <i>Burkholderia cepacia</i>, w wieku:	<16 lat	1,3%	0,9%	1,7%	Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii [89]; dane potwierdzone dla warunków polskich (3,7%, tj. 11 z 294 pacjentów) [92]
	≥16 lat	4,7%	4,1%	5,4%	
Zmiana FEV1% w grupie 'placebo' - roczna zmiana FEV1% dla pacjentów z grupy 'placebo'					
Scenariusz 1. Średnia roczna zmiana FEV1% dla pacjentów z grupy 'placebo':		-1,73%	-2,06%	-1,40%	Scenariusz 1. Wyniki badania przeprowadzonego przez Sawicki i wsp. [116]; roczna zmiana FEV1% wśród pacjentów nieleczonych iwakafotorem o charakterystyce dopasowanej do charakterystyki pacjentów włączonych do badania PERSIST
Scenariusz 2 - 4; a) wśród dzieci i młodzieży w wieku:	6-8	-1,12%	-	-	Na podstawie wyników wielośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [144] (dotyczy zmiany wśród dzieci tylko dla scenariuszy 2 - 4)
	9-12	-2,39%	-	-	
	13-17	-2,34%	-	-	
Scenariusz 2. b) wśród dorosłych w wieku	18-24	-1,92%	-	-	Scenariusz 2. Wyniki Konstan MW i wsp. [88]
	25+	-1,45%	-	-	
Scenariusz 3. b) wśród dorosłych w wieku	18+	-2,47%	-	-	Scenariusz 3. Wyniki de Boer K i wsp. [146]
Scenariusz 4. b) wśród dorosłych w wieku	18+	-2,68%	-	-	Scenariusz 4. Wyniki Vandenbranden SL i wsp. [145] (inna analiza danych z [88])
Roczna liczba zastrzeżeń u pacjenta z grupy placebo					
Wariant 1.	6 - 11 lat	0,510	0,412	0,608	Wariant 1. Na podstawie obliczeń przytoczonych przez

	<i>> 11 lat</i>	<i>0,830</i>	<i>0,770</i>	<i>0,890</i>	<i>Whiting, 2014 [52]</i>
Wariant 2.	6 - 11 lat	0,198	0,198	0,198	Wariant 2. Analiza podstawowa. Wyniki badań klinicznych dla iwakaftoru - dane z raportu PERSIST [64]; wartości zbliżone do przyjętych w modelu Zamawiającego dla warunków brytyjskich [52]
	> 11 lat	1,342	1,342	1,342	
Bazowy model przeżycia całkowitego pacjentów					
Wariant 1.	log(lambda)	-12,3300000	-12,4539590	-12,2060410	Wariant 1. Na podstawie modelu zaproponowanego w opracowaniach [76], [77]- wyniki badania [82]
	gamma	3,3400000	3,2145011	3,4654989	
Wariant 2.	lambda	0,0000073	0,0000073	0,0000073	Wariant 2. Model opracowany na podstawie danych pacjentów z Wielkiej Brytanii. Wariant analizy podstawowej.
	alpha	3,0974000	3,0974000	3,0974000	
Przeszczep płuc					
Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu po przeszczepie płuc		<i>2,3%</i>	<i>1,9%</i>	<i>2,8%</i>	<i>Na podstawie [52]; uwzględniono niższe prawdopodobieństwo zgonu niż wskazują na to polskie dane [73]; uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości</i>
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc w cyklu		<i>4,6%</i>	<i>3,1%</i>	<i>6,4%</i>	
Dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru					
Absolutna zmiana FEV1% względem placebo	6 - 11 lat	10,0%	4,5%	15,5%	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting, 2014 [52]; wartość przypisano pierwszym 144 tygodniom modelu (~11 cyklom) zgodnie z wynikami PERSIST [64], [65] i założeniom analizy [52]
	> 11 lat	10,5%	8,5%	12,5%	
Absolutna zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi względem placebo	6 - 11 lat	0,3873	0,2406	0,5340	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting, 2014 [52] i danych z opracowania IQWiG [128]; wartość przypisano całemu horyzontowi czasowemu, zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych, w tym [52]
	> 11 lat	0,3305	0,0399	0,6210	
IRR (ang. <i>Incidence rate ratio</i>) wystąpienia zaostrzeń	6 - 11 lat	1,000	-	-	Na podstawie wyników badań klinicznych przytoczonych przez Whiting, 2014 [52] i danych z opracowania IQWiG [128]; wartość przypisano całemu horyzontowi czasowemu, zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych, w tym [52]
	> 11 lat	0,450	0,380	0,520	
A. Względne tempo spadku FEV1% w grupie iwakaftoru - % współczynnika rocznej zmiany FEV1% w grupie kontrolnej		<i>46,8%</i>	<i>19,2%</i>	<i>114,3%</i>	<i>Na podstawie oceny FEV1% pomiędzy 15 dniem okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych (po uzyskaniu odpowiedzi) a ostatnią obserwacją pacjenta w ramach badania PERSIST [64] (wykorzystano metodę delta do oceny zakresu niepewności ilorazu zmiennych); wartość określona w ramach analizy pacjentów z G551D włączonych</i>

					do badań klinicznych dla iwakaftoru i F508del o takiej samej charakterystyce z rejestru CF (0,81/1,73=46,8%) [116]; Założono, że wskazane zmiany będą obejmowały okres od 144 tygodnia analizy (od 12 cyklu) [52] (lub od początku analizy w ramach analizy wrażliwości); wartość potwierdzona przez analizę danych pacjentów z badania PERSIST (0,60/1,43=44,5%) [64]
B. Bezwzględne, roczne tempo spadku FEV1% w grupie iwakaftoru	-0,81%	-1,52%	-0,10%		Na podstawie oceny FEV1% pomiędzy 15 dniem okresu obserwacji randomizowanych badań klinicznych (po uzyskaniu odpowiedzi) a ostatnią obserwacją pacjenta w ramach badania PERSIST [64]; wartość określona w ramach analizy pacjentów z G551D włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru i F508del o takiej samej charakterystyce z rejestru CF [116]; Założono, że wskazane zmiany będą obejmowały okres od 144 tygodnia analizy (od 12 cyklu) [52]
Zależna od FEV1% waga użyteczności					
Wariant 1.	> 90%	0,803	0,750	0,851	<i>Wariant 1. Na podstawie założeń analizy [52]</i>
	70% - 90%	0,803	0,750	0,851	
	40% - 70%	0,749	0,707	0,789	
	< 40%	0,688	0,638	0,736	
Wariant 2.	> 90%	0,864	0,800	0,917	<i>Wariant 2. Na podstawie założeń analizy [76], [77]</i>
	70% - 90%	0,864	0,800	0,917	
	40% - 70%	0,810	0,726	0,882	
	< 40%	0,641	0,520	0,754	
Wariant 3.	> 90%	0,967	0,880	0,969	<i>Wariant 3. Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru - dane kategoryczne dotyczące indeksów EG-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich [126], [149]</i>
	70% - 90%	0,949	0,877	0,959	
	40% - 70%	0,918	0,866	0,936	
	< 40%	0,881	0,828	0,907	
Wariant 4. (model ciągły)	Wyraz wolny	0,669600	0,537518	0,801682	<i>Wariant 4. Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru - ciągły model opracowany na podstawie indeksów EG-5D skalkulowanych przy pomocy norm brytyjskich [126], [149]</i>
	FEV1%	0,005796	0,002009	0,009583	
	FEV1%^2	-0,000030	-0,000057	-0,000003	
<u>Wpływ zaostżeń na jakość życia; tylko w przypadku scenariusza 2. oceny FEV1% -zależnych waga użyteczności</u>					

Obniżenie jakości życia (disutility) w trakcie zaostrzeń	poważnych	0,174	0,049	0,356	Na podstawie założeń analizy [76], [77]
	łagodnych	0,015	0,002	0,040	
Udział poważnych zaostrzeń		51,4%	43,3%	59,4%	Uwzględniono zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub podania antybiotyków dożylnie [52] analogiczne założenia jak w przypadku [76], [77]
Liczba dni trwania zaostrzeń z obniżoną jakością życia w grupie kontrolnej		13,99	12,88	15,10	Dane z badań klinicznych dla iwakaftoru przedstawiono pod postacią liczby dni na pacjenta na rok nie na zdarzenia [52], [64]; z tego powodu uwzględniono dane przedstawione w [76], [77] (średnia z obydwu grup)
Jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc		0,810	0,726	0,882	Na podstawie [52]; uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości
Koszt wnioskowanej technologii					
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia		91,0%	-	-	Warunki badań klinicznych dla iwakaftoru [52]-[55], [58]-[63]; wartość potwierdzona przez badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach brytyjskich (14 pacjentów ze 100% adherencją i 3 z adherencją na poziomie 45,4%; wypadkowy współczynnik równy 90,4%) [115]
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia B (Child-Pugh)		3,0%	0,4%	8,0%	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; przy braku opublikowanych informacji na temat polskich pacjentów uwzględniono opinie ekspertów
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie miał niewydolność wątroby stopnia C (Child-Pugh)		1,5%	0,7%	2,6%	
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A		15,5%	0,2%	53,1%	
Prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał stosowania umiarkowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A		17,5%	1,4%	47,9%	
Liczba dni w roku przyjmowania inhibitorów izoenzymu CYP3A		56,66	10,23	142,01	
Roczny koszt standardowej opieki z	Płatnik publiczny	45 553,80	17 438,95	86 930,58	Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów



wykluczeniem kosztu leczenia zaostżeń	Świadczeniobiorca	6 548,52	5 476,89	7 714,47	klinicznych w 2014 roku
Koszt leczenia zaostżeń; za zdarzenie	Płatnik publiczny	2 695,72	878,17	5 514,28	
	Świadczeniobiorca	1 437,58	645,88	2 540,60	
<i>Koszt przeszczepu płuc (analiza wrażliwości)</i>		<i>350 000,00</i>	<i>300 000,00</i>	<i>400 000,00</i>	<i>Dokładne koszty opieki po przeszczepie nie zostały zidentyfikowane i na tej podstawie pominięte; ze względu na obecność dyskонтowania nie ma to istotnego wpływu na wyniki analizy; przeszczepy uwzględniono tylko w ramach analizy wrażliwości</i>
Roczny koszt opieki po przeszczepie płuc (analiza wrażliwości)	<i>Płatnik publiczny</i>	<i>0,00</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	
	<i>Świadczeniobiorca</i>	<i>0,00</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	

[REDACTED]				[REDACTED]
Wariant 2. Koszt jednostkowy utraty jednej godziny pracy - na podstawie średniego miesięcznego wynagrodzenia (PLN)	21,81	-	-	Uwzględniono średnie miesięczne wynagrodzenie w III kwartale 2014 roku [74]

* granice 95% CI lub zakres minimum – maksimum.

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego.

Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skróconym MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „*Experts survey*”, „*Medical services*”, „*Medicines*”).

We arkuszu „*Input variables*” znajdują się również szczegółowe informacje na temat rodzaju rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o parametrach opisujących te rozkłady.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej dotyczącej dodania produktu leczniczego Kalydeco® do standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie czasowym trwania życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej.

Ocena wyników zdrowotnych (wartości niezdyskontowane)				
Mediana liczby lat dalszego życia (od włączenia do modelu)		26,57	15,50	11,07
Oczekiwany czas zgonu - wiek pacjenta		48,19	37,13	11,07
Analiza kosztów-użyteczności (CUA) w horyzoncie dożywoć				
Średnia liczba zdyskontowanych lat życia (LY)		15,611	11,035	4,576
Średnia liczba zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		14,494	9,963	4,531
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego (PLN)				
Zdyskontowany koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (PLN)				
Całkowity koszt (PLN) z perspektywy:				
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER; PLN/LYG) z perspektywy:				
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR; PLN/QALYG) z perspektywy:				

Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3] określone dla analizy podstawowej.

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z:

- przedłużeniem mediany oczekiwanego przeżycia pacjentów z analizowanej populacji o 11,07 lat,
- wyższą skutecznością (dłuższym zdyskontowanym życiem i życiem skorygowanym o jakość),
- wyższymi kosztami bezpośrednimi medycznymi i niemedycznymi wynikającymi z: przedłużenia okresu generowania kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (przedłużenia życia) oraz kosztu iwakaftoru,
- niższym kosztem utraconej produktywności wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- wyższym kosztem całkowitym niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej,

w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (standardowa terapia bez dodatku iwakaftoru) i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy podstawowej wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kalydeco® do standardowej opieki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wiąże się z uzyskaniem 4,576 zdyskontowanych lat życia oraz 4,531 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Kalydeco® w ramach opieki pacjenta z mukowiscydozą, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ustalono, że zarówno inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności jak i inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności przekroczyły próg opłacalności wynoszący w Polsce 119 577 PLN za dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego, co jak wykazano w rozdziale 4.3., jest często obserwowane w przypadku leków stosowanych w rzadkich chorobach genetycznych.

Wyniki analizy podstawowej świadczą, iż stosowanie produktu Kalydeco® w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (realizacji proponowanego programu lekowego) i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest bardziej skuteczne, ale droższe niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do stosowania samej standardowej opieki.

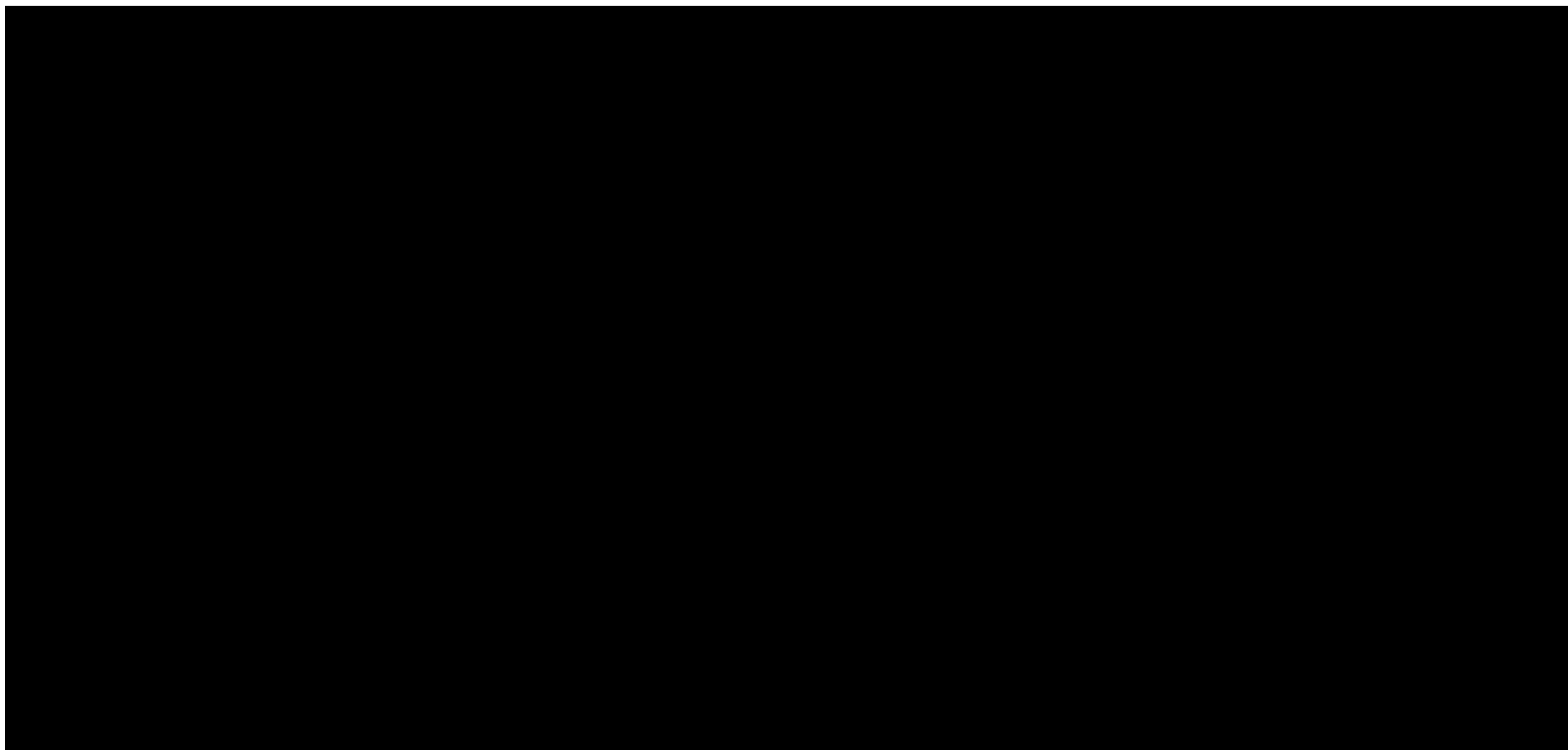
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

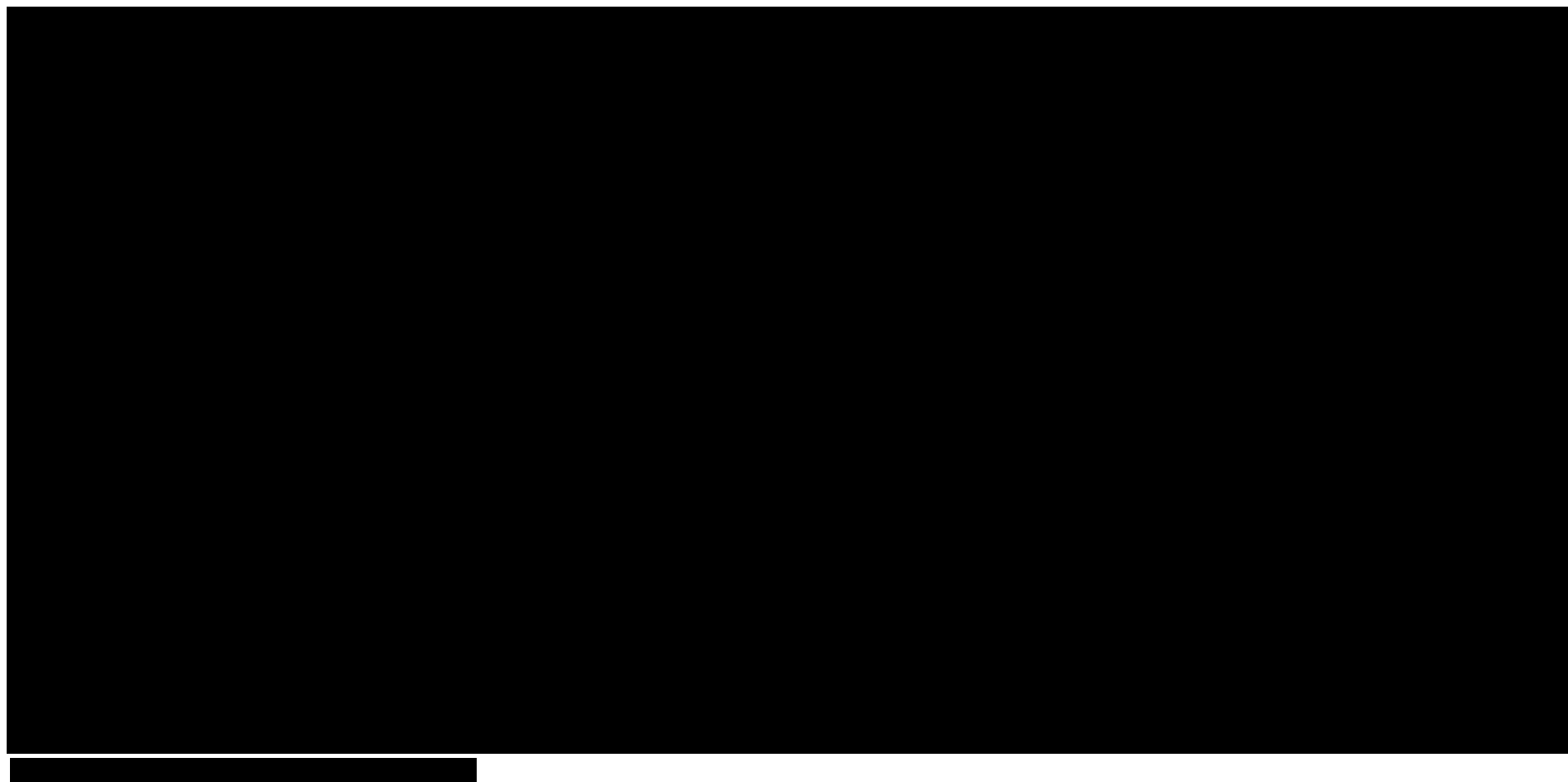
4.2.1. JEDNOKIERUNKOWA I PROGOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

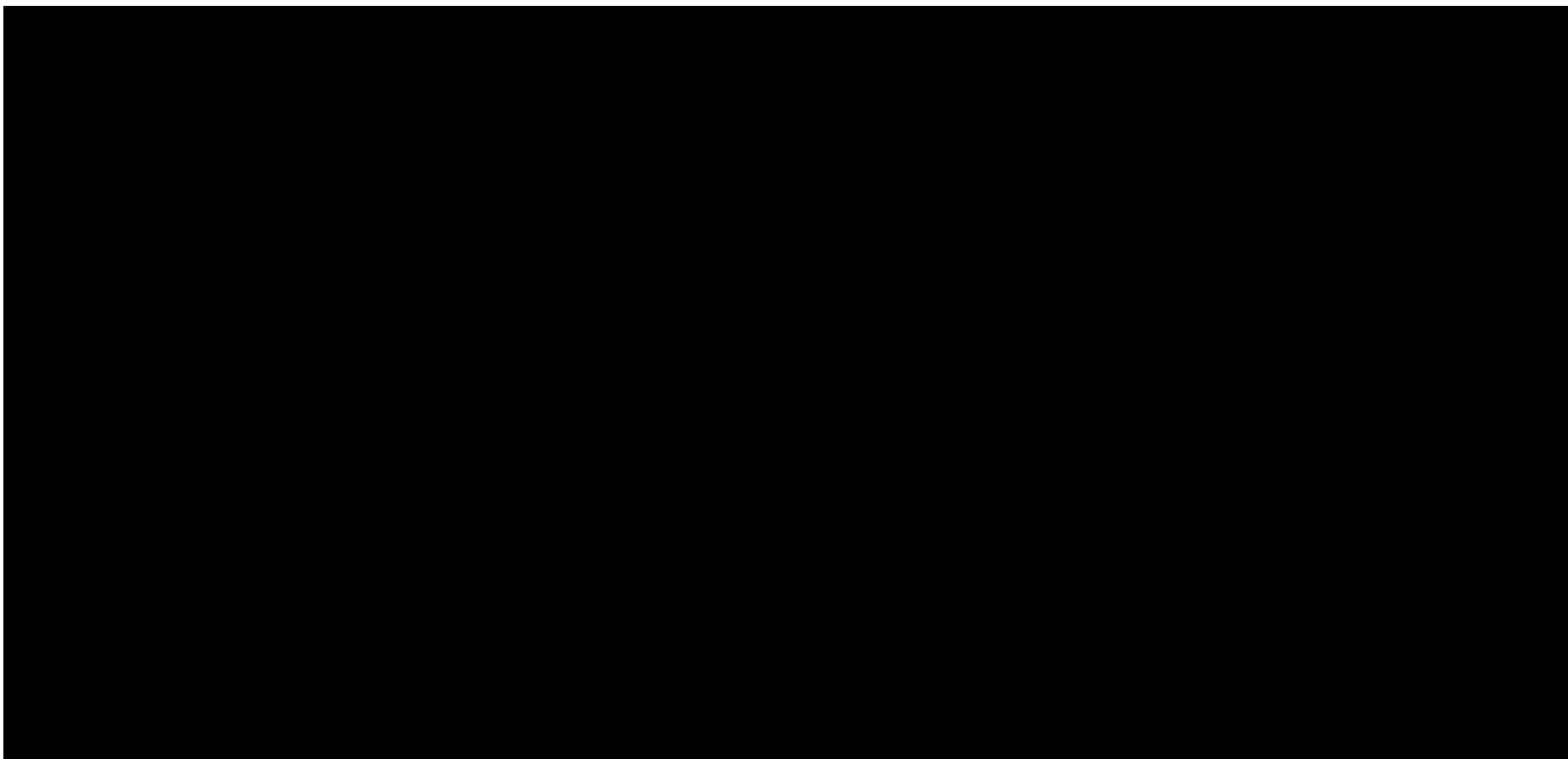
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” i arkuszu „Graphs” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Obserwowany w analizie wrażliwości zakres zmienności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) został zaprezentowany na wykresach poniżej. Na wykresach przedstawiono wyłącznie parametry generujące zmianę ICUR w szerszym zakresie niż $\pm 0,5\%$ wyników analizy podstawowej.







W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 26.; przeprowadzono 92 scenariusze analizy wrażliwości dla 46 parametrów niepewnych, w tym 52 scenariusze dla 26 parametrów niepewnych mających bezpośredni wpływ na wyniki analizy podstawowej) nie zidentyfikowano parametrów powodujących zmianę wniosków w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum).

Zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności mają:

- współczynniki kierunkowe równania korelującego FEV1% z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji, opisane na wykresach powyżej jako „Wariant 4 (model ciągły)” (zmiana ICUR w zakresie od -31% do +78% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej);
- stopa dyskontowa dla efektów (zmiana ICUR w zakresie od -57% do +34%);
- roczna zmiana FEV1% w grupie badanej (zmiana ICUR w zakresie od -25% do +39%);
- stopa dyskontowa dla kosztów (zmiana ICUR w zakresie od -21% do +40%);
- stopień redukcji kosztu iwakaftoru po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej (wzrost ICUR o 48% w przypadku uwzględnienia minimalnej redukcji wynikającej z ustawy o refundacji leków [30]);
- roczna zmiana FEV1% w grupie kontrolnej (zmiana ICUR w zakresie od -9% do +12%).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu generowała zmianę wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności nieprzekraczającą $\pm 6\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

Podsumowując należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.

4.2.2. WIELOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen

zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „*DSA*” i arkuszu „*Graphs*” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (31 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym 16 scenariuszy dotyczących modelowanej progresji FEV1% w porównywanych grupach), nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Największe zmiany wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności generowały scenariusze dotyczące wysokości stóp dyskontowych oraz skrajne scenariusze ekstrapolacji wyników badań klinicznych w zakresie zmiany wartości FEV1% w porównywanych grupach pacjentów.

Realizacja zdefiniowanych scenariuszy wysokości stóp dyskontowych generowała zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -57% do +34% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

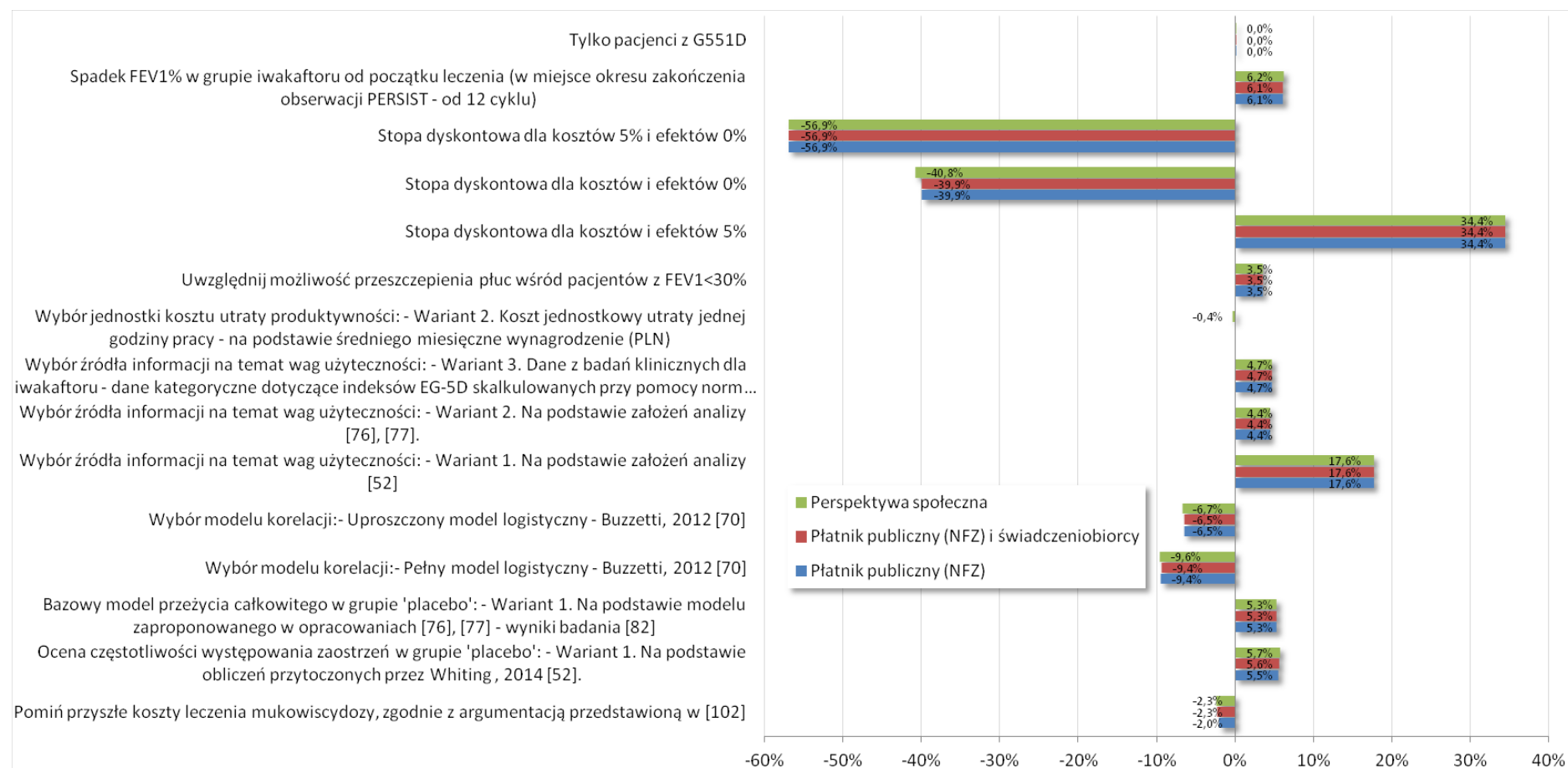
Skrajne scenariusze ekstrapolacji FEV1% w grupie badanej i scenariusze zmian FEV1% w grupie kontrolnej (po 4 scenariusze, łącznie 16 możliwych kombinacji; por. rozdział 3.6.1.) generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od -37% do +65% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Opcjonalne zestawy danych dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji generowały zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie od +4% do +18% wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

Uwzględnienie opcjonalnych modeli korelujących charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym (modeli konwertujących dodatkowy efekt iwakafatoru wykazany w ramach badań klinicznych na wyniki użyteczności; w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania [70]) obniżało inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności o 6-7% (model uproszczony) lub 9-10% (pełny model) w odniesieniu do wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej.

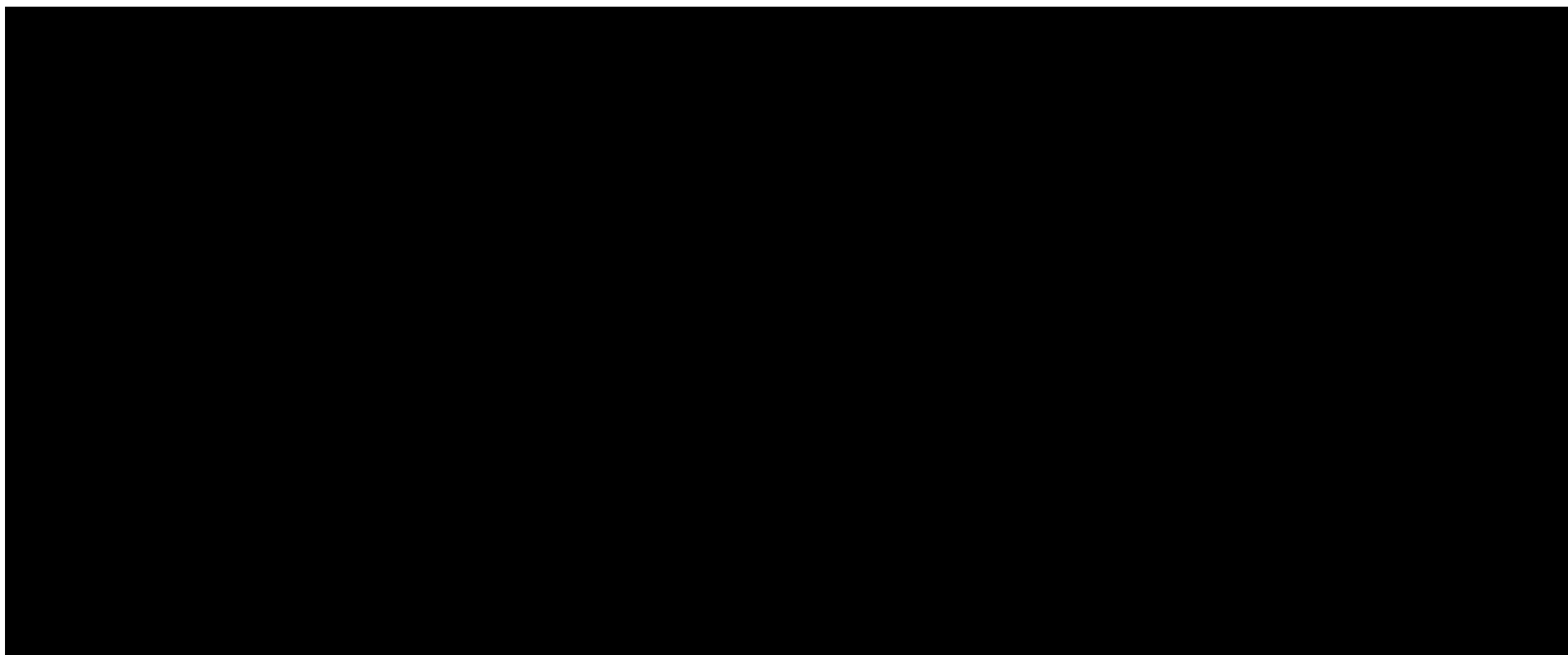
Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie generowała zmian wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności w zakresie przekraczającym $\pm 6\%$ wartości określonych w ramach analizy podstawowej (por. wykresy poniżej).

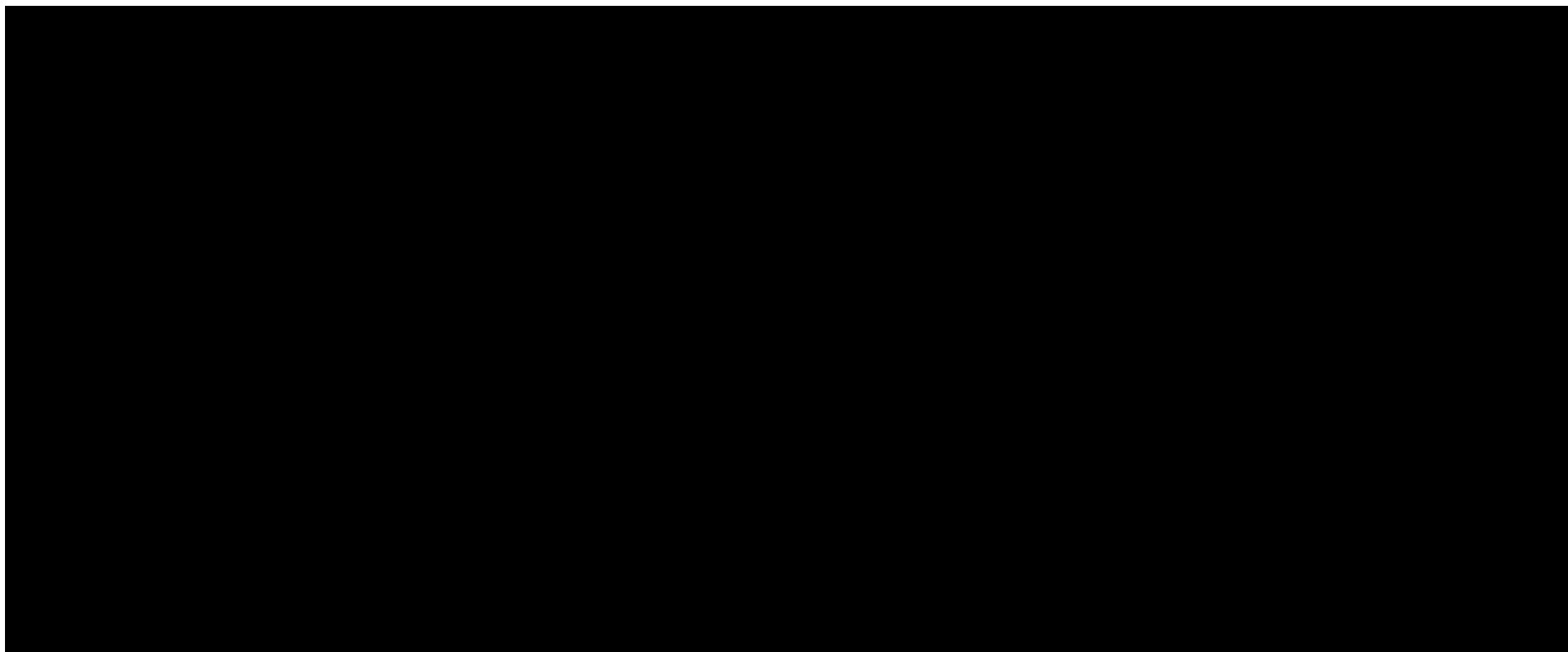
4.2. Wyniki analizy wrażliwości



Wykres 7. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – zmiana ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej.







4.2.3. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA & Bootstrap” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

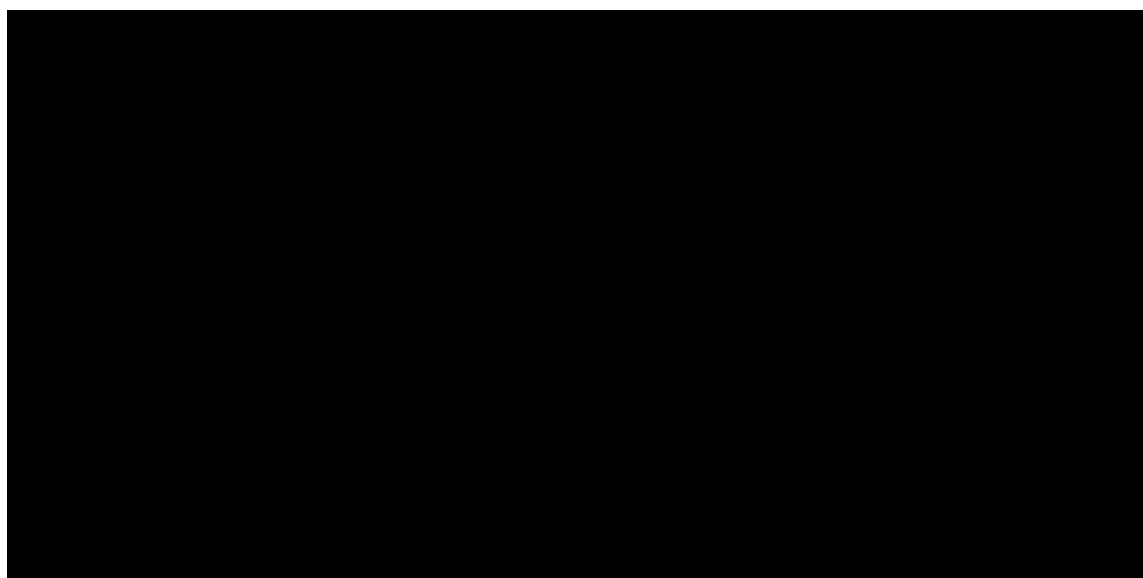
Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

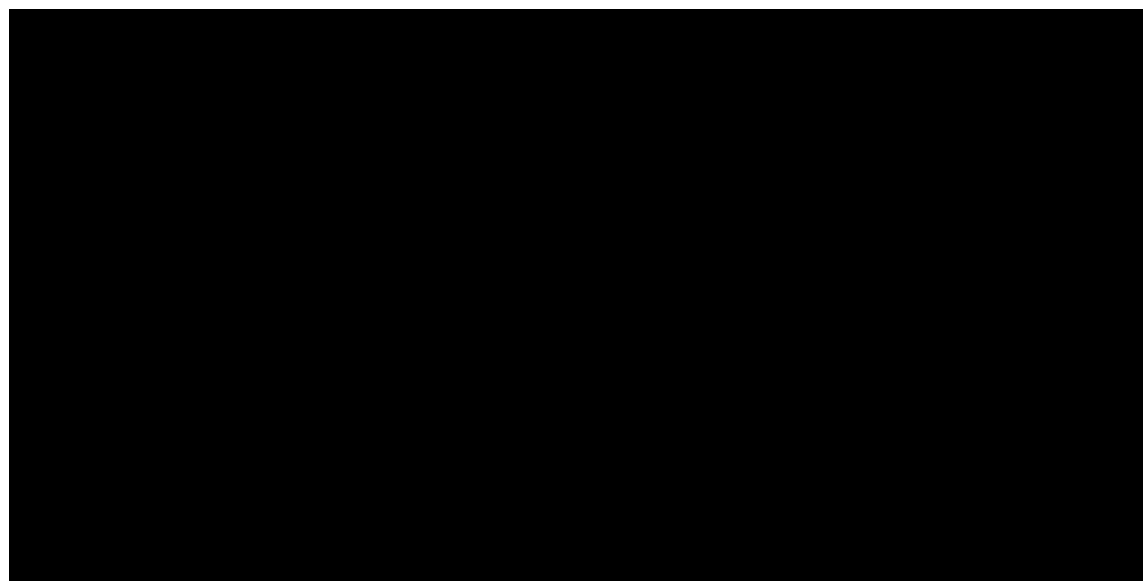
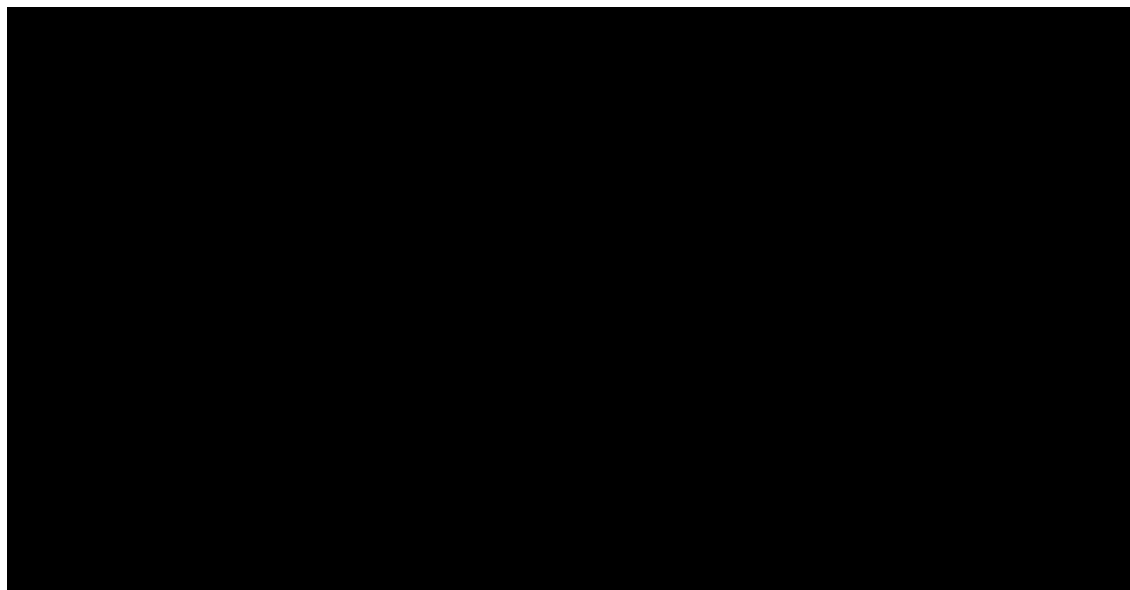
Zakres niepewności podstawowych wyników analizy ekonomicznej został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 29. Określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności podstawowych wyników analizy ekonomicznej.

Różnica w QALY	1,8598	7,9496
Koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego	██████████	██████████
Koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej	██████████	██████████
Koszt inkrementalny z perspektywy społecznej	██████████	██████████
ICUR z perspektywy płatnika publicznego	██████████	██████████
ICUR z perspektywy wspólnej	██████████	██████████
ICUR z perspektywy społecznej	██████████	██████████

Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności przedstawiono na wykresach poniżej.





Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN stosowania wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

Zaobserwowano, że przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego wyższej lub równej inkrementalnym współczynnikom kosztów-użyteczności określonym w ramach analizy

podstawowej zastosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo-użyteczne z wybranej perspektywy ekonomicznej.

4.3. ZESTAWIENIE ROCZNYCH KOSZTÓW TERAPII INNOWACYJNYMI LEKAMI STOSOWANYMI W RZADKICH CHOROBYCH W WARUNKACH POLSKICH

Przeprowadzono identyfikację leków sierocych finansowanych ze środków publicznych w Polsce i stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi.

Zidentyfikowano sześć leków spełniających powyższe kryteria: Myozyme[®] (αglucosidase alfa), Elaprased[®] (idursulfase), Naglazyme[®] (galsulfase), Cerezyme[®] (imiglucerase), Aldurazyme[®] (laronidase), Vpriv[®] (velaglucerase alfa).

Wszystkie uwzględnione w opracowaniu technologie są enzymatycznymi terapiami zastępczymi i podobnie jak iwakaftor zmniejszają skutki mutacji genetycznej będącej przyczyną choroby pacjenta (zastępują białko inaktywowane w wyniku mutacji genetycznej spełniające rolę enzymu; iwakaftor przywraca funkcjonalność białka inaktywowanego w wyniku mutacji genetycznej spełniającego rolę transportera błonowego).

Zestawienie informacji na temat: wskazania do stosowania, rocznego (maksymalnego) kosztu stosowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględnionych technologii zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły zamieszczono w arkuszu „Orphan Drugs” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 30. Porównanie aspektów kosztowych i populacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii i refundowanych w Polsce enzymatycznych terapii zastępczych.

Wnioskowana technologia				
Leki sieroce stosowane w chorobach dziedzicznych (wycelowane w skutki defektu genetycznego) i finansowane ze środków publicznych w Polsce				
Myozyme[®] (αglucosidase)	Choroba Pompe'ego	21 [108]	1,23 mln PLN (20 mg/d) [109];	1,25 mln PLN/QALY (Anglia) [107];

alfa)			1,24 mln PLN (20 mg/kg) [37]***; 2,49 mln PLN (40 mg/kg) [37]***, [103]	0,59 mln PLN/QALY (Kolumbia) [107]; 4,39 mln PLN/QALY (Dania) [103]
Elaprase® (idursulfase)	Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera)	21 [110]	1,80 mln PLN (średni koszt) [110]	3,01 mln PLN/QALY (Szkocja) [111]
Naglazyme® (galsulfase)	Mukopolisacharydoza typu VI	3 [112]	1,44 mln PLN (średni koszt w 2007) [112]; 1,91 mln PLN (maksymalny) [37]^ ^	brak danych
Cerezyme® (imiglucerase)	Choroba Gaucher'a typu 1 lub 3	56 [113]	1,75 mln PLN [37]^ ^ ^	1,82 mln PLN/QALY (Dania) [80]; 2,28 mln PLN/QALY (Anglia) [106]
Aldurazyme® (laronidase)	Mukopolisacharydoza typu I - zespół Hurler'a	16 [114]	1,38 mln PLN [37]^ ^ ^	niemożliwy do określenia [105]
Vpriv® (velaglucerase alfa)	Choroba Gaucher'a typu 1	30 (?) ^s	1,75 mln PLN [37]^ ^ ^	brak danych

^ przekonwertowano do PLN z wykorzystaniem stawki: 1 GBP = 5,3283 PLN, 1 EUR = 4,2050 PLN (średni kurs w październiku 2014 roku, zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu Narodowego Banku Polskiego, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html; nie uwzględniono inflacji);

* wyniki przedstawiono w Analizie wpływu na budżet [160];

** roczny koszt przy założeniu dawkowania na poziomie 300 mg/d przez 365,25 dni;

*** obliczono przy uwzględnieniu: dawki 20 mg/kg (lub 40 mg/kg, zgodnie z najczęstszą dawką wskazaną w [103]), podawania raz na 2 tygodnie [37] i wagi pacjenta na poziomie 60 kg (założenie własne);

^^ określono przy uwzględnieniu aktualnych cen leku [37] i zużycia leku w roku obliczonego na podstawie danych przedstawionych w [112];

^^^ obliczono przy uwzględnieniu maksymalnego dawkowania wskazanego w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia i cen leków z Wykazu [37]; w obliczeniach przyjęto wagę pacjenta na poziomie 60 kg;

\$ przy braku dostępnych informacji na temat liczby pacjentów z chorobą Gaucher'a typu 1, przyjęto, że jest ona równa połowie pacjentów z chorobą Gaucher'a typu 1 i typu 3 wskazaną w [113].

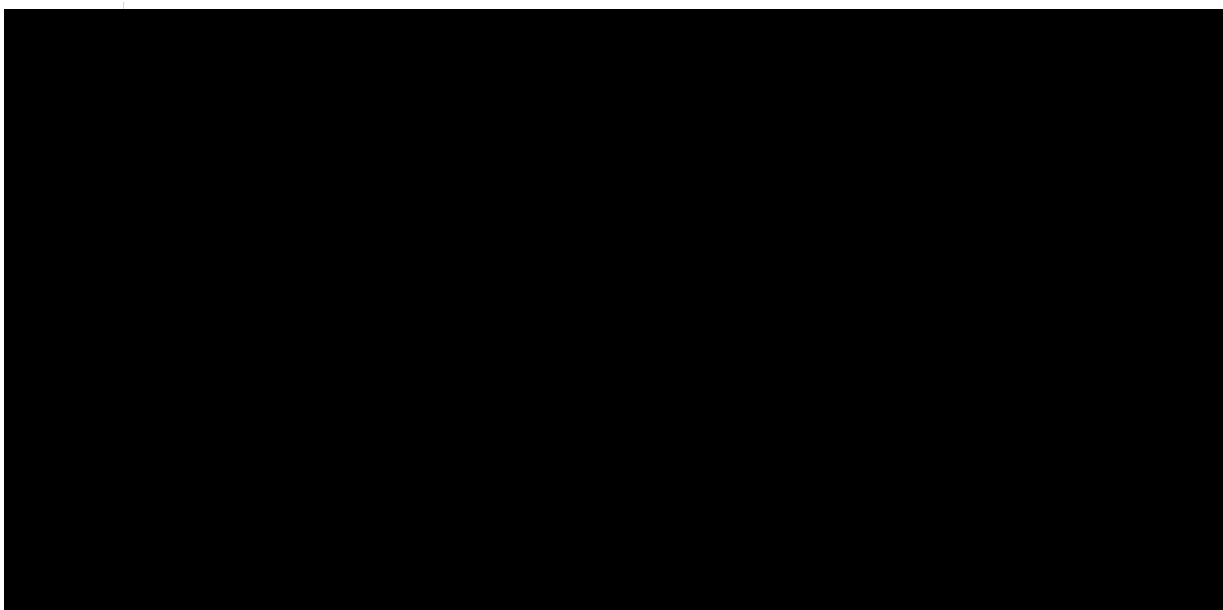
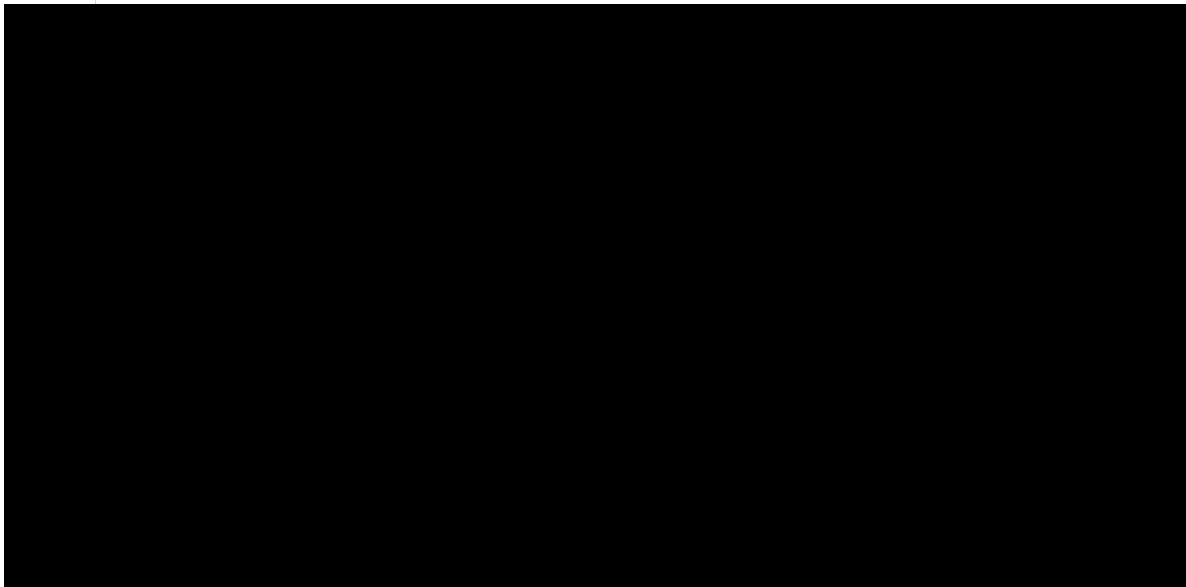
Z tabeli powyżej wynika, że inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności określony dla wnioskowanej technologii nie dobiega istotnie od współczynników określonych dla refundowanych w Polsce leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich.

Tylko w przypadku Myozyme® odnaleziono źródło informacji wskazujące na niższą wartość ICUR (0,59 mln PLN/QALY) niż określono w ramach niniejszego opracowania dla produktu Kalydeco®.

Należy jednakże zwrócić uwagę, że analiza [107] dostarczająca ww. wyników przeprowadzona została w warunkach kolumbijskich przy uwzględnieniu dawkowania alglukozydazy alfa na poziomie 20 mg/kg, podczas gdy druga odnaleziona analiza ekonomiczna [103] wskazuje inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności blisko 9-krotnie wyższy przy uwzględnieniu najczęstszego zdaniem autorów analizy dawkowania alglukozydazy alfa wynoszącego 40 mg/kg.

Analiza przedstawionych danych świadczy również, że maksymalny roczny koszt wnioskowanej technologii jest istotnie niższy od kosztu refundowanych w Polsce enzymatycznych terapii zastępczych, szczególnie jeżeli weźmie się pod uwagę liczbę pacjentów predysponowanych do stosowania danego

leku w Polsce. Obrazowo zostało to przedstawione na wykresach poniżej (przedstawiono średnie wartości kosztu i/albo ICUR w przypadku identyfikacji kilku wartości dla danej interwencji).



Przedstawione informacje wyraźnie wskazują, że wnioskowaną technologię lekową cechuje najkorzystniejszy stosunek rocznego kosztu terapii jednego pacjenta czy wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w odniesieniu do liczby pacjentów predysponowanych do leczenia z wykorzystaniem leku sierocego mającego wskazania do stosowania w chorobach rzadkich.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, iż podobnie jak w przypadku wnioskowanej technologii wszystkie uwzględnione w opracowaniu leki sieroce nie posiadają bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających wpływ na przeżycie całkowite [104]. Dostępnych jest jednak wiele źródeł potwierdzających wpływ predykcyjny na przeżycie całkowite punktów końcowych badań klinicznych dla iwakaftoru (por. rozdział 2.5.).

W odróżnieniu od pozostałych leków, Kalydeco® posiada jednakże dowody naukowe potwierdzające jego wpływ na jakość życia mierzoną kwestionariuszem EQ-5D [41], [104], [128].

Na podstawie przytoczonych argumentów należy uznać, że wnioskowana technologia:

- z dużym prawdopodobieństwem jest tańsza od obecnie refundowanych leków sierocych stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi,
- cechuje się takim samym, jeżeli nie istotnie niższym, inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności co obecnie refundowane w Polsce technologie stosowane w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi,
- cechuje się korzystniejszym stosunkiem maksymalnego rocznego kosztu do liczby pacjentów z populacji docelowej od technologii stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi w Polsce.

Na tej podstawie należy uznać, iż pomimo braku spełnienia kryteriów użyteczności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (por. rozdziały: 4.1., 4.2.), przedstawione w niniejszym rozdziale informacje pozwoliły uzasadnić cenę wnioskowanej technologii w ramach podejścia egalitarnego.

4.4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kalydeco® ze standardową terapią pacjentów z analizowanej populacji przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych jest w horyzoncie trwania życia pacjenta:

- bardziej skuteczne od standardowej terapii,
- droższe z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej w odniesieniu do standardowej terapii.

Wartość określonych inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności ze wszystkich rozważanych perspektyw ekonomicznych

przekroczyła przyjęty w opracowaniu próg opłacalności (119 577 PLN za dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wnioskowania w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wnioski mają: wysokość stóp dyskontowanych dla kosztów i efektów zdrowotnych, założenie dotyczące skali redukcji kosztu iwakaftoru wynikającej z wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej, parametry modelu korelującego jakość życia z wartością FEV1% oraz scenariusze ekstrapolacji dodatkowego efektu zdrowotnego iwakaftoru poza horyzont obserwacji badań klinicznych.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Realizując podejście egalitarne, w ramach niniejszego opracowania uzasadniono cenę wnioskowanej technologii w oparciu o zestawienie rocznych kosztów terapii, liczby pacjentów predysponowanych oraz wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności dla technologii lekowych aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do 144 tygodni terapii) – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu nie uwzględniono korelacji wysokości kosztu opieki ze stanem klinicznym pacjenta, np. wartością FEV1%, co z wysokim prawdopodobieństwem obniżyłoby wysokość obserwowanych inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (por. rozdział 3.7.).

Uwzględniony w opracowaniu zakres redukcji kosztu wnioskowanej technologii po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej został ustalony na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego oraz założeń opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego. W praktyce trudno jest przewidzieć skalę przyszłej redukcji kosztu po wygaśnięciu wyłączności rynkowej. Niemniej jednak uwzględnione założenie zbieżne jest z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych, co pozwala na przeprowadzenie walidacji wniosków z niniejszego opracowania.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych. Model został zaprojektowany przy wyeliminowaniu większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych (por. informacje przedstawione w rozdziale 6.2.). Nie zidentyfikowano tym samym innych niż wymienionych powyżej ograniczeń modelowania.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej $p=0,05$).

Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Web of Knowledge*, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę

raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania iwakافتoru w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełno-tekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z

definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [67].

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [57] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 31. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].

1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

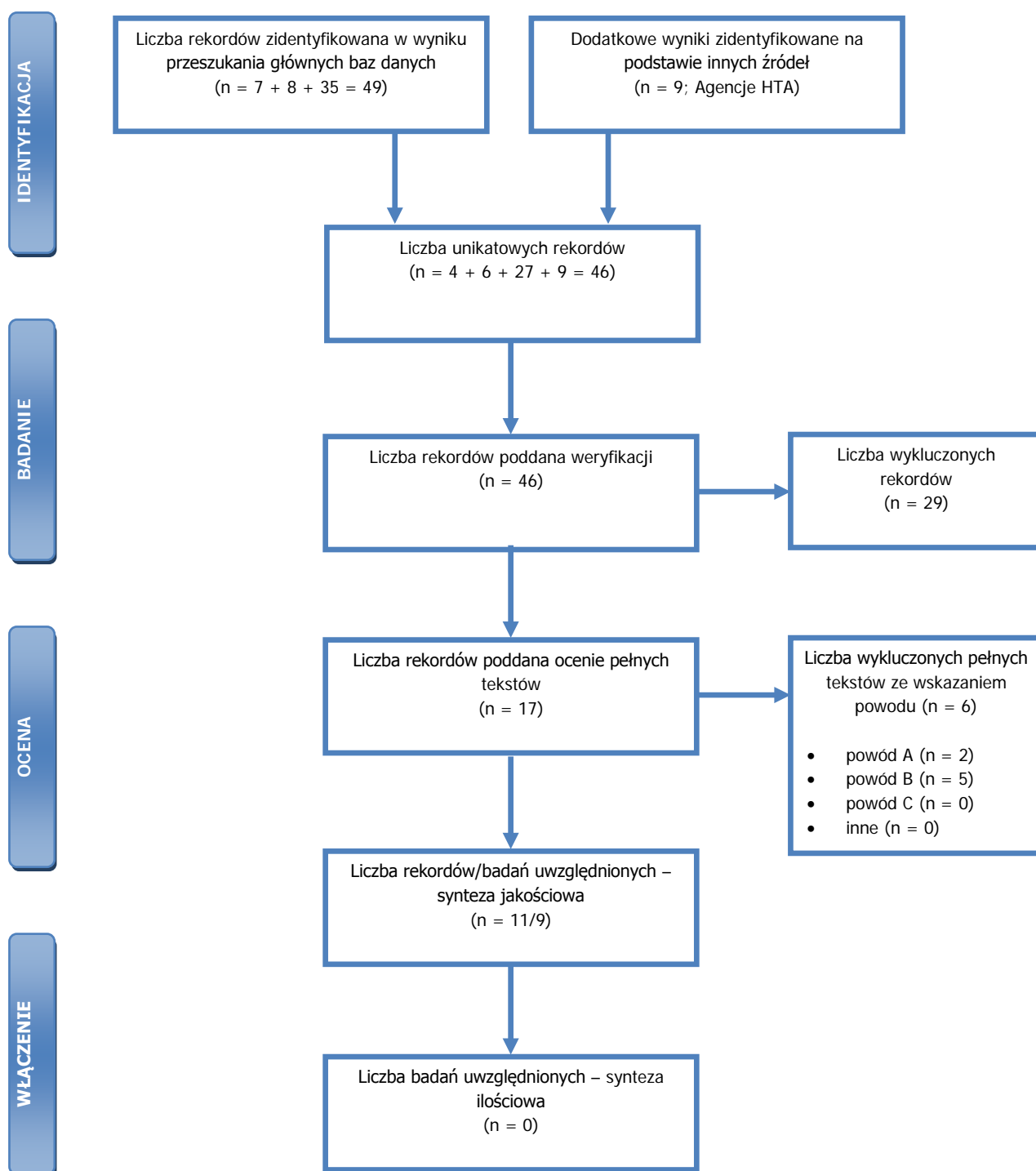
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.11.2014).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<p>Interwencja</p> <p>CRD: <i>ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR vx 770</i></p> <p>PubMed: <i>"N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-[2,4-Bis(tert-butyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxamide" OR ivacaftor OR kalydeco OR "vx-770" OR "vx 770" OR "ivacaftor-D4"</i></p> <p>EMBASE: <i>'N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide' OR 'N-[2,4-Bis(tert-butyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxamide' OR ivacaftor OR kalydeco OR 'vx-770' OR 'vx 770' OR 'ivacaftor-D4'</i></p>	7	139	638
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: <i>((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics,</i></p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	551 289	740 195

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>Hospital</i>[Mesh] OR <i>Economics, Dental</i>[Mesh:NoExp] OR (<i>Costs and Cost Analysis</i>[Mesh])) OR <i>Economics</i>[Mesh:NoExp] NOT (((<i>energy cost</i>[tiab] OR <i>oxygen cost</i>[tiab])) OR <i>metabolic cost</i>[tiab] OR ((<i>energy expenditure</i>[tiab] OR <i>oxygen expenditure</i>[tiab])))) NOT (((<i>historical article</i>[pt] OR <i>editorial</i>[pt] OR <i>letter</i>[pt])) NOT ((<i>animals</i>[mesh:noexp] NOT ((<i>humans</i>[mesh] AND <i>animals</i>[mesh:noexp]))))</p> <p>EMBASE: <i>'health economics'</i>/de OR <i>'cost'</i>/de OR <i>'cost'/exp/mj</i> OR <i>'pharmacoeconomics'/exp</i> OR <i>'economic evaluation':de</i> OR <i>'economic evaluation'/exp/mj</i> OR <i>economic\$:ab,ti</i> OR <i>cost:ab,ti</i> OR <i>costs:ab,ti</i> OR <i>costly:ab,ti</i> OR <i>costing:ab,ti</i> OR <i>price:ab,ti</i> OR <i>prices:ab,ti</i> OR <i>pricing:ab,ti</i> OR <i>pharmacoeconomic\$:ab,ti</i> OR (<i>expenditure\$:ab,ti</i> NOT <i>energy:ab,ti</i>) OR <i>'value for money':ab,ti</i> OR <i>budget\$:ab,ti</i> NOT ((<i>energy</i> OR <i>oxygen</i>) NEAR/1 <i>cost</i>):ab,ti NOT (<i>metabolic</i> NEAR/1 <i>cost</i>):ab,ti NOT ((<i>energy</i> OR <i>oxygen</i>) NEAR/1 <i>expenditure</i>):ab,ti NOT <i>letter:it</i> NOT <i>editorial:it</i> NOT (<i>'historical article':it</i>) NOT (<i>'animal'/de</i> NOT (<i>'animal'/de</i> AND <i>'human'</i>))</p>			
#3	<p><u>Podsumowanie</u> CRD: #1 PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/!im NOT [medline]/!im</p>	7	8	35
Suma rekordów		7 + 8 + 35 = 49		
Liczba unikatowych rekordów:		(7-3) + (8-2) + (35-8) = 37		
Dodatkowe źródła informacji*:		9 (TLV, 2x SMC, AWMSG, CADTH, 2x PBAC, NCPE, NICE)		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		4 + 6 + 27 + 9 = 46		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		4 + 6 + 27 + 9 = 46		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4 + 1 + 3 + 9 = 17		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	3 + 1 + 2 + 0 = 6		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	2 + 0 + 0 + 0 = 2		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	2 + 1 + 1 + 0 = 5		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania – głównie mięsaki tkanek miękkich (powód C):	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
	• inne:	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 + 0 + 1 + 9 = 11 (9 badań)		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 46 unikatowych rekordów, z czego 9 zostało zidentyfikowane w ramach manualnego przeszukania zasobów innych niż bazy MEDLINE, EMBASE i CRD (portale zagranicznych agencji HTA). Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 17 rekordów, z których 6 zostało wykluczonych przede wszystkim z powodu odrębnego typu badania (83% rekordów wykluczonych z tego powodu).

Do przeglądu włączono 11 rekordów opisujących 9 badań ekonomicznych dla wnioskowanej technologii stosowanej wśród pacjentów z mukowiscydozą, w wieku co najmniej 6 lat i z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR [52]-[55], [58]-[63], [125].

Nie odnaleziono żadnych badań ekonomicznych odnoszących się do pacjentów z pozostałymi mutacjami bramkującymi (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) wobec których stosowanie iwakaftoru posiada dowody na temat skuteczności.

Odnaleziono jedną analizę wpływu na budżet [125], która została opisana w ramach walidacji wyników Analizy wpływu na budżet.

Informacje na temat włączonych analiz kosztów-efektywności (8 badań) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w arkuszu „SR AE” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 33. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.

[52], [53]	Autorzy: Whiting P. et al. ; Data publikacji: 03.2014; Typ publikacji: Pełny raport HTA; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0,035; Stopa dyskontowa dla efektów: 0,035; Źródło informacji na temat jakości życia: Gee et al.; Anyanwu et al.;	Różnica w QALY: 5,26; ICUR: 334 775 GBP (1 784 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: 95% CI: 284 - 401 tys. GBP za dodatkowy QALY; wyniki scenariusza konserwatywnego: ICUR = 1,27 miliona GBP za dodatkowy QALY	ICUR mieści się w zakresie od 335 tys. do 1,274 mln GBP za dodatkowe QALY; ICUR określony w ramach scenariusza optymistycznego mieści się w granicach zakresu wartości obserwowanych przez NICE dla leków stosowanych w chorobach ultra-rzadkich	Uwagi: przedstawiono wyniki scenariusza 1. ('optymistycznego')
[54]	Autorzy: <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG); Data publikacji: 04.2013; Typ publikacji: Ocena i	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0,035; Stopa dyskontowa dla efektów: 0,035;	Różnica w QALY: 5,70; ICUR: nie podano Wyniki z analizy wrażliwości: nie	nie podano	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie których możliwa byłaby ocena

	streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Źródło informacji na temat jakości życia: badanie kliniczne dla iwakaftoru (analiza podstawowa); w analizie wrażliwości: Gee et al. i SCHARR [76], [77];	podano		ekonomiczna; wykluczenie z badań klinicznych pacjentów z FEV1 < 40%
[55]	Autorzy: <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i> ; Data publikacji: 03.2013; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: nie podano; Stopa dyskontowa dla efektów: nie podano; Źródło informacji na temat jakości życia: nie podano;	Różnica w QALY: 4,60; ICUR: 700 000 CAD (2 070 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: własne obliczenia agencji sugerowały ICUR na poziomie 2 lub 9 mln CAD za dodatkowy QALY w ramach konserwatywnych scenariuszy	iwakaftor nie będzie kosztowo-efektywny bez znaczącej redukcji ceny	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; wyniki raportowano na poziomie median nie średnich
[58]	Autorzy: <i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i> ; Data publikacji: 01.2013; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: nie podano; Stopa dyskontowa dla efektów: nie podano; Źródło informacji na temat jakości życia: badanie kliniczne dla iwakaftoru (analiza podstawowa);	Różnica w QALY: 5,64; ICUR: 449 035 EUR (1 888 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: ICUR = 855 437 EUR/QALY w ramach konserwatywnego scenariusza	ICUR znacznie przekracza próg na poziomie 45 tys. EUR za QALY; nie wykazano kosztowej efektywności iwakaftoru	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; brak modelowanego wpływu na zaostrenia; brak PSA; Uwagi: przedstawiono wyniki scenariusza 1. ('optymistycznego')
[59]	Autorzy: <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)</i> ; Data publikacji: 01.2014; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0,03; Stopa dyskontowa dla efektów: 0,03; Źródło informacji na temat jakości życia: model SCHARR [76], [77];	Różnica w QALY: 6,10; ICUR: 3 474 120 SEK (1 593 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: ICUR = 7 282 842 SEK/QALY w ramach konserwatywnego scenariusza; zakres wyników pomijających redukcję ceny po 14 latach okresu wyłączności rynkowej: od 5,84 mln SEK do	nie podano	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie, których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; Uwagi: przedstawiono wyniki scenariusza 1. ('optymistycznego')

			10,44 mln SEK		
[60], [61]	Autorzy: <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> ; Data publikacji: 11.2012 i 07.2013; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: nie podano; Stopa dyskontowa dla efektów: nie podano; Źródło informacji na temat jakości życia: badanie kliniczne dla iwakaftoru (analiza podstawowa);	Różnica w QALY: nie podano; ICUR: więcej niż 200 tys. CAD za QALY Wyniki z analizy wrażliwości: nie podano	brak kosztowej-użyteczności (akceptowalny poziom ICUR to między 60 a 80 tys. CAD/QALY)	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie, których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; ekstrapolacja przeżycia (bazowe OS) mało wiarygodna
[62]	Autorzy: <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> ; Data publikacji: 12.2012; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: nie podano; Stopa dyskontowa dla efektów: nie podano; Źródło informacji na temat jakości życia: model ScHARR [76], [77];	Różnica w QALY: 5,40; ICUR: 330 657 GBP (1 762 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: istotny wpływ na wyniki: trend zmiany FEV1% i wiek	brak kosztowej-użyteczności	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie, których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; równanie ryzyka opracowane w 1993 roku może być nieaktualne;
[63]	Autorzy: <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> ; Data publikacji: 05.2013; Typ publikacji: Ocena i streszczenie HTA przedłożonego przez producenta - ponowny wniosek; Konflikt interesów: brak;	Stopa dyskontowa dla kosztów: nie podano; Stopa dyskontowa dla efektów: nie podano; Źródło informacji na temat jakości życia: model ScHARR [76], [77];	Różnica w QALY: 5,40; ICUR: 277 011 GBP (1 476 000 PLN) Wyniki z analizy wrażliwości: istotny wpływ na wyniki: trend zmiany FEV1% i wiek	brak kosztowej-użyteczności nawet przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka (PAS)	Zidentyfikowane ograniczenia: brak długookresowych badań klinicznych na podstawie, których możliwa byłaby ocena ekonomiczna; równanie ryzyka opracowane w 1993 roku może być nieaktualne;

* wyniki scenariusza optymistycznego przekonwertowano do PLN z wykorzystaniem stawki: 1 GBP = 5,3283 PLN, 1 EUR = 4,2050 PLN, 1 SEK = 0,4584 PLN, 1 CAD = 2,9567 PLN, 1 AUD = 2,9101 PLN (średniowazony kurs w październiku 2014 roku, zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu Narodowego Banku Polskiego, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html; nie uwzględniono inflacji)

Spśród badań ekonomicznych odnaleziono tylko jedno pełne badanie ekonomiczne opisane w dwóch rekordach [52], [53]. Pozostałe 8 rekordów dotyczyło oceny i streszczenia siedmiu analiz ekonomicznych przedłożonych przez producenta do zagranicznych agencji ocen technologii medycznych [54], [55], [58]-[63].

Odnaleziono badania dotyczące warunków brytyjskich [52]-[54], [58], [62], [63], szwedzkich [59], australijskich [60], [61] i kanadyjskich [55].

Wszystkie odnalezione badania ekonomiczne uwzględniały analizę kosztów-użyteczności zaprojektowaną z wykorzystaniem deterministycznego modelu mikro-symulacji opracowanego na podstawie wyjściowej charakterystyki 213 pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych dla iwakaftoru (tylko pacjenci z mutacją G551D) [52]-[55], [58]-[63].

Każde odnalezione badanie ekonomiczne obejmowało dożywotni horyzont czasowy i analizę kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniającej tylko koszty bezpośrednie medyczne [52]-[55], [58]-[63].

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne opierały się na modelu decyzyjnym opracowanym na zlecenie producenta produktu leczniczego Kalydeco[®] (Vertex Pharmaceuticals). W ramach każdego badania model oryginalny zastał przystosowany do wymagań poszczególnych agencji ocen technologii medycznych; zanotowano dodatkowo różnice w założeniach pomiędzy poszczególnymi modelami raportowanymi w dostępnych źródłach referencyjnych [52]-[55], [58]-[63] (np. uwzględnienie wpływu iwakaftoru na częstotliwość występowania zaostrzeń objawów, wpływ na jakość życia wystąpienia zaostrzeń objawów z układu oddechowego, czy najbardziej zmienne między badaniami założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji i wysokości stóp dyskontowanych).

Najwięcej zmian strukturalnych modelu oryginalnego dokonano w ramach badania przeprowadzonego na potrzeby przyszłej rekomendacji NICE – badania Whiting P. et al. 2014 [52], [53]. Zmiany wprowadzone przez Whiting et al. obejmowały m.in. dodanie nowego stanu klinicznego (przeszczep płuc u części pacjentów z FEV1% < 30%), zmiana źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji, wykorzystanie wyników oceny kosztów leczenia pacjentów przeprowadzonej *de novo* na podstawie danych uzyskanych z rejestru pacjentów z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii, czy przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wszystkie badania ekonomiczne uwzględniały dodatkowy efekt iwakaftoru pod postacią bezwzględnego wzrostu FEV1% i wzrostu wystandaryzowanego współczynnika wagi pacjentów [52]-[55], [58]-[63]. Dodatkowo badania: Whiting P. et al. [52], [53], CADTH [55], TLV [59] i SMC [62],

[63] uwzględniały wpływ iwakaftoru na częstotliwość zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej) u pacjentów powyżej 11 roku życia, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi.

Bezpośrednie efekty zastosowania iwakaftoru następnie zostały skorelowane z przeżyciem całkowitym i jakością życia pacjentów z analizowanej populacji [52]-[55], [58]-[63]. Dodatkowo większość badań ekonomicznych uwzględniała wpływ FEV1% na wysokość obserwowanych kosztów z perspektywy płatnika publicznego [52]-[55], [58]-[63], a badanie Whiting P. et al. 2014 [52], [53] dodatkowo zakładało redukcję częstotliwości przeprowadzenia przeszczepów płuc.

W każdym badaniu ekonomicznym (z wyjątkiem NCPE [58], gdzie nie przedstawiono informacji na temat tego założenia), dodatkowy efekt iwakaftoru korelowano z przeżyciem całkowitym przy uwzględnieniu wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach amerykańskich – badania Liou i wsp. [69].

Odnalezione badania ekonomiczne wskazywały, że zastosowanie iwakaftoru wśród pacjentów z mukowiscydozą, w wieku co najmniej 6 lat i z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu genu CFTR wiąże się z uzyskaniem od 4,6 do 6,1 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przy uwzględnieniu scenariusza zakładającego brak progresji FEV1% po zastosowaniu iwakaftoru (scenariusz „optymistyczny”).

Wszystkie analizy ekonomiczne wskazywały na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) przekraczający próg opłacalności w danym kraju [52]-[55], [58]-[63], niemniej jednak wskazano, że wartość współczynnika określonego w ramach scenariusza „optymistycznego” mieści się w granicach zakresu wartości obserwowanych przez NICE dla leków stosowanych w chorobach ultra rzadkich [53].

Obserwowano ICUR w zakresie od 1,5 mln PLN do 2,1 mln PLN za dodatkowy QALY (wyniki scenariusza „optymistycznego” zakładającego brak dalszej progresji FEV1% w grupie badanej) [52]-[55], [58]-[63].

Na podstawie badań włączonych do niniejszego przeglądu zidentyfikowano następujące newralgiczne ograniczenia modelu oryginalnego producenta:

- brak długookresowych badań klinicznych na podstawie, których możliwa byłaby ocena ekonomiczna (badań dostarczających dowodów naukowych potwierdzających wpływ iwakaftoru na istotne klinicznie punkty końcowe, tj. przeżycie całkowite, zużycie zasobów medycznych),

- brak probabilistycznej analizy wrażliwości (aspekt opracowany wyłącznie przez Whiting et al. 2014 [52], [53]),
- wykluczenie z badań klinicznych pacjentów z FEV1<40%, skutkiem czego brakuje wiarygodnych dowodów na dodatkowy efekt kliniczny wśród tych pacjentów,
- równanie ryzyka opracowane w 1993 roku (badanie Liou i wsp. [69]) może być nieaktualne,
- źródła danych dotyczących jakości życia w niektórych przypadkach zakwalifikowano do grona niepewnych,
- stopień redukcji kosztu iwakaftoru po wygaśnięciu ochrony patentowej (w warunkach amerykańskich, lub okresu wyłączności rynkowej – w warunkach europejskich), co uzasadniono pojawieniem się odpowiedników generycznych (90%),
- zakładany trend zmian FEV1% w grupie badanej po zakończeniu okresu obserwacji badania PERSIST (w dostępnych modelach ekonomicznych uwzględniono wyniki dotyczące 96 tygodniowej obserwacji badania PERSIST – dane z poprzedniego raportu PERSIST; aktualny [64] dotyczy 144 tygodniowej obserwacji).

Niniejszą analizę przeprowadzono mając na celu zniwelowanie ww. ograniczeń, co zostało opisane w rozdziałach: 2.5., 3.5., 3.6. i 3.7. niniejszego opracowania.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Do walidacji zewnętrznej włączono natomiast wyniki oceny mediany przeżycia całkowitego wśród pacjentów z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii (tabela 42. opracowania [52]). Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Mediana przeżycia całkowitego pacjenta z mukowiscydozą w Wielkiej Brytanii [52], [89].

2007	35,2 (95% CI: 31,0 – 42,6)
2008	38,8 (95% CI: 34,2 – 47,3)
2009	34,4 (95% CI: 30,7 – 37,0)
2010	41,4 (95% CI: 36,8 – 46,7)
2007 – 2010	37,45 (zakres: 30,7 – 46,7)

Zarówno wyniki analizy podstawowej dla grupy kontrolnej (37,13 lata) jak i każdy scenariusz analizy wrażliwości (od 30 do 38 lat) w zadowalającym stopniu odzwierciedla przedstawione powyżej informacje.

Oznacza to, że wyniki niniejszego modelowania z wysokim prawdopodobieństwem odzwierciedlają warunki praktyki klinicznej.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Kalydeco® w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą, w wieku ≥ 6 lat, z mutacją bramkującą genu CFTR i którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Wnioskowana technologia okazała się droższa, ale bardziej efektywna niż zastosowanie opcjonalnej technologii refundowanej ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności oraz współczynnika kosztów-użyteczności przekraczała przyjęty w opracowaniu próg opłacalności niezależnie od perspektywy ekonomicznej. Niemniej jednak uzasadniono cenę wnioskowanej technologii poprzez zestawienie aspektów kosztowych i populacyjnych aktualnie refundowanych w Polsce leków stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.4.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość

zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Kalydeco[®] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 35. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Objęcie refundacją i realizacja proponowanego programu lekowego uwzględniającego podawania iwakafтору pacjentom z mutacją bramkującą genu CFTR
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> Wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji; wyniki przeprowadzonego modelowania, a także dostępne modele predykcyjne przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą świadczą, że wnioskowana technologia może przedłużyć życie pacjenta z analizowanej populacji; dostępne dowody naukowe potwierdzają wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia [41]; wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41]; spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego; wnioskowana technologia z dużym prawdopodobieństwem jest tańsza od obecnie refundowanych leków sierocych stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi, wnioskowana technologia cechuje się takim samym, jeżeli nie istotnie niższym, inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności co obecnie refundowane w Polsce technologie stosowane w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi, wnioskowana technologia cechuje się korzystniejszym stosunkiem maksymalnego rocznego kosztu stosowania do liczby pacjentów z populacji docelowej od technologii stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi w Polsce; jedyny lek zarejestrowany w analizowanym wskazaniu; jedynie postępowanie wycelowane w bezpośrednie skutki defektu genetycznego pacjentów z chorobą rzadką
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> wyższe od przyjętego progu inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej w odniesieniu do schematu „placebo” (sama standardowa terapia);
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach; finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych; zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych; zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu; niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów z chorobą rzadką; utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Kalydeco[®] ze standardową opieką w ramach proponowanego programu lekowego w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z

analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne i droższe w odniesieniu do standardowej terapii niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej kilkunastokrotnie przekroczyła próg opłacalności przyjęty na poziomie 119 577 PLN.

Niemniej jednak wykazano, że jest to zjawiskiem powszechnym wśród aktualnie refundowanych technologii lekowych stosowanych w leczeniu bezpośrednich, molekularnych skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi.

Dodanie produktu leczniczego Kalydeco® do standardowej terapii pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, z mutacją bramkującą genu CFTR spowodowało wydłużenie oczekiwanej mediany przeżycia pacjenta z analizowanej populacji o 11 lat i wiązało się z uzyskaniem dodatkowo 4,5 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% przedział ufności: 1,9 – 7,9).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wnioskowania w przypadku realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

Zestawienie rocznych kosztów terapii, liczby pacjentów oraz wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności dla technologii lekowych aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi (Myozyme®,

Elaprase[®], Naglazyme[®], Cerezyme[®], Aldurazyme[®], Vpriv[®]) pozwoliło wykazać, że wnioskowana technologia: z dużym prawdopodobieństwem jest tańsza od obecnie refundowanych leków sierocych; cechuje się niższym inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności od obecnie refundowanych w Polsce leków sierocych oraz cechuje się korzystniejszym od refundowanych leków sierocych stosunkiem maksymalnego rocznego kosztu stosowania u jednego pacjenta do liczby pacjentów z populacji docelowej.

Uznano, iż pomimo braku spełnienia kryteriów użyteczności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (przekroczenie progu opłacalności), przedstawione informacje pozwoliły uzasadnić cenę wnioskowanej technologii w ramach podejścia egalitarnego.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 25 listopada 2014).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] 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., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 27 listopada 2014).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2014 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: 27 listopada 2014).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (Dz.Urz.14.71).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 28 listopada 2014).

- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: 28 listopada 2014).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2014 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2014 roku.
- [42] Komunikat DGL z 28.11.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 27 listopada 2014).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 27 listopada 2014).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [48] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniający załącznik 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.
- [49] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r.
- [50] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r..
- [51] GUS. Trwanie życia w 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-.2.8.html>.
- [52] Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18).
- [53] NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Reference : NHSCB/A01/P/b. March 2012. www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a01-p-b.pdf
- [54] All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg film-coated tablets. Reference number: 772. April 2013.
- [55] CADTH. Common Drug Review – Kalydeco®. Project Number SR0291. www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf
- [56] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *BMJ-TAG*, London, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139>
- [57] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [58] NCPE. Cost-effectiveness of Ivacaftor (Kalydeco™) for the treatment of cystic fibrosis in patients age 6 years and older who have the G551D mutation. Summary. January 2013. www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/01/Ivacaftor-Summary.pdf
- [59] TLV. Kalydeco (ivakaftor). Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Begränsad utvärdering. Januari 2014. www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-kalydeco.pdf
- [60] PBAC. Public Summary Document Ivacaftor, tablet, 150mg, Kalydeco®. July 2013. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ivacaftor-psd-07-2013.pdf
- [61] PBAC. Public Summary Document Ivacaftor, tablet, 150mg, Kalydeco® - Addendum. November 2013. www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/ivacaftor-psd-11-2013.pdf
- [62] SMC Advice. ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMCNo. (827/12). 07 December 2012. www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor_Kalydeco_FINAL_December_2012_amended_11_01_13_for_website_e.pdf
- [63] SMC Advice. ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®) SMCNo. (827/12). 10 May 2013. www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivacaftor__Kalydeco__Resubmission_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf
- [64] Clinical Study Report. Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis (PERSIST trial). 23 September 2013. Materiał uzyskany od Zamawiającego (*data on file*).
- [65] McKone E. Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and the CFTR-G551D Mutation. Presented at First Plenary Session of ISPOR 16TH EUROPEAN CONGRESS. Dublin, 2013 Available at: www.ispor.org/congresses/Dublin1113/presentations/FirstPlenary-Edward-McKone.pdf
- [66] EY. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013. [www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/\\$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf)
- [67] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [68] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [69] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345-52.
- [70] Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemitto E, Raia V, Magazzù G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, Salvatore D, Colombo C. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Jan;11(1):24-9
- [71] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1187-91.
- [72] Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):50-4.
- [73] Biuletyn POLTRANSPLANT 2013 roku. www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf.
- [74] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 12 listopada 2014 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w trzecim kwartale 2014 r. M.P. 2014 poz. 1077. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-trzecim-kwartale-2014-r-,271,4.html>.
- [75] Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001 Oct;56(10):746-50
- [76] Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, Brownlee K. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics*. 2014 Feb;32(2):159-72.

- [77] Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013;17(56).
- [78] Sobczyńska-Tomaszewska A, Ołtarzewski M, Czerska K, Wertheim-Tysarowska K, Sands D, Walkowiak J, Bal J, Mazurczak T; NBS CF working group. Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur J Hum Genet.* 2013 Apr;21(4):391-6
- [79] Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 19;8:29.
- [80] van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Apr 14;9(1):51.
- [81] Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 1;176(11):1084-9.
- [82] Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):522-6. Epub 2006 Dec 20.
- [83] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34—57.
- [84] Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, Marshall BC, Elbert A, Knapp EA, Petren K, Gunn E, Osmond J, Bilton D. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax.* 2014 Sep 25. pii: thoraxjnl-2014-205718. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205718
- [85] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [86] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.
- [87] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [88] Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep;11(5):405-11.
- [89] UK CF Registry, Annual Data Report 2010. www.cysticfibrosis.org.uk/media/108230/CR_Annual_Data_Report_2010_Dec_11.pdf
- [90] Ziętkiewicz E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. CFTR mutations spectrum and the efficiency of molecular diagnostics in Polish cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014 Feb 26;9(2):e89094.
- [91] Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations. Correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19: 575-606
- [92] Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2012. www.wbc.poznan.pl/Content/212709, January 2014.
- [93] Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC). 2000. Table 1: Population variation of 24 common cystic fibrosis mutations. Available from: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/resource/old/EuN.html
- [94] Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat.* 1997;10(2):135-54.
- [95] Tomasz Ameljaczyk, Marcin Czech, Magdalena Bator Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients- reported data. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*, 2012, 2: 34-40

- [96] Bator M. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Praca magisterska wykonana pod kierunkiem dr hab. Marcina Czecha. Poznań 2012. Warszawa 09.2011.
- [97] Jackson AD, Daly L, Jackson AL, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, Fletcher G, Harrington M, Zhou S, McKone EF, Gallagher C, Foley L, Fitzpatrick P. Validation and use of a parametric model for projecting cystic fibrosis survivorship beyond observed data: a birth cohort analysis. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):674-9.
- [98] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [99] Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Koszty leczenia farmakologicznego i ich uwarunkowania w opiece ambulatoryjnej nad chorymi na mukowiscydozę. *Pneumonol Alergol Pol*. 2004;72(9-10):415-9. PMID: 16021997
- [100] Umławska W, Susanne C. Growth and nutritional status in children and adolescents with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol*. 2008 Mar-Apr;35(2):145-53
- [101] Ustaw z dnia 11 maja 2012 r. o zmianie ustawy o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2012 r. poz. 637).
- [102] Grima DT, Bernard LM, Dunn ES, McFarlane PA, Mendelssohn DC. Cost-effectiveness analysis of therapies for chronic kidney disease patients on dialysis: a case for excluding dialysis costs. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):981-9.
- [103] Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mülken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May 16;9:75.
- [104] Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 16;8(1):124.
- [105] Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006 Jun;10(20):iii-iv, ix-113.
- [106] Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, Wailoo A, Abrams K, Cooper N, Sutton A, O'Hagan A, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006 Jul;10(24):iii-iv, ix-136.
- [107] Castro-Jaramillo HE. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2012 Jan-Feb;14(1):143-55.
- [108] Rekomendacja nr 8/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pompego ICD-10 E74.0
- [109] Uchwała nr 21/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania alglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu choroby Pompego.
- [110] Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elapraxe (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).
- [111] SMC Advice. Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion. 6 July 2007. www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elapraxe__FINAL_July_2007_for_website.pdf
- [112] Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania galsulfazy (Naglazyme®) w mukopolisacharydozie typu VI.
- [113] Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r. w sprawie zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher'a (ICD-10 E 75)”
- [114] chorobyrzadkie.pl/?s=5&p=ch11
- [115] J.C.E. Fox, G.H. Jones, R. Sapina-Vivo, E. Phitidis, M. Ledson, M.J. Walshaw, J. Greenwood. Adherence with ivacaftor in Cystic Fibrosis patients with the G551D mutation. Abstract WS10.3. 37th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE.

- 11 – 14 JUNE 2014. GOTHENBURG, SWEDEN.
www.professionalabstracts.com/ecfs2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=109&ECFS2014=de24c86hp46cgrkt4d0j4dti5ba8c75o
- [116] G.S. Sawicki, E. McKone, D.J. Pasta, J. Wagener, et al. WS3.1 The effect of ivacaftor on the rate of lung function decline in CF patients with a G551D-CFTR mutation. Abstract WS3.1. 37th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE. 11 – 14 JUNE 2014. GOTHENBURG, SWEDEN. J Cyst Fibros. 2014. 13 Suppl 2:S21.
- [117] K. De Boeck, A. Munck, S. Walker, A. Faro, P. Hiatt, J. Chan, G. Gilmartin, on behalf of the VX12-770-111 (KONNECTION) Study Group. WS1.1 The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. J Cyst Fibros. 2014. 13 Suppl 2:S1.
- [118] R.M. Williams, T. Rootsey, K.K. Ong, D. McShane, L. Shelby. WS6.1 Longitudinal associations between FEV1 and HbA1c in a UK cohort of young people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014. 13 Suppl 2:S12.
- [119] N.J. Ronan, G. O'Callaghan, M.J. Harrison, C. Shortt, M. McCarthy, C. Hickey, C. Fleming, K. Cronin, R. Jennings, D. O'Donovan, P. Shanahan, M. Ni Chroinin, D.M. Murphy, D. Mullane, B.J. Plant. 37 Clinical outcomes of real world Kalydeco (CORK) study. J Cyst Fibros. 2014. 13 Suppl 2:S56.
- [120] Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. J Cyst Fibros. 2013 Dec;12(6):599-603
- [121] P.J. Barry, B.J. Plant, A. Nair, N.J. Simmonds, S. Bicknell, N.T. Shafi, N.J. Bell, T. Daniels, I. Felton, C. Gunaratnam, E.F. McKone, A.M. Jones, A.R. Horsley. WS7.6 UK and Ireland review of ivacaftor in severe CF: Impact on lung function and weight. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 12, Supplement 1, June 2013, Page S15.
- [122] P.J. Barry, B.J. Plant, N.J. Simmonds, S. Bicknell, N.T. Shafi, N.J. Bell, T. Daniels, I. Felton, C. Gunaratnam, E.F. McKone, A.M. Jones, A.R. Horsley. 54 UK and Ireland review of ivacaftor in severe CF: Impact on hospitalisations and antibiotic use. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 12, Supplement 1, June 2013, Page S62.
- [123] D. Hubert, V. David, G. Rault, S. Dominique, L. Mély, A. Munck. 57 Ivacaftor in French patients with cystic fibrosis and a G551D mutation in the real world setting. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 12, Supplement 1, June 2013, Page S63
- [124] Ronan NJ et al. Real World Sustained Efficacy, Tolerability And Satisfaction With Ivacaftor Use In A Single Adult Cystic Fibrosis Centre Cohort. B38. UPDATE IN ADULT CYSTIC FIBROSIS, Am J Respir Crit Care Med. 2014, 189: A2850
- [125] Schultz N.M., Malone D.C. A probabilistic budget impact analysis of cystic fibrosis therapy on health plan pharmacy budgets. Value in Health 2014 17:3 (A226).
- [126] Solem C.T., Vera Llonch M., Liu S., Botteman M.F., Lasch K., Rodriguez S., Castiglione B. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. Value in Health 2014 17:3 (A178).
- [127] Charakterystyka produktu leczniczego Kalydeco®. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf (27 listopada 2014 roku).
- [128] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivacaftor (Kalydeco™). Modul 4A. 13.08.2012. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13_Modul4A_Ivacaftor.pdf
- [129] Hoberman D. Statistical Review and Evaluation - Kalydeco (Ivacaftor or VX-770). Center for Drug Evaluation and Research. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203188Orig1s000StatR.pdf
- [130] Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest. 2007 Jul;132(1):231-7.
- [131] Yohannes AM, Willgoss TG, Fatoye FA, Dip MD, Webb K. Relationship between anxiety, depression, and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. Respir Care. 2012 Apr;57(4):550-6.
- [132] Laborde-Castérot H, Donnay C, Chapron J, Burgel PR, Kanaan R, Honoré I, Dusser D, Choudat D, Hubert D. Employment and work disability in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012 Mar;11(2):137-43.

- [133] Dewitt EM, Grussemeyer CA, Friedman JY, Dinan MA, Lin L, Schulman KA, Reed SD. Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):277-83
- [134] Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Mar;33(3):194-200.
- [135] Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, Thompson S, Bush A, Wallis C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1316-21.
- [136] Yi MS, Britto MT, Wilmott RW, Kotagal UR, Eckman MH, Nielson DW, Kociela VL, Tsevat J. Health values of adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Feb;142(2):133-40.
- [137] Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001 Mar;56(3):218-22.
- [138] Gorinova Y, Simonova O, Vinyarskaya I, Samsonova M, Chernikov V. PND49 The measurement of quality of life in children with cystic fibrosis with using Russian version of health utility index (HUI) questionnaire. *VALUE IN HEALTH* 15 (2012) A554.
- [139] Simonova O., Gorinova Y., Vinyarskaya I., Samsonova M., Chernikov V. PND41 Dynamics of Quality of life in children with cystic fibrosis aged 5-16 years. *VALUE IN HEALTH* 16 (2013) A625.
- [140] Riemsma R, Al MJ, Armstrong N, Misso K, Allen A, Manning N, Tushabe DA, Severens JL, Kleijnen J. Mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis: A Single Technology Appraisal. *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.*, 2011. www.nets.nihr.ac.uk/___data/assets/pdf_file/0008/82574/ERGReport-09-41-01.pdf
- [141] Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005 Aug 9;3:8.
- [142] Johnson JA, Connolly M, Zuberbuhler P, Brown NE. Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy*. 2000 Oct;20(10):1167-74.
- [143] Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1:137-45.
- [144] Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007 Aug;151(2):134-9.
- [145] Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, Wagener JS, Morgan WJ, McColley SA. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Feb;47(2):135-43.
- [146] de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):680-5.
- [147] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja czerwiec 2014. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+++aktualizacja+czerwiec+2014.pdf>
- [148] Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond)*. 2014 Mar;64(2):87-94.
- [149] Caitlyn Solem on behalf of the Pharmerit Team. Utilities within Cystic Fibrosis- Short Summary of Findings. Memorandum for Vertex Pharmaceuticals. Materiał uzyskany od Zamawiającego (data on file).

- [150] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion EMA/CHMP/365663/2014. 26 June 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002494/WC500169307.pdf
- [151] Dębska G, Cepuch G, Mazurek H. Quality of life in patients with cystic fibrosis depending on the severity of the disease and method of its treatment. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 May 8;68(0):498-502.
- [152] Bodnar R, Kadar L, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, Szekely G, Gyurkovits K, Solyom E, Meszaros A. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr*. 2014 Jun 2;40:50.
- [153] Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska G. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(1):10-7.
- [154] Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43.
- [155] Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Mar 31;7:27.
- [156] Péntek M, Kosztolányi G, Melegh B, Halász A, Pogány G, Baji P, Brodsky V, Vártokné Hevér N, Boncz I, Gulácsi L. Health related quality of life and disease burden of patients with cystic fibrosis and their caregivers: Results of the European BURQOL-RD survey in Hungary. *Orv Hetil*. 2014 Oct 1;155(42):1673-84. doi: 10.1556/OH.2014.30016. TYLKO ABSTRAKT.
- [157] Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, Rowe SM; on behalf of the GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 25. pii: ciu944. [Epub ahead of print].
- [158] Gu Y, García-Pérez S, Massie J, van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur J Health Econ*. 2014 Aug 9. [Epub ahead of print].
- [159] Załącznik nr 1w do zarządzenia Nr 72/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 listopada 2014 r.
- [160] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2014 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w zakresie prawdopodobieństwa konieczności stałej lub okresowej redukcji dziennej dawki iwakaftoru.....	15
Tabela 2. Ocena stopnia spełnienia proponowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów włączonych do grupy badanej randomizowanych badań klinicznych dla iwakaftoru [52], [128], [129] (szczegóły w [41]).	17
Tabela 3. Zakres proponowanego programu lekowego.....	19
Tabela 4. Podsumowanie charakterystyki 252 pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru.	21
Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu dodatkowe informacje na temat charakterystyki pacjentów [89].	23
Tabela 6. Oczekiwany wpływ zastosowania iwakaftoru na przeżycie całkowite – wyniki dostępnych modeli korelujących FEV1% i współczynnik wagi do wieku z przeżyciem całkowitym.	24
Tabela 7. Modele korelujące wyniki badań klinicznych dla iwakaftoru z przeżyciem całkowitym.	38
Tabela 8. Podstawowe dowody skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii.	42
Tabela 9. Zestawienie wyników badań klinicznych w okresie obserwacji 8 tygodni – materiał dostarczony przez Zamawiającego.	47
Tabela 10. Uwzględniony w opracowaniu dodatkowy efekt zastosowania iwakaftoru [52], [128].	47
Tabela 11. Scenariusze modelowania zmian wartości FEV1% w porównywanych grupach.	51
Tabela 12. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.	56
Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.11.2014).	58
Tabela 14. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z mukowiscydozą.....	63
Tabela 15. Zależna od FEV1% wagi użyteczności określone na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D stosowanego w ramach badania STRIVE przy uwzględnieniu dostępnych norm [126], [149].	70
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu warianty oceny zależnej od FEV1% jakości życia pacjenta z analizowanej populacji. ..	72
Tabela 17. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].	76
Tabela 18. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	77
Tabela 19. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42].	78
Tabela 20. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kalydeco®.	79
Tabela 21. Dostępne źródła informacji na temat kosztów bezpośrednich medycznych leczenia mukowiscydozy w Polsce	82
Tabela 22. Parametry dotyczące kosztu bezpośredniego medycznego uwzględnionego w niniejszym opracowaniu, w PLN.	84
Tabela 23. Wiek emerytalny w Polsce. Na podstawie [101].	87
Tabela 24. Prawdopodobieństwo zgonu Polaka w 2013 roku [51].	88
Tabela 25. Scenariusze analizy wielokierunkowej.....	92
Tabela 26. Parametry modelowania. Kursywą zaznaczono parametry dotyczące wyłącznie analizy wrażliwości.	94
Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej.	101
Tabela 28. Progowe ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3] określone dla analizy podstawowej.	102
Tabela 29. Określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności podstawowych wyników analizy ekonomicznej.	113
Tabela 30. Porównanie aspektów kosztowych i populacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii i refundowanych w Polsce enzymatycznych terapii zastępczych.	115
Tabela 31. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].	123
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.11.2014).	124

Tabela 33. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.	128
Tabela 34. Mediana przeżycia całkowitego pacjenta z mukowiscydozą w Wielkiej Brytanii [52], [89].....	133
Tabela 35. Analiza SWOT.....	135
Tabela 36. Kwestionariusz wywiadu wykorzystany przy ocenie kosztów pośrednich mukowiscydozy wśród dorosłych pacjentów.	151
Tabela 37. Wyniki wywiadu kwestionariuszowego przeprowadzonego przez Fundację MATIO wśród 100 dorosłych pacjentów z mukowiscydozą.	151
Tabela 38. Respondenci badania kwestionariuszowego.	152
Tabela 39. Kwestionariusz wykorzystany w opracowaniu.....	153

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu decyzyjnego.	39
Rysunek 2. Modelowana zmiana FEV1% w porównywanych grupach. A określa wzrost FEV1% po podaniu iwakaftoru; B – okres braku zmian FEV1% w grupie iwakaftoru; C – redukcję tempa progresji FEV1%; D – tempo redukcji FEV1% w grupie kontrolnej.	50
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	61
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	127
Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	159
Wykres 1. Absolutna zmiana wartości FEV1% w odniesieniu do punktu początkowego badań klinicznych [64], [65].	44
Wykres 2. Absolutna zmiana wagi pacjenta w odniesieniu do punktu początkowego badań klinicznych [64], [65].	45
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru [64], [65].	46
Wykres 4. Diagram tornado – perspektywa płatnika publicznego.	104
Wykres 5. Diagram tornado – perspektywa wspólna.	105
Wykres 6. Diagram tornado – perspektywa społeczna.	106
Wykres 7. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – zmiana ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej.....	109
Wykres 8. Scenariusze ekstrapolacji wyników zdrowotnych (FEV1%) poza horyzont obserwacji badań klinicznych – perspektywa płatnika publicznego.	110
Wykres 9. Scenariusze ekstrapolacji wyników zdrowotnych (FEV1%) poza horyzont obserwacji badań klinicznych – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.	111
Wykres 10. Scenariusze ekstrapolacji wyników zdrowotnych (FEV1%) poza horyzont obserwacji badań klinicznych – perspektywa społeczna.	112
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.	113
Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy wspólnej.	114
Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy społecznej.	114
Wykres 14. Zależność rocznego kosztu stosowania leków sierocych w Polsce od wielkości populacji docelowej.....	117
Wykres 15. Zależność inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) określonego dla leku sierociego od wielkości populacji docelowej.	117

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

12.1.1. INFORMACJE UZYSKANE Z REJESTRU PACJENTÓW PROWADZONEGO PRZEZ FUNDACJĘ MATIO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

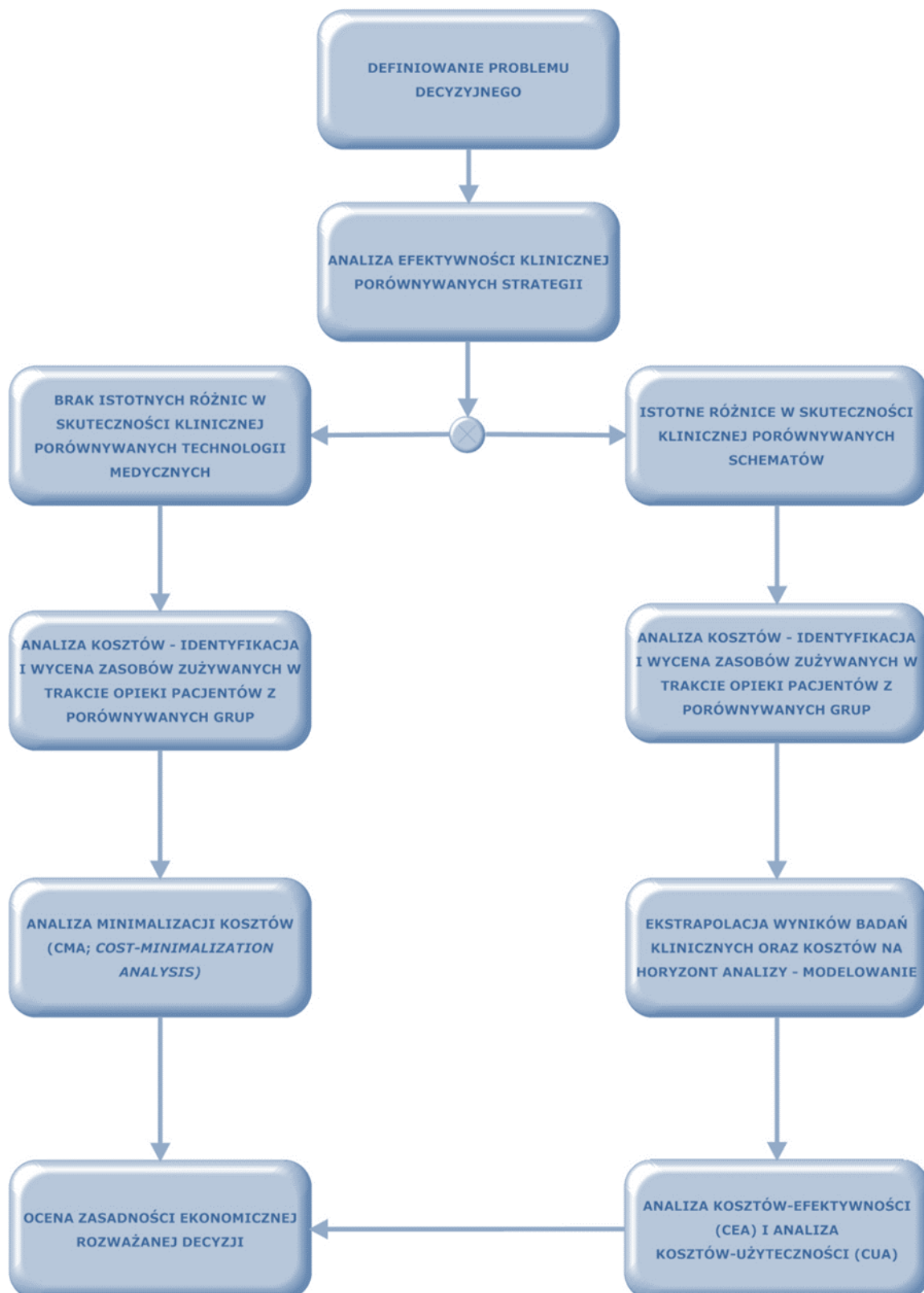
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

12.2.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniaj interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniaj interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN) [35].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 39 859 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E - \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

12.2.2. ANALIZA WARTOŚCI UZYSKANYCH INFORMACJI

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 119 577 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N - liczba etapów symulacji,

i - numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [15], [18], [19].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [15], [18], [19].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

12.2.3. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.