



---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Kalydeco® (iwakafort) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich**

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, listopad 2014

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY**

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	13
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	15
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	17
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	26
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	27
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	29
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	31
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	32
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	32
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY .....	33
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY .....	34
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY .....	34
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	35
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	37
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	37
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	38
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	38
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	39
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY .....	40
9. DYSKUSJA .....	41
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	43
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ .....	44
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW .....	44
13. BIBLIOGRAFIA .....	46
14. SPIS TABEL .....	55

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>CFTR</b>	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ; błonowy regulator przewodnictwa
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>FEV1</b>	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FEV1%</b>	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
<b>LCI</b>	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>płatnik publiczny</b>	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
<b>UCI</b>	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego realizacji proponowanego programu lekowego umożliwiającego stosowania wnioskowanej technologii.
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. [REDACTED]  
[REDACTED]
- III. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leków oraz wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego.  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- V. W ramach analizy podstawowej przy ocenie zużycia iwakaftoru wśród pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono stopień stosowania się pacjenta do zalecanego dawkowania leku oraz prawdopodobieństwo zdarzeń związanych ze stałą lub okresową redukcją wyjściowej dawki iwakaftoru. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- VI. Podsumowując, przeprowadzona analiza wpływu na budżet wskazała na dodatkowe koszty towarzyszące podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR w ramach programu lekowego.
- VII. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Kalydeco® przemawiają aspekty zdrowotne (wzrost jakości życia i oczekiwane przedłużenie życia [160]), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne (niezaspokojone dotychczas potrzeby chorych z analizowanej populacji).

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakafator) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją bramkującą genu CFTR.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  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® (iwakafator) 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. W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana FEV1% (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat), zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjentów (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat) i zmiana częstotliwości występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej; tylko u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat) bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia pacjenta z analizowanej populacji, a także na wysokość zużycia zasobów medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (koszt leczenia zaostrzeń) [160]. Z uwagi na niską liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz krótki horyzont czasowy analizy wpływu na budżet, w ramach opracowania uwzględniono wyłącznie konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii – uwzględniono wyłącznie redukcję kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń objawów choroby wśród pacjentów w wieku powyżej 11 lat [160],
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania iwakafatoru) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco® w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  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).

[REDACTED]

Przy ocenie kosztów, efektów zdrowotnych i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane z rejestrów polskich pacjentów z mukowiscydozą i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na tej podstawie rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku zostało oszacowane na poziomie 3 pacjentów na rok. Maksymalny zakres niepewności wielkości populacji docelowej został określony na poziomie od 2 do 6 pacjentów na rok.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżety płatnika publicznego i wyników zdrowotnych populacji, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [160].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z: budżetu przeznaczonego na refundację leków, budżetu przeznaczonego na refundację produktu Kalydeco® oraz całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnienie pełnego zużycia ocenianego leku spowodowało wzrost dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego ponoszonych w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego o 17% w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

Ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie generować problemów etycznych czy społecznych, a może stanowić odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby chorych z analizowanej populacji, dla których nie jest dostępna żadna alternatywna technologia lekowa.

## WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków oraz ze wzrostem całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego ponoszonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom z mukowiscydozą w Polsce.

Ustalono, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Kalydeco® stosowanego w leczeniu pacjentów mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacją bramkującą genu CFTR, przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.



## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją G551D lub inną mutacją brakującą genu CFTR.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kalydeco® (iwakaftor) stosowanego w skojarzeniu ze standardową opieką u chorych z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono obecność mutacji G551D lub innej mutacji brakującej genu CFTR (zgodnie ze statusem rejestracyjnym Europejskiej Agencji Leków w trakcie realizacji programu lekowego) i którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat, z mutacją G551D lub inną mutacją brakującą 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. W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana FEV1% (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat), zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku

pacjentów (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat) i zmiana częstotliwości występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej; tylko u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat) bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia pacjenta z analizowanej populacji, a także na wysokość zużycia zasobów medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (koszt leczenia zaostrzeń) [160]. Z uwagi na niską liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz krótki horyzont czasowy analizy wpływu na budżet, w ramach opracowania uwzględniono wyłącznie konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii – uwzględniono wyłącznie redukcję kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń objawów choroby wśród pacjentów w wieku powyżej 11 lat [160],

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania iwakafatoru) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżety płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [160] (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne. Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1]-[29], [34].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Firma Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kalydeco<sup>®</sup> w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Nie istnieją technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową (lek oryginalny w okresie trwania wyłączności rynkowej [83], [98]) lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [40] (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]).

Przy braku technologii opcjonalnej nie ma możliwości również oceny zasadności wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w ramach oceny wpływu drogi podawania na efekt zdrowotny, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30].

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie iwakafatoru zgodnie z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [127], opisem proponowanego programu lekowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.) oraz 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 iwakafatoru wynoszącą 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg);
- redukcję dawki do 150 mg dwa razy w tygodniu w przypadku konieczności stosowania iwakafatoru 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).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.2. Analizy ekonomicznej [160], przy braku informacji na temat charakterystyki polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu, oczekiwane zużycie iwakafatoru określone zostało na podstawie:

- współczynnika adherencji do zalecanego dawkowania określonego w ramach badań klinicznych (informacje potwierdzone w ramach badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [115]);
- określonego w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.3. Analizy ekonomicznej [160]) prawdopodobieństwa zdarzeń, że pacjent z analizowanej populacji będzie stale (niewydolność wątroby) lub okresowo (stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A) wymagał redukcji dziennej dawki iwakafatoru.

[REDACTED]

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

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny obejmuje objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Kalydeco<sup>®</sup> (iwakafator) stosowanego w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek Kalydeco<sup>®</sup> zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 1 Ustawy o refundacji [30]) [40].

W ramach Analizy ekonomicznej wykazano, że z perspektywy świadczeniobiorcy do istotnych kategorii kosztu zaliczyć można jedynie koszt dopłaty za leki stosowane w leczeniu objawowym. Ustalono, że udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w bezpośrednich medycznych kosztach całkowitych stosowania wnioskowanej technologii lekowej nie przekracza 1,5% [160].

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).

Nie przedstawiono wyników z perspektywy świadczeniobiorcy.

## 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy dzień realizacji proponowanego programu lekowego w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w

zakresie refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Kalydeco® stosowanego w analizowanym wskazaniu); punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień stycznia 2015 roku.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTM [30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTM i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich.

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- pierwszy dotyczy zakresu włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego i skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii, w tym skłonności do przeprowadzenia badań kwalifikujących pacjentów do proponowanego programu lekowego (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii w danym roku);
- drugi dotyczy długości trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach realizacji programu lekowego);
- trzeci aspekt, który został przedstawiony w ramach Analizy ekonomicznej [160], to przedłużenie życia pacjentów z analizowanej populacji, który docelowo może przełożyć się na wzrost jej liczebności w długim horyzoncie czasowym (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej pacjentów leczonych produktem Kalydeco® w długookresowej perspektywie).

[REDACTED]

Wnioskowana technologia stosowana jest przewlekłe, do końca życia pacjenta lub spełnienia kryteriów wyłączenia zdefiniowanych w ramach projektu programu lekowego (por. Tabela 2.).

Wyniki Analizy ekonomicznej [160] świadczą, że zastosowanie iwakafatoru może przedłużyć życie pacjenta z analizowanej populacji średnio o 11 lat (od 6 do 20 lat, w ramach skrajnych scenariuszy ekstrapolacji wyników badań klinicznych).

W analizie pominięto śmiertelność pacjentów w horyzoncie czasowym i potencjalne włączenie kolejnych pacjentów do populacji ze względu na brak możliwości przewidzenia momentu śmierci pacjentów z analizowanej populacji (brak informacji na temat charakterystyki pacjentów z Polski) i przewidzenie momentu rozpoznania nowego pacjenta spełniającego kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (ograniczenia związane z analizą zdarzeń rzadkich).

Niemniej jednak zwrócono uwagę, że dodatkowy efekt kliniczny iwakaftoru pod postacią przedłużenia życia i związanego z nim wzrostu zużycia zasobów medycznych manifestował się będzie dopiero po zakończeniu okresu oczekiwanego trwania życia pacjenta z analizowanej populacji w trakcie stosowania standardowej terapii bez iwakaftoru (por. rozdział 2.8.).

Niska liczba pacjentów z populacji docelowej sugeruje, że z wysokim prawdopodobieństwem będą sprawnie włączani do proponowanego programu lekowego.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji w ramach analizy uznano, że moment stabilizacji analizowanego rynku zostanie osiągnięty w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30], świadczące iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Kalydeco® stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu Kalydeco® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („scenariusz nowy” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku, przy uwzględnieniu stabilizacji ocenianego rynku już w 2015 roku.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych,

umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, tj. z pominięciem wydatków związanych z leczeniem pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (por. rozdział 2.5.1.).

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [40] do opcjonalnych technologii zakwalifikowano standardową opiekę pacjentów z analizowanej populacji bez dodatku iwakafatoru (schemat „placebo”).

Założono, że w chwili obecnej wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego nie mają możliwości stosowania iwakafatoru.

W ramach analizy założono, że w przypadku zaakceptowania proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy) wszyscy pacjenci z analizowanej populacji zostaną do niego włączeni już od 1. dnia jego realizacji.

Podsumowanie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Podsumowanie założeń dotyczących porównywanych scenariuszy.**

	<b>Scenariusz istniejący</b>	<b>Nowy scenariusz</b>
<b>Stosowanie wnioskowanej technologii (Kalydeco®)</b>	Nie uwzględniono	Uwzględniono, w ramach programu lekowego
<b>Sposób finansowania wnioskowanej technologii</b>	Nie dotyczy	Proponowany program lekowy
<b>Odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii</b>	0%	100%
<b>Schemat leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej niestosujących wnioskowanej technologii</b>	Tylko standardowa terapia	Nie dotyczy
<b>Uwzględnione kategorie kosztu</b>	Koszt opieki standardowej; Koszt leczenia zaostreżeń	Koszt opieki standardowej; Koszt leczenia zaostreżeń*; Koszt iwakafatoru
<b>Inne różnice pomiędzy scenariuszami</b>	Brak	Brak

\* w ramach analizy założono redukcję kosztu leczenia zaostreżeń wśród pacjentów w wieku > 11 lat stosujących iwakafator; por. rozdział 2.8.



W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w ww. prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami.

Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku ww. prognoz.

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

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  $\geq 6$  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 2. Zakres proponowanego programu lekowego.**

Proponowany program lekowy
<b>Kryteria kwalifikacji</b>
Potwierdzona diagnoza mukowiscydozy
Wiek $\geq 6$ 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
<b>Kryteria wyłączenia</b>
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 iwakator 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 iwakatoru (induktory CYP3A), niewłaściwej diety (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwego przyjmowania leku (brak przyjmowania leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze) i niewłaściwego dawkowanie leku (por. określenie czasu leczenia w programie)
<b>Określenie czasu leczenia w ramach programu</b>
Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści kliniczne ze stosowania iwakatoru 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 <b>LUB</b> 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 <b>LUB</b> 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)

Proponowany program lekowy
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: niezadawalające stosowanie się pacjenta do zaleceń, jednoczesnego przyjmowania substancji zakłócającej efekt terapeutyczny iwakaftoru (induktory CYP3A), niewłaściwej diety (gorzkie pomarańcze, grejpfruty), niewłaściwego przyjmowania 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 dobową 300 mg)
Iwakaftor należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcz.
W przypadku konieczności stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A (np.: ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), preparat należy podawać w dawce 150 mg dwa razy w tygodniu. W przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanymi 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), należy w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu pacjenta (kryteria Knudsena) [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 wskazaniami 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

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono dane wejściowe modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [160].

Tym samym założono, że charakterystyka populacji pacjentów włączonych do ww. modelu odzwierciedla charakterystykę polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów włączonych do modelu przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej [160].

## 2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3. Rozpowszechnienie mutacji G551D w polskiej populacji pacjentów z mukowiscydozą.

Badanie	Rozpowszechnienie wśród alleli n/N (%)	Rozpowszechnienie wśród pacjentów* n/N (%)
<b>Pierwotne źródła dotyczące rozpowszechnienia mutacji G551D wśród polskich pacjentów</b>		
Polski Rejestr Pacjentów, PTWM; 2003 – 2010 [92]	4/2758 (0,14%)	2 – 4 z 1379 (0,22%)
Badanie jednośrodkowe z Warszawy, 1994 [93]	1/314 (0,32%)	1 z 157 (0,64%)
Badanie jednośrodkowe z Poznania, 1994 [93]	1/190 (0,53%)	1 z 95 (1,05%)
Analiza danych laboratoryjnych, 1997 [94]	3/444 (0,68%)	2 – 3 z 222 (0,90%)
Ziętkiewicz i wsp., 2014; 1995–2011 [90]	5/1476 (0,34%)	3 – 5 z 738 (0,54%)
<b>Wtórne opracowania/ilościowa synteza badań pierwotnych</b>		
Bobadilla et al. [91]**	5/948 (0,53%)	4 – 5 z 474 (0,84%)
<b>Meta-analiza dostępnych danych</b>	0,29% 95% CI: 0,16% – 0,45% <sup>1</sup>	0,48% 95% CI: 0,25% – 0,78% <sup>2</sup>

\* odsetek pacjentów z mutacją G551D na co najmniej jednym allelu; \*\* agregacja wyników trzech badań [93], [94]; <sup>1</sup> *fixed effect model* (Cochrane Q test,  $p=0,2537$ ); użyto transformacji *arcsine square root*; <sup>2</sup> *fixed effect model* (Cochrane Q test,  $p=0,2190$ ); użyto transformacji stabilizującej wariancję *arcsine square root*.

W ramach meta-analizy 5 badań ustalono, że rozpowszechnienie pacjentów z mutacją G551D w warunkach polskich wynosi 0,48% (95% CI: 0,25% – 0,78%).



Rozpowszechnianie mutacji S549N, G178L, G551S, G1244E, S1251N, S1255P i G1349D wśród pacjentów z mukowiscydozą zdiagnozowanych przede wszystkim na podstawie wyników testu potowego (pacjenci bez badań genetycznych) dokonano przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych.

Ustalono, że średnio 1% (zakres: 0 – 2%) pacjentów bez badań genetycznych może posiadać jedną z ww. mutacji.

Przy uwzględnieniu określonej wcześniej liczby pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat i bez określonego genotypu choroby (166), odsetka spełnienia pozostałych kryteriów włączenia do proponowanego programu (78,33%) i wskazanego powyżej rozpowszechnienia, ustalono, że w Polsce może być od 1 do 2 pacjentów z mutacją S549N, G178L, G551S, G1244E, S1251N, S1255P lub G1349D.

<sup>1</sup> 1241 pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat i określonym typem mutacji genu CFTR; 166 pacjentów z mukowiscydozą, w wieku  $\geq 6$  lat i bez określonego genotypu choroby; 78,33% spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego

Uwzględniając wskazane wcześniej rozpowszechnianie mutacji G551D można określić, że wśród pacjentów z mukowiscydozą rozpoznaną na podstawie testu potowego (bez badań genetycznych) pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu może być średnio 2 ( $166 \times 78,33\% \times 0,48\% + 166 \times 78,33\% \times 1\%$ ).



Na podstawie przedstawionych powyżej informacji ustalono, że maksymalna wielkość populacji docelowej dla iwakafatoru w warunkach polskich wynosi 6 pacjentów (3+1+2). Wartość tą uwzględniono w ramach scenariusza maksymalnego niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje, że przy braku dostępnych informacji na temat charakterystyki pacjentów z mutacją G551D w Polsce, w ramach analizy założono, że wszyscy trzej pacjenci w wieku 6 lat i starsi spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (stan kliniczny umożliwiający połykanie tabletek, bez przeszczepu w wywiadzie, bez ropnia płuca stwierdzonego w badaniu RTG klatki piersiowej, bez dziedzicznej nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy lub zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy).

Tylko w ramach scenariusza minimalnego założono, że statystycznie 1 pacjent z 3 w wieku  $\geq 6$  lat nie będzie spełniał ww. kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego.



### 2.5.3. PODSUMOWANIE WIELKOŚCI ANALIZOWANEJ POPULACJI – SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY I SCENARIUSZ PRZYSZŁY

Podsumowanie wyników oceny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 Rozporządzenia [3]. W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

Populacja	Podstawa prawna	2015	2016	2017
A. Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana	§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a	■	■	■
B. Pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wyniki przedstawiono w ujęciu wskazanych pacjentów)	§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b	■	■	■
C. Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest aktualnie stosowana i będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda negatywną decyzję o objęciu refundacją produktu Kalydeco®	§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c	I	I	I
D. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu Kalydeco®	§ 6 ust. 1 pkt 2	■	■	■

## 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W celu uwzględnienia wszystkich aspektów zdrowotnych dotyczących pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych technologii.

Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych uwzględniających podawanie iwakatoru pacjentom z mutacją G551D i które zostały potwierdzone przez doniesienia z praktyki klinicznej oraz wyniki randomizowanego badania klinicznego uwzględniającego pozostałe mutacje bramkujące genu CFTR).

W ramach Analizy ekonomicznej wykazano, że następujące punkty końcowe badania klinicznego: zmiana FEV1% (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat), zmiana wystandaryzowanego współczynnika wagi do wieku pacjentów (u pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat) i zmiana częstotliwości występowania zaostrzeń objawów z układu oddechowego (tzw. zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej; tylko u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat) bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia pacjenta z analizowanej populacji, a także na wysokość zużycia zasobów medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (koszt leczenia zaostrzeń) [160].

Szczegóły dotyczące uzasadnienia wyboru ww. punktów końcowych oraz ich implikacji kosztowych przedstawiono w Analizie ekonomicznej [160].

Z uwagi na niską liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz krótki horyzont czasowy analizy wpływu na budżet, w ramach opracowania uwzględniono wyłącznie konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii – uwzględniono wyłącznie redukcję kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z redukcji częstotliwości występowania zaostrzeń objawów choroby wśród pacjentów w wieku powyżej 11 lat [160].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym, gdyż przy braku szczegółowej charakterystyki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego praktycznie niemożliwa jest estymacja okresu przeżycia i jakości życia pacjentów z Polski. [REDACTED]

---

## 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Dane kosztowe zebrano w okresie od maja do sierpnia 2014 roku (z datą odcięcia 26 sierpnia 2014 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem 2 ekspertów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1.3. Analizy ekonomicznej [160] oraz w arkuszu „*Experts survey*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

W ramach walidacji uwzględniono również opublikowane informacje na temat średniego rocznego kosztu leczenia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce przedstawionego w badaniu [99] oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 100 opiekunów dzieci z mukowiscydozą w Polsce [95], [96].

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].

Zgodnie z przyjętą perspektywą ekonomiczną (por. rozdział 2.2.) w opracowaniu uwzględniono koszty bezpośrednio medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie iwakafatoru 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.

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) [160].

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [160] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów stosowania porównywanych interwencji.

Tabela 5. Parametry kosztu z perspektywy płatnika publicznego wykorzystane w niniejszym opracowaniu [160].

<b>Roczny koszt standardowej opieki z wykluczeniem kosztu leczenia zaostreżeń</b>	45 553,80
<b>Koszt leczenia zaostreżeń, za zdarzenie</b>	2 695,72

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów w trakcie leczenia, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn rocznej liczby pacjentów oraz średniego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego kosztu) przez pacjenta pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Na podstawie danych wejściowych modelowania opisanego szczegółowo w ramach Analizy ekonomicznej [160] ustalono, że:

- roczny koszt standardowej opieki z wykluczeniem kosztu leczenia zaostrzeń z perspektywy płatnika publicznego wynosi 45 553,80 PLN (rozdział 3.7.2.3. Analizy ekonomicznej),
- koszt leczenia jednego zaostrzenia wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2 695,72 PLN (rozdział 3.7.2.3. Analizy ekonomicznej),
- wśród pacjentów w wieku 6 – 11 lat średnia liczba zaostrzeń na rok wynosi 0,198 (rozdział 3.5.2. Analizy ekonomicznej),
- wśród pacjentów w wieku powyżej 11 lat średnia liczba zaostrzeń na rok wynosi 1,342 (rozdział 3.5.2. Analizy ekonomicznej),
- zastosowanie iwakaftoru redukuje częstotliwość występowania zaostrzeń wśród pacjentów w wieku powyżej 11 lat do poziomu 45% wartości obserwowanej w grupie kontrolnej (rozdział 3.6.1. Analizy ekonomicznej).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy uwzględnieniu danych 252 pacjentów włączonych do badań klinicznych dla iwakaftoru [160]. 22,2% pacjentów włączonych do modelowania było w wieku 6 – 11 lat (por. arkusz „*Subject Characteristics*” modelu dołączonego do opracowania).

Wykorzystując przedstawione powyżej informacje określono roczny całkowity koszt opieki standardowej wśród pacjentów poddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji wykorzystując następujący algorytm:  $45\,553,80\text{ PLN} + 2\,695,72\text{ PLN} \times (22,2\% \times 0,198 \times IRR1 + (1 - 22,2\%) \times 1,342 \times IRR2)$ , gdzie IRR1 i IRR2 to względny współczynnik częstotliwości wystąpienia zaostrzeń (IRR1=IRR2=1 w grupie kontrolnej; IRR1=1 i IRR2=0,45 w grupie badanej).

Wyniki przeprowadzonych obliczeń oraz ich zestawienie z dostępnymi informacjami na temat rocznych kosztów opieki pacjentów z mukowiscydozą zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Średni, niezdykontowany roczny koszt standardowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji – na podstawie danych wejściowych modelowania [156] oraz opublikowanych informacji [95], [96], [99]. Wartości w PLN.**

<b>Dane wejściowe modelowania [156]</b>	46 938,59	48 486,14	-1 547,55
<b>Ameljańczyk, 2011 [95], [96]</b>	-	24 232 (zakres: 21 568 – 27 389)*	-
<b>Stelmach, 2004 [99]</b>	-	26 595,91**	-

\* przedstawiono wyniki badania ankietowego wśród opiekunów chorych w wieku poniżej 18 lat; uwzględniono tylko koszt farmakoterapii i koszt wyrobów medycznych;

\*\* uwzględniono tylko koszty farmakoterapii z pominięciem kosztów innych świadczeń medycznych.

Iloczyn wartości z pierwszego wiersza tabeli powyżej i liczby pacjentów leczonych w danym roku pozwolił określić sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w trakcie stosowania uwzględnionych schematów terapeutycznych.

Na uwagę zasługuje, że w praktyce redukcja kosztów opieki standardowej po zastosowaniu iwakatoru powinna być większa niż przedstawiono powyżej – aspekty przedstawione w Analizie ekonomicznej [160] świadczą, że redukcji może ulec również liczba innych świadczeń medycznych niż związanych z leczeniem zaostrzeń objawów płucnych.

Przy uwzględnieniu informacji przedstawionych w rozdziale 2.5. Analizy ekonomicznej [160] oraz wyników modelu ekonomicznego przedstawionych w arkuszu „*Outcomes*” (porównanie średnich współczynników hazardów obliczonych na podstawie median długości pozostałego życia pacjenta włączonego do modelu, zgodnie z [12], [13]), określono, że wypadkowy względny hazard wystąpienia zgonu po zastosowaniu iwakatoru pacjentom z analizowanej populacji wynosi około 0,58 (od 0,44 do 0,72 przy uwzględnieniu skrajnych założeń dotyczących ekstrapolacji dodatkowego efektu zdrowotnego wnioskowanej technologii).

Przy rocznym ryzyku zgonu pacjenta z analizowanej populacji na poziomie 4,37% (średnie ryzyko zgonu wśród pacjentów z analizowanej populacji określone na podstawie median długości pozostałego życia pacjenta włączonego do modelu przy założeniu modelu wykładniczego przeżycia, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [12], [13]; por. informacje w arkuszu „*Outcomes*” modelu decyzyjnego), przedstawione informacje (HR= 0,58; estymowane ryzyko zgonu w grupie iwakatoru 2,58%) mogą świadczyć o statystycznym przedłużeniu długości życia standardowego pacjenta średnio o 3,28 dni każdego roku (o 0,92% trwania życia standardowego pacjenta w roku; por. arkusz „*Outcomes*” modelu), przy założeniu równomiernego rozłożenia zgonów w danym roku.

Przedstawione informacje oznaczają, że realizacja proponowanego programu lekowego wśród pacjentów z analizowanej populacji [REDACTED] [REDACTED] poprzez zmniejszenie ryzyka zgonu wśród pacjentów stosujących iwakaftor może spowodować wzrost zużycia zasobów średnio o 2,76% rocznie. Określony wzrost zużycia zasobów medycznych ma praktycznie nieistotny wpływ na wydatki płatnika publicznego w krótkim horyzoncie czasowym analizy. Istotny wzrost zużycia zasobów medycznych obserwowany będzie dopiero po zakończeniu okresu oczekiwanej długości życia pacjenta z analizowanej populacji poddawanego standardowej terapii bez dodatku iwakaftoru, czyli zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego – po 15. roku realizacji proponowanego programu lekowego przy założeniu takiej samej charakterystyki pacjentów predysponowanych do stosowania iwakaftoru w warunkach polskich jak pacjentów włączonych do badań klinicznych [160].

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszego opracowania pominięto wpływ przedłużenia życia wynikającego z zastosowania iwakaftoru na wysokość zużycia świadczeń medycznych – założono, że rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku (3 pacjentów) będzie stałe w całym horyzoncie niniejszej analizy wpływu na budżet.

## 2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze: scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego, scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego, scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowo scenariusz zakładający pełne dawkowanie wnioskowanej technologii w warunkach polskich (300 mg/d przez 365,25 dni w statystycznym roku; por. rozdział 2.1.).

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Kalydeco® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawania iwakafatoru nie występuje.

Uwzględniając informacje przedstawione w Tabeli 20. Analizy ekonomicznej [160] oraz Tabela 6. niniejszego opracowania ustalono, że całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na standardowe leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym

Przedstawione wydatki określono przy uwzględnieniu wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [160]. Estymacja wydatków z budżetu płatnika publicznego dokonana przy uwzględnieniu opublikowanych informacji została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 7. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego.

<b>Ameljańczyk, 2011 [95], [96]</b>	-	71 568 PLN (od 47 712 do 143 136)
<b>Stelmach, 2004 [99]</b>	-	79 788 PLN (od 53 192 do 159 575)

Ustalono brak składowej aktualnych wydatków z budżetu przeznaczonej na refundację wnioskowanej technologii.



### 3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości populacji w latach 2015-2017 przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.**

<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	████████	████████	████████
	2016	████████	████████	████████
	2017	████████	████████	████████
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	████████	█	████████
	2016	████████	█	████████
	2017	████████	█	████████
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	████████	████████	████████
	2016	████████	████████	████████
	2017	████████	████████	████████

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych: wzrost wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację iwakaftoru oraz wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego.



Obserwowane różnice w całkowitych wydatkach z budżetu płatnika publicznego pomiędzy porównywanymi scenariuszami wynikają przede wszystkim ze kosztu iwakaftoru w scenariuszu nowym (przejęciem tańszego schematu „placebo” – schematu samej standardowej terapii).

### 3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji.

<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku rozpatrywania minimalnej wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii zaobserwowano redukcję dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego związanych z realizacją scenariusza nowego o 33% (w odniesieniu do wyników scenariusza najbardziej prawdopodobnego).

### 3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.

<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	■	■	■
	2016	■	■	■
	2017	■	■	■
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	■	■	■
	2016	■	■	■
	2017	■	■	■
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	■	■	■
	2016	■	■	■
	2017	■	■	■

■

■

■

■

■

■

■

W przypadku rozpatrywania maksymalnej wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii zaobserwowano wzrost dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego związanych z realizacją scenariusza nowego o 100% (w odniesieniu do wyników scenariusza najbardziej prawdopodobnego).

### 3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet zakładającej pełne dawkowanie wnioskowanej technologii (300 mg/d przez 365,25 dni w roku) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości.

Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
<b>Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pozostałe kategorie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (PLN)</b>	2015	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2017	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwzględnienie pełnego zużycia ocenianego leku spowodowało wzrost dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego ponoszonych w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego o 17% w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

### 3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z: budżetu przeznaczanego na refundację produktu Kalydeco® oraz całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.



Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że założenie pełnego dawkowania wnioskowanej technologii (100% adherencja; brak okresowej lub stałej redukcji dawki wyjściowej) spowoduje wzrost ww. wydatków o 17%.

Mając na uwadze fakt, iż obserwowane dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z wykorzystania iwakaftoru wśród pacjentów z analizowanej populacji (koszt leku głównym czynnikiem wpływającym na wysokość inkrementalnych zmian całkowitych wydatków), obserwowane różnice w całkowitych wydatkach na realizację scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

### 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Kalydeco®.

Najbardziej prawdopodobny	2015			
	2016			
	2017			
Minimalny	2015			
	2016			
	2017			
Maksymalny	2015			
	2016			
	2017			

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

## 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Kalydeco® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie iwakafotorem pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z mukowiscydozą.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Kalydeco® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego

preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Kalydeco® z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu (zmniejszone koszty utraconej produktywności w wyniku przedwczesnego zgonu; por. rozdział 2.8.). Dodatkowo stosowanie iwakaftoru, poprzez poprawę stanu zdrowia pacjenta z analizowanej populacji, może zwiększyć aktywność zawodową opiekunów chorych lub samych chorych. Brakuje jednakże bezpośrednich dowodów potwierdzających ww. wpływ iwakaftoru i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym zakresie.

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

Wyniki analizy ekonomicznej [160] świadczą, że zastosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów, którzy nie mają do niej dostępu w chwili obecnej może wiązać się z istotnym przedłużeniem życia. Tym samym rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów z analizowanej populacji, dla której nie istnieje alternatywa terapeutyczna.

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.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

W przypadku uwzględnienia rozważanego sposobu finansowania dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do innowacyjnej opcji terapeutycznej,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Kalydeco® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

## **8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY**

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [160]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [160] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do schematów postępowania uwzględnionych w ramach niniejszej analizy.

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów klinicznych oraz informacje uzyskane z prywatnych rejestrów pacjentów.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Do ograniczeń analizy zaliczono brak możliwości uchwycenia wszystkich konsekwencji kosztowych wynikających z zastosowania iwakafatoru – w opracowaniu uwzględniono wyłącznie redukcję liczby



zaostrzeń w grupie pacjentów powyżej 11 roku życia. Przy braku informacji pozwalających ilościowo uwzględnić ten aspekt, w opracowaniu pominięto redukcję kosztu opieki wynikającą z poprawy funkcji płuc po zastosowaniu iwakaftoru [160].

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE<sup>®</sup>, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej [160]).

Odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki analizy wpływu na budżet stosowania iwakaftoru w hipotetycznych warunkach ograniczonego planu finansowego i ograniczonej liczby beneficjentów [125].

W ramach analizy [125] ustalono, że średnio na 1 mln beneficjentów planu ubezpieczeniowego około 3 pacjentów predysponowanych jest do stosowania iwakaftoru (tylko pacjenci z G551D) – wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego danych dotyczących rozpowszechnienia mukowiscydozy i mutacji G551D niezależnie od populacji (w tym uwzględniono populację brytyjską, w której występowanie tej mutacji jest prawdopodobnie najczęstsze [52]).

Zastosowanie iwakaftoru wśród ww. pacjentów spowodowałoby wzrost składki ubezpieczeniowej każdego beneficjenta średnio o 0,05 USD na miesiąc.

Roczny koszt stosowania iwakaftoru (przy uwzględnieniu dostępnych informacji na temat stosowania się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania i potencjalnych redukcji wyjściowej dawki leku) został ustalony na poziomie około 200 tys. USD (około 600 tys. PLN) [125], czyli o około 37% mniej niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Częściowy wpływ na obserwowane różnice w koszcie rocznej terapii ma wysoce prawdopodobne pominięcie VAT w obliczeniach przedstawionych w [125].

Odnaleziona analiza [125] wskazuje na obecność dodatkowych nakładów finansowanych płatnika publicznego w wyniku finansowania iwakaftoru w analizowanym wskazaniu.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego zastosowania iwakaftoru wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego, informacje uzyskane z prywatnych rejestrów pacjentów lub na podstawie źródeł dostarczonych przez Zamawiającego.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [160] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Kalydeco® w leczeniu mukowiscydozy nie jest finansowany ze środków publicznych. Realizacja proponowanego programu lekowego zapewni ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek będzie stosowany (i finansowany ze środków publicznych).

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leków oraz wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego.

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

Tabela 13. Analiza SWOT.

<b>Decyzja</b>	Objęcie refundacją i realizacja proponowanego programu lekowego uwzględniającego podawania iwakafatoru pacjentom z mutacją bramkującą genu CFTR
<b>Mocne strony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji [41], [160];</li> <li>• wyniki modelowania, a także dostępne modele predykcyjne przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą świadczą, że wnioskowana technologia może przedłużać życie pacjenta z analizowanej populacji [160];</li> <li>• dostępne dowody naukowe potwierdzają wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia [41];</li> <li>• wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41];</li> <li>• spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego;</li> <li>• wnioskowana technologia z dużym prawdopodobieństwem jest tańsza od obecnie refundowanych leków sierocych stosowanych w leczeniu bezpośrednich skutków defektów genetycznych wśród pacjentów z chorobami rzadkimi [160],</li> <li>• wnioskowana technologia 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 [160],</li> <li>• 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 [160];</li> <li>• jedyny lek zarejestrowany w analizowanym wskazaniu [40];</li> <li>• jedyne postępowanie wycelowane w bezpośrednie skutki defektu genetycznego pacjentów z chorobą rzadką [40]</li> </ul>

<b>Słabe strony</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• wyższe od przyjętego progu inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej w odniesieniu do schematu „placebo” (sama standardowa terapia) [160];</li><li>• wymagane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego</li></ul>
<b>Szanse</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi;</li><li>• brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach;</li><li>• finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych;</li><li>• zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych;</li><li>• zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu;</li><li>• niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów z chorobą rzadką;</li><li>• utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;</li></ul>
<b>Zagrożenia</b>	nie zidentyfikowano

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kalydeco® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków oraz wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Kalydeco® stosowanego w leczeniu mukowiscydozy wśród pacjentów z mutacjami bramkującymi genu CFTR, przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

## 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundacje leków a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uznano, że istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej – analizę racjonalizacyjną przedstawiono w osobnym dokumencie.

## 12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ( $78,02\% \times 12/11$ ).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ( $79,39\% \times 12/11$ ). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 12 listopada 2014 roku ustalono, że do końca września 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 68,77%.

---

Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 92% ( $68,77\% \times 12/9$ ).

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Kalydeco® w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy.

Wydaje się wysoce prawdopodobne zdarzenie, że Wnioskodawca nie będzie uczestniczył w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację leków.

### 13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne 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/wytuczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_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-b 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, Bingefors 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/](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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, Ai 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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] Umlawska 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, Mendelsohn 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 Mólken 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](http://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] [chorobyzradkie.pl/?s=5&p=ch11](http://chorobyzradkie.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](http://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](http://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](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](http://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](http://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](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, Brodszky 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] Heltshel 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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2014 roku.

---

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1. Podsumowanie założeń dotyczących porównywanych scenariuszy.....	16
Tabela 2. Zakres proponowanego programu lekowego.....	18
Tabela 3. Rozpowszechnienie mutacji G551D w polskiej populacji pacjentów z mukowiscydozą.....	23
Tabela 4. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 Rozporządzenia [3]. W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).....	25
Tabela 5. Parametry kosztu z perspektywy płatnika publicznego wykorzystane w niniejszym opracowaniu [160].	28
Tabela 6. Średni, niezdyktowany roczny koszt standardowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji – na podstawie danych wejściowych modelowania [156] oraz opublikowanych informacji [95], [96], [99]. Wartości w PLN.....	30
Tabela 7. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego.....	32
Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.....	33
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji.....	34
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.....	35
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości.....	36
Tabela 12. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy) – liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Kalydeco®.....	38
Tabela 13. Analiza SWOT.....	42

Informacja o Centrum HTA

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA 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. Sp. k.** 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. Sp. k.** 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](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **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,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.