



IGNORANTIA NOCET

Orkambi[®] (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla: Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa



Warszawa, 06.08.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 6 sierpnia 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.36.2019.PK.2. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊗ Wnioski i dyskusja

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Kontakt do zleceniodawcy: [Redacted]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Uzasadnienie wykonania analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny	17
2. Analiza uzasadnienia ceny	17
2.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny	17
2.2. Istotność stanu klinicznego	18
2.3. Skuteczność kliniczna	20
2.4. Bezpieczeństwo	24
2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.....	25
2.6. Ocena innowacyjności leku	25
2.7. Propozycja ceny leku w Polsce	26
2.8. Ocena kosztu jednostkowej terapii	27
2.9. Propozycje porozumień cenowych	28
2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego. 28	
2.11. Koszty pośrednie.....	30
2.12. Ocena ryzyka projektu.....	35
2.13. Wnioski	35
3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne.....	36
4. Strategia analityczna.....	37

5. Perspektywa	37
6. Horyzont czasowy	38
7. Ocena wyników zdrowotnych.....	38
7.1. Skuteczność kliniczna	38
7.2. Profil bezpieczeństwa	41
8. Technika analityczna.....	43
9. Modelowanie.....	44
9.1. Struktura modelu.....	45
9.2. Prawdopodobieństwo zgonu w modelu	49
9.3. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	57
9.4. Modelowanie wartości wskaźników ppFEV1 i WFAZ.....	58
9.5. Liczba zaostrzeń objawów płucnych.....	63
9.6. Ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia zakażeń płucnych	65
9.7. Przeszczepienie płuc	66
9.8. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	68
9.9. Jakość życia w modelu.....	69
9.10. Horyzont czasowy w modelu	72
9.11. Dyskontowanie.....	73
10. Analiza kosztów.....	73
10.1. Koszt leków.....	75
10.1.1. Dawkowanie.....	75

10.1.2. Ceny leków	76
10.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym	78
10.3. Koszt opieki standardowej (BSC)	81
10.4. Koszt leczenia zaostrzeń.....	84
10.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	85
10.6. Koszt przeszczepienia płuc	86
10.7. Koszty pośrednie.....	87
10.8. Podsumowanie kosztów.....	89
11. Założenia i dane wejściowe	92
12. Wyniki analizy.....	93
12.1. Analiza kosztów-użyteczności wraz z analizą kosztów-efektywności.....	93
12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	96
13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	99
13.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy.....	99
13.2. Analiza progowa.....	125
14. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	136
14.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	139
14.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	139
15. Walidacja modelu	141
15.1. Walidacja wewnętrzna.....	141
15.2. Walidacja konwergencji.....	144

15.3. Walidacja zewnętrzna	146
16. Ograniczenia i założenia	147
17. Podsumowanie i wnioski końcowe	148
18. Dyskusja	149
19. Załączniki	157
19.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	157
19.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	157
19.1.2. Strategia wyszukiwania	158
19.1.3. Selekcja badań.....	158
19.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	161
19.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	161
19.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	164
19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	165
19.2.2. Strategia wyszukiwania	165
19.2.3. Selekcja badań.....	166
19.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	168
19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	168
19.3. Przegląd systematyczny literatury dla zależności przeżycia od poziomu ppFEV1	169

19.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	170
19.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	170
20. Spis tabel	173
21. Spis rysunków	178
22. Bibliografia.....	180

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> – zwłóknienie torbielowate, mukowiscydoza
CFRD	ang. <i>Cystic fibrosis-related diabetes</i> – cukrzyca współistniejąca z mukowiscydozą
CFQ-R	ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> – poprawiony Kwestionariusz Jakości Życia w Mukowiscydozie
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – mukowiscydozowy przez błonowy regulator przewodnictwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
IWA	iwakaftor

Skrót	Rozwinięcie
LUM	lumakaftor
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
ppFEV1	ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> – przewidywana nasiloną objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
WFAZ	ang. <i>weight for age z-score</i> – współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (Orkambi®) w leczeniu mukowiscydozy (zwłóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (gen kodujący białko błonowe CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy w wieku 2 lat i starsi z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Orkambi® jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

W analizie przyjęto, iż lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA) stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC). Obecnie w Polsce nie jest dostępne żadne leczenie przyczynowe u chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Chorzy w Polsce mają możliwość stosowania jedynie leczenia objawowego. Chorzy w czasie tego leczenia doznają narastających degradacji funkcji płuc, uwidaczniających się systematycznym kilkuprocentowym spadkiem wartości wskaźnika ppFEV₁ (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasilona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach) z roku na rok. Spadek ten prowadzi do zwiększającej się liczby zaostrzeń choroby, które mają znaczny wpływ na zwiększenie ryzyka zgonu, redukcji jakości życia chorych oraz zwiększonego prawdopodobieństwa kwalifikacji do procedury przeszczepienia płuc.

Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem ma na celu wydłużenie życia oraz znaczną poprawę jakości życia chorych, związaną z poprawą czynności płuc, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

UZASADNIENIE CENY

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (Orkambi®) w analizowanym wskazaniu można rozpatrywać w kategoriach leku sierocego, ponieważ jest przeznaczony dla wąskiej grupy

chorych [REDACTED] którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należałoby zaklasyfikować do grupy chorób ultra rzadkich.

W związku z tym w części pierwszej (głównej) opracowania przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Orkambi®, zakładając odpowiednie w tym przypadku podejście do podejmowania decyzji refundacyjnej, jakim jest podejście egalitarne.

W Polsce brak jest obecnie systemowych rozwiązań odnoszących się do chorób rzadkich, w tym do ich finansowania. Narasta jednak przekonanie, iż ocena ekonomiczna technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z wymogami prawnymi przedstawiono również ocenę opłacalności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż produkt Orkambi® należałoby traktować jako lek sierocy, można przyjąć, że koszt leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, kształtuje się na akceptowalnym poziomie.

METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Na podstawie informacji przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* stwierdzono, że nie istnieje obecnie alternatywna opcja terapeutyczna dla lumakaftoru stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiąca aktualną praktykę kliniczną, poza komparatorem, za który należy uznać **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**.

Do leków stosowanych w ramach BSC można zaliczyć:

- ⊗ antybiotyki (szeroka gama leków, stosowanych w zależności od wykrytego patogenu);
- ⊗ leki mukolityczne (głównie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór chlorku sodu);
- ⊗ leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki);
- ⊗ leki przeciwzapalne (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub kortykosteroidy);
- ⊗ leki przeciwgrzybicze;
- ⊗ leczenie żywieniowe;
- ⊗ enzymy trzustkowe (u chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki);
- ⊗ inne leki stosowane w ramach terapii powikłań i chorób współtowarzyszących w CF.

Do oceny opłacalności stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo: *Ratjen 2017* oraz *TRAFFIC/TRANSPORT* (wraz z ich przedłużeniem – badanie *PROGRESS*). W analizie uwzględniono także wyniki badania jednoramiennego *Milla 2017*.

Ze względu na odrębne źródła raportowania efektów klinicznych wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii w młodszej grupie wiekowej w opracowaniu pod kątem skuteczności rozpatrywano dwie grupy wiekowe: chorych rozpoczynającym leczenie w wieku 2-11 lat (wyniki dla grupy 6-11 lat raportowano w badaniach *Ratjen 2017* oraz *Milla 2017*, wyniki dla grupy 2-5 lat utożsamiono z tym dla grupy 6-11 lat) oraz chorych rozpoczynających leczenie w wieku 12+ lat (badania *TRAFFIC/TRANSPORT*).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (LY, QALY) zaadaptowano globalny model symulacyjny dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu dostosowano dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leku (technologii wnioskowanej), koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym (z uwzględnieniem diagnostyki i weryfikacji skuteczności leczenia), koszt opieki standardowej (BSC), koszty leczenia zaostrzeń, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt przeszczepienia płuc. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS. Modelowanie efektu zdrowotnego zostało oparte na pomiarze wskaźnika natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV1), który ze względu na występowanie w mukowiscydozie postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, powinien stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dotyczących skuteczności leków stosowanych w mukowiscydozie, zgodnie z Europejską Agencją Leków (EMA). Szeroko udokumentowane w literaturze jest występowanie korelacji pomiędzy tempem spadku FEV1 a przeżyciem, stąd FEV1 jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy społecznej w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie założono, że produkt leczniczy Orkambi® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej

W ramach analizy przeprowadzono analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością oraz wpływających na założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości.

WYNIKI ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla Orkambi® + BSC vs. BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania Orkambi® jako terapia dodana do BSC do terapii BSC mają:

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych podkreśla (w rekomendacjach dotyczących oceny stosowania leków sierocych), iż obecnie wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa.

Finansowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w ramach *programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu mukowiscydozy. Ponadto, finansowanie substancji wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z mukowiscydozą, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Uzasadnienie wykonania analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny

Wskazanie do stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem uznać należy za ultra-rzadkie. W związku z tym w głównej części dokumentu przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Orkambi®, zakładając podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierocznego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych”.

2. Analiza uzasadnienia ceny

2.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny

Analiza została przeprowadzona w celu oceny zasadności finansowania w Polsce lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM+IWA, nazwa handlowa Orkambi®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. W analizie brano pod uwagę chorych w wieku powyżej 2 lat.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Orkambi®* [17], LUM+IWA jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Wskazanie refundacyjne pokrywa się zatem ze wskazaniem zarejestrowanym. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, w *Analizie wpływu na budżet* [42] wyznaczono liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia LUM+IWA. [REDACTED]

[REDACTED] Według kryteriów Unii Europejskiej, w przypadku chorób, których częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji, mówić można o chorobach rzadkich [30]. Ponadto zauważyć należy, że jeżeli choroba dotyka nie więcej niż 750 osób w polskiej populacji, to jest to choroba ultra rzadka [50]. [REDACTED]

Ponieważ wskazanie do stosowania LUM+IWA należy do kategorii chorób ultra rzadkich, uzasadnionym wydaje się być podejmowanie decyzji refundacyjnych wobec tej technologii w podejściu egalitarnym. Stosowanie podejścia utylitarnego jest zasadne w przypadku leków stosowanych w chorobach powszechnych. Ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów efektywności lub kosztów użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich nie dostarczają w tym przypadku informacji pozwalających jednoznacznie podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej. Od technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich nie należy bowiem oczekiwać, że wartości współczynników kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności będą kształtować się poniżej granicy opłacalności powszechnie przyjmowanej i akceptowanej dla leków niemających takiego statusu [50].

2.2. Istotność stanu klinicznego

W *Analizie klinicznej* [27] jako komparator dla LUM+IWA stosowanego w terapii dodanej do BSC określono następującą technologię medyczną:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Odnosząc się do przeglądu systematycznego i odnalezionych badań, możliwe było porównanie LUM+IWA z placebo pod względem skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. W badaniach chorzy mogli stosować terapie wspomagające tak więc uznać należy, iż porównywane interwencje przyjmowane były w skojarzeniu ze standardową opieką.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [35].

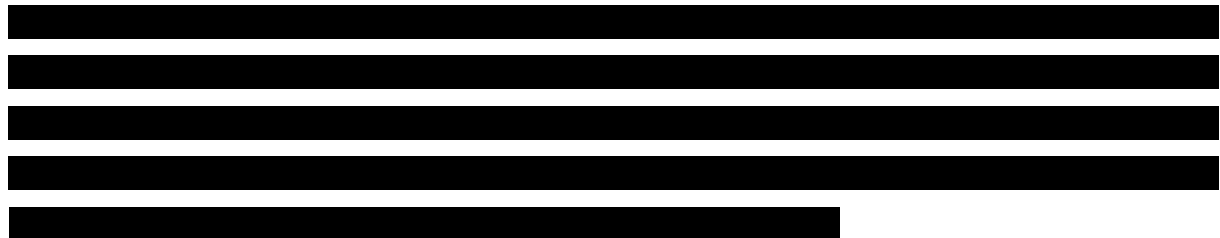
W 2001 r. Liou i wsp. opublikowali model pozwalający oszacować 5-letnie przeżycie chorych na CF, z uwzględnieniem czynników prognostycznych, opracowany na podstawie danych

pochodzących od prawie 11 600 chorych na mukowiscydozę ze Stanów Zjednoczonych [51]. W 2011 r. model ten zweryfikowano w oparciu o dane pochodzące od chorych leczonych we włoskich ośrodkach klinicznych zajmujących się leczeniem mukowiscydozy [15]. Ustalono, że do czynników prognostycznych zwiększających prawdopodobieństwo przeżycia należą:

- ⊗ wyższa FEV1 (ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, objętość powietrza wydychanego z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu);
- ⊗ większa masa ciała dostosowana do wieku (wskaźnik z-score);
- ⊗ wydolność trzustki;
- ⊗ infekcja *Staphylococcus aureus*.

Z kolei, czynniki zmniejszające prawdopodobieństwo przeżycia to:

- ⊗ wiek (starsi chorzy);
- ⊗ płeć (kobiety);
- ⊗ cukrzyca;
- ⊗ infekcja *Burkholderia cepacia*;
- ⊗ większa liczba zaostrzeń objawów płucnych.



Obecnie brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych potwierdzających wpływ stosowania wnioskowanej technologii na wydłużone przeżycie chorych. Niemniej istnieje znaczna liczba wiarygodnych opracowań naukowych, poza wspomnianym już Liou 2001, wskazujących na występowanie korelacji pomiędzy przeżyciem całkowitym a poziom wskaźnika ppFEV1 oraz liczbą zaostrzeń objawów płucnych. W ramach niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań, w których wykazano zależność przeżycia chorych od parametru ppFEV1. Wpływ ten opisano w dyskusji (rozdział 18.), a szczegóły przeglądu zamieszczono w rozdziale 19.3.

Należy podkreślić, iż wszystkie refundowane obecnie w Polsce w ramach terapii mukowiscydozy technologie lekowe stosowane są w ramach najlepszego leczenia

wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), mającego na celu jedynie łagodzenie objawów choroby. W związku z tym u chorych z mukowiscydozą istnieje wysoce niezaspokojone medyczne zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie.

Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. Jedną z opcji leczenia jest wykonanie przeszczepienia płuc, które może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dostęp do tej procedury jest znacznie ograniczony, najczęściej kwalifikują się do niego chorych w schyłkowym stadium choroby, z przewlekłą niewydolnością oddechową [75, 76]. Wciąż jednak jest to opcja niedostępna dla większości chorych, zgodnie ze statystykami Jednorodnych Grup Pacjentów w ramach świadczenia *Przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą* wykonano w 2017 roku 7 takich zabiegów [84].

Mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną. Postępujące zmiany destrukcyjne w płucach negatywnie wpływają na chorobowość i umieralność. U chorych na mukowiscydozę z czasem mogą wystąpić różnorodne powikłania, między innymi: cukrzyca, nawracające zapalenie trzustki, marskość wątroby, osteoporoza, krwioplucia, żylaki przełyku. Zaburzenia wieloukładowe mogą dodatkowo znacząco pogorszyć, i tak już niepomyślne, rokowanie w mukowiscydozie. Obecnie średnia wieku chorych w Polsce wynosi jedynie 22 lata. W krajach Europy Zachodniej, która oferuje wyższy standard opieki chorym na mukowiscydozę, prognozowany czas przeżycia chorych udało się wydłużyć do 36-40 lat.

2.3. Skuteczność kliniczna

Skuteczność LUM+IWA jako terapia dodana do BSC w porównaniu z BSC została oceniona na podstawie randomizowanych badań włączonych do *Analizy klinicznej* [27]: *Ratjen 2017* [71], *TRAFFIC/TRANSPORT* [106] wraz z jego przedłużeniem *PROGRESS* [48] w oparciu o analizę następujących punktów końcowych¹:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wyniki badań spirometrycznych (FEV1, LCI itp.);

¹ Dokładny opis punktów końcowych i sposobów ich pomiaru oraz opisy skali znajdują się w *Analizie klinicznej*. W badaniach tych brano pod uwagę populację zgodną z uwzględnianą w niniejszej analizie.

- ⊗ stężenie chlorków w pocie;
- ⊗ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊗ parametry oceny funkcjonowania trzustki;
- ⊗ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Jakość danych z badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* (publikacje *Wainwright 2015* i *Elborn 2016*), w tym jakość danych z metaanaliz tych badań oraz badania *Ratjen 2017* oceniono jako wysoką. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. Homogeniczność badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* określono jako wysoką. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych wymienionych badań.

Wagę punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. ocena jakości życia, wartość FEV1, LCI, stężenie chlorków w pocie, masa ciała, BMI i wzrost, zaostrzenia objawów płucnych i parametry oceny funkcjonowania trzustki oceniono jako krytyczną. Wymienione parametry stanowią bowiem istotne punkty końcowe w terapii chorych na CF.

We włączonych badaniach:

- ⊗ zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść LUM+IWA w odniesieniu do bezwzględnych zmian wartości LCI_{2,5}, LCI_{5,0}² oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1. Ponadto, bezwzględna zmiana wartości LCI_{2,5} oraz względna zmiana wartości ppFEV1 względem wartości początkowych były także znamienne statystycznie w grupie badanej (na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania) - badanie *Ratjen 2017* (populacja chorych w wieku 6-11 lat); ponadto obserwowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA w przypadku oceny względnej zmiany ppFEV1 dla populacji ogółem i większości podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na wartość ppFEV1 podczas wizyty przesiewowej lub na początku badania. Istotnie statystycznie różnice między

² ang. *lung clearance index* – indeks klirensu płuc; liczba wydychanych objętości oddechowych wymagana do wyeliminowania azotu z płuc do 2,5 lub 5% stężenia początkowego

grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w odniesieniu do bezwzględnej poprawy wartości ppFEV1 odnotowano dla większości analizowanych podgrup – badania TRAFFIC oraz TRANSPORT (populacja chorych w wieku 12+, różnice odnotowano zarówno w pojedynczych badaniach, jak i w przypadku metaanalizy);

- ⊕ stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie LUM+IWA w populacji ogółem – badania TRAFFIC oraz TRANSPORT (populacja chorych w wieku 12+ lat, różnice odnotowano w przypadku obu badań, jak i przeprowadzonej metaanalizie);
- ⊕ zaobserwowano znamienne statystycznie zmiany względem wartości początkowych (ocenione na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania) w odniesieniu do średniej zmiany stężenia chlorków w pocie w dniu 15. i 24. tyg. Ponadto, istotne statystycznie były także różnice między grupą badaną a kontrolną, wskazując na korzyść terapii LUM+IWA - badanie *Ratjen 2017* (populacja chorych w wieku 6-11 lat);
- ⊕ odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI względem wartości początkowych w czasie 24 tyg. badania w grupie chorych stosujących LUM+IWA oraz w grupie PLC. Zmiany te były także istotne klinicznie (MCID=0,3). W grupie badanej znamienne statystycznie była także zmiana współczynnika z-score dla stosunku BMI i wieku - badanie *Ratjen 2017* (populacja chorych w wieku 6-11 lat); ponadto w czasie 24 tygodni trwania badań TRAFFIC i TRANSPORT obserwowano stabilny wzrost BMI, dla którego różnice istotne statystycznie wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA wykazano w badaniu TRANSPORT oraz w metaanalizie obu badań (populacja chorych w wieku 12+ lat);
- ⊕ stwierdzono znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu $\geq 15 \mu\text{g/g}$, w podgrupie chorych ze stężeniem elastazy-1 w stolcu $< 15 \mu\text{g/g}$ na początku badania niż w grupie PLC – badanie *Ratjen 2017* (populacja chorych w wieku 6-11 lat);
- ⊕ obserwowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję zaostrzeń objawów płucnych definiowanych zgodnie z protokołem badań, wskazującą na korzyść grupy badanej w przypadku badań TRAFFIC, TRANSPORT oraz ich metaanalizy. Metaanaliza wykazała, iż wskaźnik częstości występowania zaostrzeń objawów płucnych był niższy

w grupie LUM+IWA niż w grupie PLC o 39%. Ponadto, w przypadku populacji ogółem, metaanaliza wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na przewagę LUM+IWA w odniesieniu do występowania zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji (zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 61% w porównaniu do placebo)

- ⊗ obserwowano znamiennej statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano w analizie dla 72 tyg. badania *PROGRESS* u chorych z obu podgrup (tj. PLC -> LUM+IWA vs. LUM+IWA -> LUM+IWA). Średni wynik dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R utrzymywał się powyżej wartości początkowej przed rozpoczęciem leczenia w obu grupach aż do tygodnia 96 badania *PROGRESS*;
- ⊗ w czasie 72 tyg. badania *PROGRESS* odnotowano wzrost wartości ppFEV1 względem wartości początkowych w obu analizowanych podgrupach. W przypadku podgrupy PLC → LUM+IWA zmiana ta była istotna statystycznie;
- ⊗ odnotowano znamiennej statystycznie i klinicznie (MCID=0,3), postępujący wzrost BMI względem wartości początkowych w badaniu *PROGRESS*;
- ⊗ częstość występowania zaostrzeń objawów płucnych obserwowana podczas długotrwałego leczenia była podobna w obu podgrupach w badaniu *PROGRESS* i podobna do częstości obserwowanej w grupie przyjmującej LUM+IWA w trakcie trwania badań *TRAFFIC* lub *TRANSPORT*. Podobnie, w przypadku zaostrzeń objawów płucnych wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii, wskaźnik występowania zaostrzeń utrzymywał się na niskim poziomie w trakcie badania *PROGRESS* w porównaniu ze wskaźnikami zaostrzeń u chorych stosujących PLC podczas badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

W *Analizie klinicznej* przedstawiono dodatkowo ocenę skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6.-11. r.ż. na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego - *Milla 2017* [58], oraz obserwacyjnych badań jednoramiennych – *Jennings 2017*, *Graeber 2018*, *Hubert 2017*. Ponadto przedstawiono ocenę skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego – publikacja *McNamara 2019*.

Podsumowując, wyniki skuteczności klinicznej wskazują, że terapia LUM+IWA związana jest z występowaniem istotnych korzyści terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do poprawy wartości ppFEV1 i zmniejszenia liczby zaostrzeń objawów płucnych. FEV1 stanowi złoty standard w ocenie skuteczności i bezpieczeństwie terapii stosowanych w leczeniu chorych na mukowiscydozę. Co więcej, badania w których oceniany jest ten właśnie parametr uznawane są przez EMA i FDA jako adekwatne na potrzeby rejestracyjne (a więc udowadniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii). Wykazano, że tempo spadku FEV1 koreluje z przeżyciem i jest najsilniejszym klinicznym wskaźnikiem śmiertelności, zatem technologia wnioskowana ma wpływ na przeżycie chorych na CF.

2.4. Bezpieczeństwo

Na podstawie Analizy klinicznej uznać należy, iż brak jest istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) między grupami w badaniu *Ratjen 2017*.

W badaniach TRAFFIC i TRANSPORT ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie PLC. Istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii LUM+IWA odnotowano w przypadku występowania infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, kaszlu (wyniki dla poszczególnych badań oraz dla metaanalizy), niedrożności nosa (wynik dla badania *TRAFFIC* i metaanalizy), wzrostu produkcji płwociny (wynik dla badania *TRANSPORT*), bólu brzucha (wynik dla badania *TRAFFIC*) oraz stężenia bilirubiny wynoszącego $>1,5$ do ≤ 2 x GGN (wynik dla metaanalizy). Z kolei, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych (wyniki dla metaanalizy), duszności (wynik dla badania *TRANSPORT*) oraz nudności (wynik dla badania *TRANSPORT*).

W czasie 96 tygodni badania *PROGRESS* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 50,6% chorych z podgrupy PLC → LUM+IWA oraz 42,1% chorych z podgrupy LUM+IWA → LUM+IWA. Najczęściej występowały infekcyjne zaostrzenia objawów płucnych (łącznie w obu podgrupach u ok. 33% chorych), krwioplucie oraz zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (oba zdarzenia wystąpiły u ok. 3% chorych łącznie w obu podgrupach).

W *Analizie klinicznej* przedstawiono dodatkowo ocenę bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem względem placebo u chorych w wieku 6.-11. r.ż. na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego - *Milla 2017*, oraz obserwacyjnych badań jednoramiennych – *Jennings 2017*, *Hubert 2017*. Dodatkowo przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u chorych w wieku 2-5 lat na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego – publikacja *McNamara 2019*.

2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem

Populację docelową stanowią chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 2 roku życia z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.



Wielkość populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Liczba chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w 2 r.ż. i starszych

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



Szczegółowe oszacowania populacji docelowej dla leku Orkambi® zostały przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [42].

2.6. Ocena innowacyjności leku

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [28] innowacyjność leku polega przede wszystkim na sposobie jego działania. Lek Orkambi® zawiera dwie substancje czynne, lumakaftor oraz iwakaftor, które działają wspólnie w celu poprawy działania nieprawidłowego białka CFTR. Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która

działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane [17].

LUM+IWA jest pierwszym lekiem z udowodnioną skutecznością leczenia chorych na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Lek spełnia zaspokojone potrzeby chorych, którzy do tej pory mogli korzystać jedynie z terapii łagodzących objawy choroby. Dla pewnej grupy chorych, spełniających określone rygorystyczne kryteria, jedyną formą skutecznego leczenia jest wykonanie przeszczepienia płuc. Dostępność LUM+IWA jest ważnym krokiem w podejściu do opieki na chorych na CF, lek stanowi zasadniczą opcję terapeutyczną u ok. 50% chorych na mukowiscydozę, charakteryzujących się występowaniem homozygotycznej mutacji F508del, która jest najczęściej pojawiającą się formą aberracji genu CFTR.

Lek dedykowany jest chorym w młodszym wieku (od 2 roku życia), czyli grupie chorych, u których może dochodzi do nieodwracalnych uszkodzeń płuc powodowanych CF przy braku wykazywania objawów choroby w postaci problemów z oddychaniem. Choroba postępuje w sposób nieunikniony i w przebiegu prowadzi do coraz częstszych infekcji, stanów zapalnych i zaburzeń funkcji oddechowych. Zatem wprowadzenie skutecznej interwencji doprowadzi do zahamowania zmian strukturalnych płuc i tym samym wpłynie na przeżycie chorych, a jest to niezwykle istotne w przypadku chorych we wczesnym dzieciństwie. Terapia przyczynowa z zastosowaniem produktu Orkambi® długoterminowo modyfikuje chorobę. Wykazano, że progresja choroby jest spowalniana o 42 procent (patrz rozdział 9.4.). Dlatego wczesne rozpoczęcie leczenia pozwoli uzyskać długoterminowo większą korzyść.

Wpływ zmian funkcji płuc na przeżycie opisano szerzej w dyskusji (rozdział 18.).

2.7. Propozycja ceny leku w Polsce

Koszt leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem wyznaczono na podstawie ceny zbytu netto za opakowania leku Orkambi® zawierające odpowiednio 112 tabletek 100 + 125 mg LUM+IWA, 112 tabletek 200 + 125 mg LUM+IWA, 56 saszetek 100 + 125 mg LUM+IWA oraz 56 saszetek 150 + 188 mg LUM+IWA. Ceny otrzymano od Zamawiającego [24].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ceny

uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Cena leku Orkambi® (PLN)

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

2.8. Ocena kosztu jednostkowej terapii

Do wyznaczenia kosztu jednostkowego stosowania LUM+IWA konieczne było określenie schematu dawkowania. W analizie uwzględniono, że dobową dawkę wynosi 200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 2 do 5 roku życia z masą ciała poniżej 14 kg, 300 mg lumakaftoru + 376 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 2 do 5 roku życia z masą ciała powyżej 14 kg, 400 mg lumakaftoru + 500 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat oraz 800 mg lumakaftoru + 500 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (całkowita dobową dawkę określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego [17]). Wartości te przekładają się na codzienne zastosowanie 2 saszetek zawierających 100 mg (150 mg) LUM i 125 mg (188 mg) IWA 4 tabletek zawierających 100 mg LUM i 125 mg IWA oraz 4 tabletek zawierających 200 mg LUM i 125 mg IWA odpowiednio u pacjentów w wieku 2-5 z masą ciała poniżej 14 kg (powyżej 14 kg) 6-11 oraz 12+ lat.

2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

- ⊗ Stratę produkcji spowodowaną trwałą niezdolnością do pracy;
- ⊗ Stratę produkcji spowodowaną zgonem;
- ⊗ Koszty opieki nieformalnej;
- ⊗ Koszty pracy wykonywanej nieodpłatnie (produkcja niewchodząca w skład PKB [83]).

Najczęściej stosowaną w praktyce metodą szacowania kosztów pośrednich jest metoda kapitału ludzkiego. Za wykorzystaniem tej metody przemawiają jej ugruntowanie w teorii ekonomii oraz stosunkowa łatwość zastosowania w praktyce.

Spośród różnych wymienianych w literaturze podejść do kalkulacji kosztów utraconej produktywności wybrano miernik PKB (ceny bieżące) w przeliczeniu na jednego pracującego, uznając go za najlepsze odzwierciedlenie średniego wkładu jednej osoby pracującej w Produkt Narodowy.

Analizę przeprowadzono na podstawie danych z 2017 r (są to najbardziej aktualne dostępne dane). W przypadku braku danych z roku 2017 przyjęto wartości z lat poprzednich.

W modelowaniu ekonomicznym zazwyczaj przyjmuje się założenie o malejącej krańcowej produktywności pracy. Zjawisko to sprawia, że zastosowanie PKB na pracującego jako miary jednostkowej wydajności pracy może prowadzić do zawyżenia uzyskiwanych wyników przy szacowaniu kosztów pośrednich chorób. Dlatego też niezbędne jest wprowadzenie korekty (najczęściej stosuje się współczynnik korygujący na poziomie 0,65, co odpowiada relacji krańcowej do średniej wydajności pracy przyjmowanej przez Komisję Europejską) [83].

ABSENTEIZM

Na podstawie Portalu Statystycznego ZUS o absencji chorobowej pracowników z tytułu choroby własnej w 2017 r. określono, iż na jednostkę chorobową E84 (zgodnie z klasyfikacją ICD-10) – zwłóknienie wielotorbielowate (*cystic fibrosis*) przypadają wówczas 263 zaświadczenia lekarskie o łącznym czasie trwania 4 464 dni [91]. Łącznie – w przeliczeniu na lata pracy – oznacza to w sumie 17,9 lat roboczych (przy roku liczącym 250 dni roboczych). W 2017 r. PKB w Polsce wyniósł 1 988 730 mln PLN, co – wobec liczby pracujących wg BAEL na poziomie 15 710,8 tys. osób – oznacza PKB na 1 pracującego w wysokości 126 584 PLN rocznie. Iloczyn tej wartości przez liczbę utraconych lat pracy daje 2 260 277 PLN i taki koszt pośredni można byłoby przypisać absenteizmowi dla mukowiscydozy, gdyby praca była jedynym czynnikiem produkcji.


Po zastosowaniu współczynnika korygującego na poziomie 0,65, otrzymujemy ostateczny koszt pośredni absenteizmu w wysokości 1 469 180 PLN.














Należy podkreślić, iż większość chorych na CF (ok. 60%) to osoby poniżej 15 roku życia [87], a więc nie będący w wieku produkcyjnym, co znacznie obniża wpływ utraty produktywności chorych na całą gospodarkę. Ponadto oszacowane wartości nie dotyczą chorych samozatrudnionych bądź ubezpieczonych w Kasie Rolniczego Ubezpieczenia Zdrowotnego (KRUS).

PREZENTEIZM

Z uwagi na brak danych dotyczących liczby dni roboczych spędzonych przez chorych w pracy związanych ze zmniejszoną produktywnością niemożliwe jest określenie realnego kosztu pośredniego związanego z prezenteizmem. Należy zaznaczyć, iż mukowiscydoza charakteryzuje się pojawianiem się zaostrzeń objawów płucnych, a więc długotrwałych momentów pogorszenia stanu ogólnego chorych. Przypuszczać można, iż w okresach zaostrzeń chorzy są całkowicie niezdolni do podjęcia pracy zawodowej, a więc wpływ prezenteizmu uznać należy za znikomy.

OPIEKA NIEFORMALNA

Oszacowanie kosztów opieki nieformalnej powinno przebiegać analogicznie do oszacowania kosztów absenteizmu, przy czym podstawą szacunków powinny być w tym przypadku zaświadczenia lekarskie z tytułu opieki nad dzieckiem lub innym członkiem rodziny dla wybranej jednostki chorobowej [83]. Takie dane nie są dostępne. 



Po zastosowaniu współczynnika korygującego na poziomie 0,65, otrzymano ostateczny koszt pośredni związany z opieką nieformalną na poziomie 2 084 599 PLN.

Szacunki związane z opieką nieformalną mogą być niedoszacowania z uwagi na konieczność absencji w pracy jednego z opiekunów m.in. podczas wizyt kontrolnych dziecka w ośrodku leczenia mukowiscydozy. Nie wliczono także konieczności opieki rodzica bądź opiekuna nad chorymi w wieku nastoletnim (15-18 lat), w przypadku których najprawdopodobniej również wymagana jest stała kontrola rodzica/opiekuna w przypadku wystąpienia fazy związanych z zaostrzeniem objawów płucnych.

TRWAŁA LUB OKRESOWA NIEZDOLNOŚĆ DO PRACY

Z uwagi na brak danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych o liczbie rencistów i nowo przyznanych rent w rozbiciu na poszczególne jednostki chorobowe odstępiono od szacowania kosztów trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu mukowiscydozy.

ZGONY

Przedwczesna śmierć chorego związana z chorobą powoduje ograniczenie potencjału produkcyjnego danego społeczeństwa, które również należy rozpatrywać w kategoriach kosztowych. Kosztem jest PKB nie wytwarzane przez chorego, który przedwcześnie zmarł z powodu choroby (metodyka ta zakłada, że chory pracowałby średnio tak samo długo jak osoby zdrowe z populacji generalnej, wytwarzając przeciętny PKB na osobę).

PKB na zatrudnionego w Polsce wynosi 126 584 PLN. Aby oszacować PKB rocznie wytwarzane przez jednego chorego (lub inaczej utraconą produktywność w wyniku przedwczesnej śmierci) należy ustalić średni wskaźnik zatrudnienia chorych na mukowiscydozę, który jest bezpośrednio związany ze strukturą wiekową chorych na CF. Strukturę wiekową chorych na CF przyjęto na podstawie publikacji *Stężowska-Kubiak 2011* [87]. Przyjęto, wskaźnik zatrudnienia chorych w danych przedziałach wiekowych na podstawie wskaźnika zatrudnienia z populacji generalnej dla odpowiednich przedziałów wiekowych według danych GUS za rok 2017 [89] (ważony wskaźnik = $\sum_{i=k}^n (\text{Liczba chorych w wieku}_K \times \text{Wskaźnik zatrudnienia w wieku}_K) /$

$\sum_{i=k}^n$ liczba chorych w wieku_K. Roczna utrata produktywności na osobę odpowiada iloczynowi ważonego wskaźnika zatrudnienia chorych (17,6%) oraz PKB na zatrudnionego w Polsce (126 584 PLN).

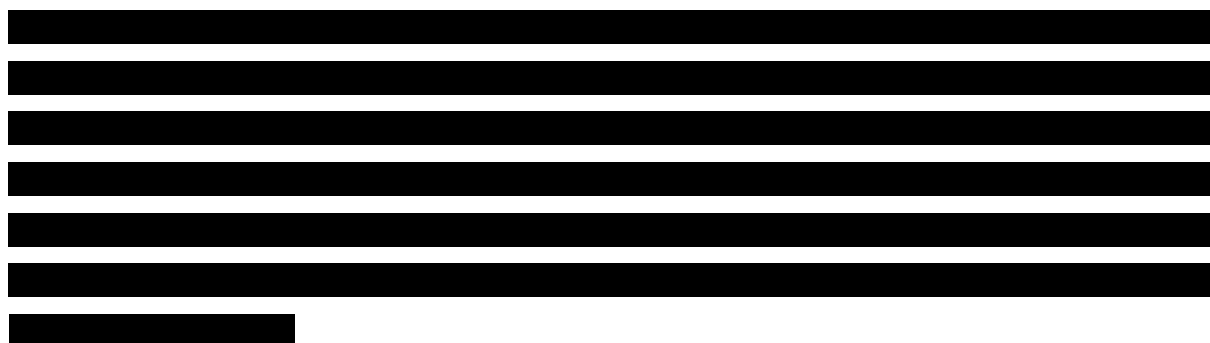
Wyniki oszacowania dla utraconej produktywności chorych w wyniku śmierci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Roczna utrata produktywności w wyniku przedwczesnego zgonu

Wiek (lata)	Udział	Wskaźnik zatrudnienia (GUS)*	Roczna utrata produktywności na osobę (PLN)
0-5	21,0%	0,0%	0,00
6-10	19,0%	0,0%	0,00
11-15	20,4%	0,0%	0,00
16-20	16,5%	28,4%	35 949,75
21-25	10,8%	28,4%	35 949,75
26-30	7,3%	80,3%	101 646,65
31-35	3,1%	80,3%	101 646,65
36-40	1,3%	80,3%	101 646,65
>40	0,8%	63,3%**	80 064,14
Średnia	n/d	17,6%	22 241,71

*przyjęto jednokrotny wskaźnik zatrudnienia w grupie chorych na CF jak w populacji generalnej

**przyjęto średnią z odsetka dla grupy wiekowej 15-54 i 55-64 lat



Po zastosowaniu współczynnika korygującego na poziomie 0,65, otrzymano ostateczny koszt pośredni związany z przedwczesnym zgonem na poziomie 433 713 PLN.

Należy podkreślić, iż oszacowany koszt nie bierze pod uwagę przyszłej wartości utraconej produktywności wśród dzieci i młodzieży, którzy obecnie nie przyczyniają się do wzrostu wartości produkcji w gospodarce. Przedwczesny zgon osoby znajdującej się w wieku przedprodukcyjnym objawia się znacznymi wielkościami utraconej produktywności w czasie

odleglejszym niż perspektywa jednego roku. W powyższej kalkulacji założono, iż wszystkie obserwowane zgony z danym roku odnoszą się do populacji zatrudnionej, generującej wzrost PKB.

EFEKT ŁĄCZNY

Biorąc pod uwagę wszystkie rozpatrywane kategorie kosztów pośrednich, łączne koszty pośrednie mukowiscydozy w Polsce w 2017 r. wyniosły co najmniej 3 987 492 PLN.

2.12. Ocena ryzyka projektu

Podstawowe ograniczenie projektu wynika z faktu, że dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności stosowania LUM+IWA dotyczą punktów końcowych właściwych dla konstrukcji badań randomizowanych (FEV1), nie oceniających bezpośrednio przeżycia chorych. Niemniej ocena FEV1 stanowi istotny klinicznie punkt końcowy w terapii chorych na CF. Zgodnie z wytycznymi EMA, ze względu na występowanie w CF postępujących, obturacyjnych zmian w układzie oddechowym, w badaniach dotyczących skuteczności leków stosowanych w CF, pierwszorzędowy punkt końcowy powinna stanowić ocena FEV1 [29]. Zagwarantowanie mocy statystycznej w badaniu klinicznym do wnioskowania odnośnie przeżycia chorych (przyjęcie przeżycia jako punktu pierwszorzędowego) byłoby rozwiązaniem skrajnie nieetycznym i wymagałoby wieloletniego podawania chorym placebo. Rozwiązanie takie byłoby tym bardziej niedopuszczalne, z uwagi na udowodnione i szeroko opisane w literaturze powiązanie FEV1 z przeżyciem (rozdział 19.3.). W ten sposób dopuszczono by do sytuacji, w której po wykazaniu w badaniu przewagi leku w zakresie FEV1 chorzy w ramieniu kontrolnym badania nadal musieliby przyjmować placebo.

Dodatkowe ryzyko opiera się na braku regulacji prawnych funkcjonujących odrębnie w polskim prawodawstwie dotyczących oceny wniosków refundacyjnych dla leków sierocych i leków stosowanych we wskazaniach ultra rzadkich. Ciągłe dominuje brak zrozumienia, iż w przypadku chorób rzadkich i leków sierocych typową sytuacją jest fakt niemożliwości przedstawienia wyników analiz mieszczących się w progu opłacalności zdefiniowanych w *Ustawie o refundacji* [99]. Wciąż jednym z głównych powodów braku zgody na refundację leków sierocych jest niespełnienie powyższego warunku opłacalności kosztowej.

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Ze względu na zindywidualizowany charakter leczenia mukowiscydozy, jak również na brak

odpowiedniej opcji terapeutycznej w Polsce, trudno jest ocenić wielkość błędu. Z tej przyczyny w niniejszej analizie przedstawiono szeroki zakres oszacowania populacji (w tym wariant maksymalny) i uwzględniono najlepsze dostępne źródła danych.

2.13. Wnioski

Celem analizy była ocena zasadności finansowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Produkt Orkambi® w analizowanym wskazaniu można rozważać w kategoriach leku sierociego. Jest bowiem przeznaczona dla wąskiej grupy chorych, którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. [REDACTED]

Stosowanie LUM+IWA przynosi korzyści zdrowotne chorym z mukowiscydozą. Lek pozytywnie wpływa na funkcję płuc, masę ciała chorych oraz wydłuża okres wolny od zaostrzeń choroby.

[REDACTED]

3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (Orkambi®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

-
- ⊗ chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 2 lat z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Interwencja:

- ⊗ produkt leczniczy Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor, LUM+IWA) jako terapia dodana do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

Komparator:

- ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR [27].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [27, 28].

4. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu globalnym, w którym uwzględniono wyniki porównania dla LUM+IWA w skojarzeniu z BSC względem BSC stosowanego w Polsce w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [27] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model symulacyjny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

5. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*³, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [101])
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [73].

W niniejszym opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, w celu rozpatrzenia korzyści osiągniętych przez sektor finansów publicznych wynikających z obniżenia kosztów pośrednich na skutek zastosowania ocenianej technologii medycznej.

6. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [3, 73].

Leczenie chorych na mukowiscydozę ma charakter długotrwały i chorzy przyjmują leki zwykle do momentu zgonu. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

7. Ocena wyników zdrowotnych

7.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim lumakaftoru skojarzonego z iwakaftorem względem placebo skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla populacji zróżnicowanych ze względu na wiek chorych. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie badań dla populacji chorych:

- ⊗ w wieku 6.-11. r.ż. na podstawie badania randomizowanego *Rajten 2017* (wraz z publikacją *EMA 2017*)
- ⊗ w wieku ≥12. r.ż. na podstawie badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT* (wyniki przedstawiono w publikacji *Wainwright 2015*, *EMA 2015*, *ChPL Orkambi®* oraz *Elborn 2016*) oraz badania *PROGRESS* (na podstawie publikacji *Konstan 2017*) stanowiącego fazę przedłużoną badań *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Z uwagi na brak danych z prób randomizowanych dla grupy wiekowej 2.-5. r.ż. przyjęto założenie, że porównywalny efekt osiągany w grupie 6-11 lat przełoży się na najmłodszą grupę wiekową objętą wskazaniem refundacyjnym.

Przedstawione badania określają skuteczność względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ wartość FEV1;
- ⊗ BMI;
- ⊗ zaostrzenia objawów płucnych.

W badaniach dla populacji w wieku 6.-11. r.ż. w ramach oceny skuteczności określono także wartości LCI, stężenie chlorków w pocie oraz parametry oceny funkcjonowania trzustki. W badaniu *PROGRESS* dotyczącym długoterminowej oceny skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem grupa pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali placebo rozpoczęła przyjmowanie leku, podczas gdy grupa przyjmująca LUM+IWA dalej kontynuowała terapię. W badaniu wykonano także dodatkową analizę, której celem było określenia wpływu przyjmowanego leku na czynność płuc oraz stan odżywienia u chorych z badania *PROGRESS* (grupy przyjmującej dalej LUM+IWA) w porównaniu z kohortą kontrolną z homozygotyczną mutacją F508del wyodrębnioną z amerykańskiego rejestru chorych na CF w Stanach

Zjednoczonych. Do niniejszej analizy włączono tylko wyniki badań dla porównania względem grupy kontrolnej.

Szczegółowy opis przedstawionych powyżej badań zawarty został w *Analizie Klinicznej* [27].

Z licznej grupy pomiarów punktów końcowych w niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej względem placebo wykorzystano punkty końcowe:

- ⊕ bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 (wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV1 wyrażonej jako procent wartości należnej ppFEV1);
- ⊕ roczny wskaźnik spadku czynności płuc ppFEV1;
- ⊕ zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku (WFAZ).

Rozpatrywane punkty końcowe były punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

Wartościom zmian punktów końcowych w punktach obserwacji przyporządkowano czas trwania efektu terapeutycznego (24 tygodnie lub 104 tygodnie). W przypadku braku długotrwałych wyników dokonano odpowiednich założeń.

Poniższe tabele przedstawiają wartości parametrów dla punktów końcowych wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tabela 6.
Punkty końcowe dla ramienia technologii wnioskowanej

Badanie (publikacja)	Czas dla którego przypisany jest efekt terapeutyczny*	Kategoria wiekowa (czas rozpoczęcia terapii LUM+IWA)	MD – LUM+IWA vs. PLC (95% CI)	IS
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]				
<i>Ratjen 2017</i>	0-24 tyg.	6. – 11. r.ż.	2,4 (0,4; 4,4)	TAK p<0,0182
Metaanaliza badań <i>TRAFFIC</i> i <i>TRANSPORT</i> (<i>Wainwright 2015</i>)	0-24 tyg.	≥12. r.ż.	2,8 (1,8; 3,8)	TAK p<0,001
Roczny wskaźnik redukcji spadku czynności płuc ppFEV1 [zmiana procentowa]				
<i>Założenie**</i>	>24 tyg.	6. – 11. r.ż.	50,0	n/d
			50,0	
			50,0	
<i>Konstan 2017</i>	>24 tyg.	≥12. r.ż.	42,0	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Czas dla którego przypisany jest efekt terapeutyczny*	Kategoria wiekowa (czas rozpoczęcia terapii LUM+IWA)	MD – LUM+IWA vs. PLC (95% CI)	IS
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]				
<i>Konstan 2017</i>	0-104 tyg.	6. – 11. r.ż.	0,033*** (0,006; 0,061)	TAK p<0,001
		≥12. r.ż.		

*Czas do 24 tygodni włącznie związany jest z wynikami bezpośrednich badań skuteczności porównującej technologię wnioskowaną z PLC. Efekt długotrwałej terapii (powyżej 24 tygodni z uwzględnieniem wieku w jakim rozpoczęto terapię) oparty jest na przedłużonych badaniach skuteczności lub założeniach.

**Założenie o 50% mniejszej progresji funkcji płuc u chorych stosujących LUM+IWA w skojarzeniu z BSC względem BSC zostało przedstawione przez autorów modelu globalnego i przyjęte w analizie. Szczegóły dotyczące wartości tego parametru znajdują się w rozdziale 9.4.

***Podana zmiana 0,033 jest roczną zmianą wskaźnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku; dla okresu 104 tygodniu (dwóch lat), zmiana ta wyniesie 0,066.

Dla ramienia placebo poczyniono założenia lub przyjęto wartości zmian na podstawie publikacji, w których analizowano czynniki ryzyka obniżenia wskaźnika FEV 1. Na podstawie długotrwałych badań obserwacyjnych modelowano zmiany w wartości FEV1 u dzieci i młodzieży (*Konstan 2012* [47]) oraz u dorosłych chorujących na mukowiscydozę (*Konstan 2007* [46]). Punkty końcowe dla ramienia PLC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7.
Punkty końcowe dla ramienia komparatora - PLC

Źródło danych	Czas dla którego przypisany jest efekt terapeutyczny	Kategoria wiekowa	MD (95% CI)	IS
Roczny wskaźnik spadku czynności płuc ppFEV1 [punkty procentowe]				
<i>Konstan 2007</i>	52 tyg.	6. – 8. r.ż.	-1,12	n/d
		9. – 12. r.ż.	-2,39	
		13. – 17. r.ż.	-2,34	
<i>Konstan 2012</i>	52 tyg.	18. – 24. r.ż.	-1,92	n/d
		≥25. r.ż.	-1,45	
Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]				
<i>PROGRESS (Konstan 2017)*</i>	0-104 tyg.	≥6. r.ż.	-0,030 (-0,045;-0,015)	TAK p<0,001
<i>Założenie</i>	>104 tyg.	≥6. r.ż.	0	n/d

*Podana zmiana -0,030 jest roczną zmianą wskaźnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku, dla okresu 104 tygodniu (dwóch lat), zmiana ta wyniesie -0,060.

7.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [27] została opisana dla chorych w tych samych przedziałach wiekowych, które określono w analizie skuteczności. W badaniach do oceny bezpieczeństwa dla obu grup wiekowych dla bezpośredniego porównania lumakaftoru skojarzonego z iwakaftorem względem placebo wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem oraz zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem w badaniach *Rajten 2017* (oraz *EMA 2017*);
- ⊗ dodatkowo zdarzenia niepożądane możliwe związane z badanym lekiem w badaniach *TRAFFIC* i *TRANSPORT*.

Dla populacji chorych w wieku 6.–11. r.ż. wykazano istotne statystycznie różnice związane ze stosowaniem LUM+IWA względem placebo z przewagą w grupie stosującej terapię LUM+IWA w przypadku dwóch zdarzeń niepożądanych – mokrego kaszlu oraz wzrostu produkcji płwociny. Nie obserwowano więcej znamienych statystycznie różnic w występowaniu żadnych z punktów końcowych uwzględnionych w badaniach dla tej grupy wiekowej.

W badaniu *TRANSPORT* w grupie chorych w wieku ≥ 12 . r.ż. odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść grupy kontrolnej w występowaniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania leku. W badaniu *TRAFFIC* zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ich występowaniu, podobnych różnic nie odnotowano także w metaanalizie obu badań (*Wainwright 2015* [106]). Wykazano jednak istotne statystycznie różnice w występowaniu innych zdarzeń niepożądanych między grupą kontrolną a grupą badaną. Częściej w grupie badanej występowały zakażenia górnych dróg oddechowych (jednak tylko w wynikach dla metaanalizy obu badań), duszności oraz nudności (oba zdarzenia w badaniu *TRANSPORT*). Na korzyść terapii LUM+IWA odnotowano za to występowanie infekcyjnych zaostrzeń objawów płucnych, kaszlu (dla obu badań oraz metaanalizy), niedrożności nosa (w badaniu *TRAFFIC* oraz metaanalizie obu badań), wzrostu produkcji płwociny (w badaniu *TRANSPORT*), a także bólu brzucha (wynik dla badania *TRAFFIC*) i stężenia bilirubiny (w metaanalizie badań).

Dodatkowo wykonano analizę szeregu badań dotyczących bezpieczeństwa chorych (także długoterminowych – powyżej 96 tyg.), jednak były to badania jednoramienne, których jakość uznano za niską.

Zestawienie profili bezpieczeństwa przedstawione w *Analizie klinicznej* pokazuje, że nie występują istotnie statystyczne różnice w występowaniu ciężkich działań lub ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi stosującymi terapię LUM+IWA a nieprzyjmującymi leku. Odnotowano tylko kilka zdarzeń niepożądanych, których częstość różniła się istotnie statystycznie, przy czym część z nich wykazała korzyść dla terapii wnioskowanej, a część dla ramienia placebo. Można więc przyjąć, że lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem ma porównywalny profil bezpieczeństwa co placebo. Jednak ze względu na wysoką częstość występowania części zdarzeń niepożądanych w niniejszej analizie, zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące najczęściej w badaniu *TRAFFIC* i *TRANSPORT* (opis wyboru zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka ich wystąpienia został zawarty w rozdziale 9.8).

W analizie założono, iż profil bezpieczeństwa w grupie wiekowej 2.-5. r.ż. będzie tożsamy z tym, zaobserwowanym w populacji w wieku od 6 do 11 roku życia.

8. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁴ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [73, 99].

⁴ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano:

- ⊗ analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG);
- ⊗ oraz analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [99]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [100]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* [62] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

9. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania LUM+IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano globalny model symulacyjny dostarczony przez Zamawiającego. Początkowa charakterystyka chorych w modelu została określona na podstawie kohorty chorych włączonych do badań *TRAFFIC/TRANSPORT* (populacja w wieku 12+) oraz *Rajten 2017* i *Milla 2017* (populacja w wieku 6-11). Zbiór danych zawiera zatem profile chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku powyżej 6 lat, a więc spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia LUM+IWA w ramach projektowanego programu lekowego. Na profil chorego składa się wiek, płeć, a także początkowe wartości wskaźników ppFEV1 i WFAZ (współczynnik z-score dla stosunku wieku do masy ciała

[Redacted content]

Tabela 8.
Charakterystyka początkowa populacji wejściowej

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

Zaletą podejścia symulacyjnego jest uchwycenie uzależnionych od początkowego wieku i czasu trwania choroby efektów klinicznych, które mają wpływ na przeżycie chorego.

9.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

⁵ [Redacted]

W ramach *Analizie klinicznej* udowodniono istotne statystycznie różnice w bezwzględnej zmianie wartości ppFEV1 i bezwzględnej zmianie wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała do wieku, a także redukcję zaostrzeń objawów płucnych na korzyść LUM+IWA w skojarzeniu z BSC. Wszystkie wymienione punkty końcowe wpływają na przeżycie chorych. Każdy chory, dla którego realizowana jest symulacja przechodzi przez założone w modelu zdarzenia. Możliwość wystąpienia określonych zdarzeń zadana jest w pewnych interwałach czasowych, zwanych cyklami. W każdym cyklu aktualizowane są takie zmienne jak wiek chorego, wartość wskaźnika ppFEV1, WFAZ, prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych, prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyko dyskontynuacji leczenia, które stanowią zindywidualizowane czynniki prognostyczne przeżycia. Ryzyko zgonu zmienia się pod wpływem zmian ww. charakterystyk w trakcie przechodzenia przez odpowiednie zdarzenia w modelu. Zbiór oraz wartości współczynników predykcji zgonu zostały określone na podstawie publikacji *Liou 2001* [51].

Autorzy publikacji *Liou 2001* zebrali dane dla ok. 90% wszystkich chorych na mukowiscydozę w Stanach Zjednoczonych w latach 1986 – 1997. Na podstawie jednowymiarowego logistycznego modelu regresji wyodrębniono te czynniki prognozujące przeżycie, które okazały się istotne z klinicznego punktu widzenia. Autorzy publikacji wykonali model regresji Coxa z wykorzystaniem wyodrębnionych czynników, a policzone w ten sposób współczynniki predykcji zgonu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Współczynniki predykcji zgonu zgodnie z publikacją *Liou 2001*

Czynnik predykcyjny	Wartość współczynnika	Błąd standardowy
Wiek (w latach)	0,011	0,0049
Płeć (M=0, K=1)	0,15	0,074
ppFEV1	-0,042	0,0025
Współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku (WFAZ)	-0,28	0,041
Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (0=NIE, 1=TAK)	-0,14	0,23
Obecność cukrzycy (0=NIE, 1=TAK)	0,44	0,098
Zakażenie <i>Staphylococcus aureus</i>	-0,25	0,09
Zakażenie <i>Burkholderia cepacia</i>	1,41	0,19
Liczba zaostrzeń objawów płucnych (od 0 do 5)	0,35	0,024

Czynnik predykcyjny	Wartość współczynnika	Błąd standardowy
Liczba zaostrzeń objawów płucnych x zakażenie <i>Burkholderia cepacia</i> (interakcja zmiennych)	-0,28	0,06

Dla każdego z wymienionych w tabeli powyżej czynników prognozujących zgon chorego niezbędne jest określenie ich wartości początkowej, z jaką chory zostanie uwzględniony w modelu. Wiek, płeć oraz wartości ppFEV1 i WFAZ określone są na podstawie charakterystyki chorych włączonych do badań klinicznych dla leku Orkambi®.

[Redacted content]

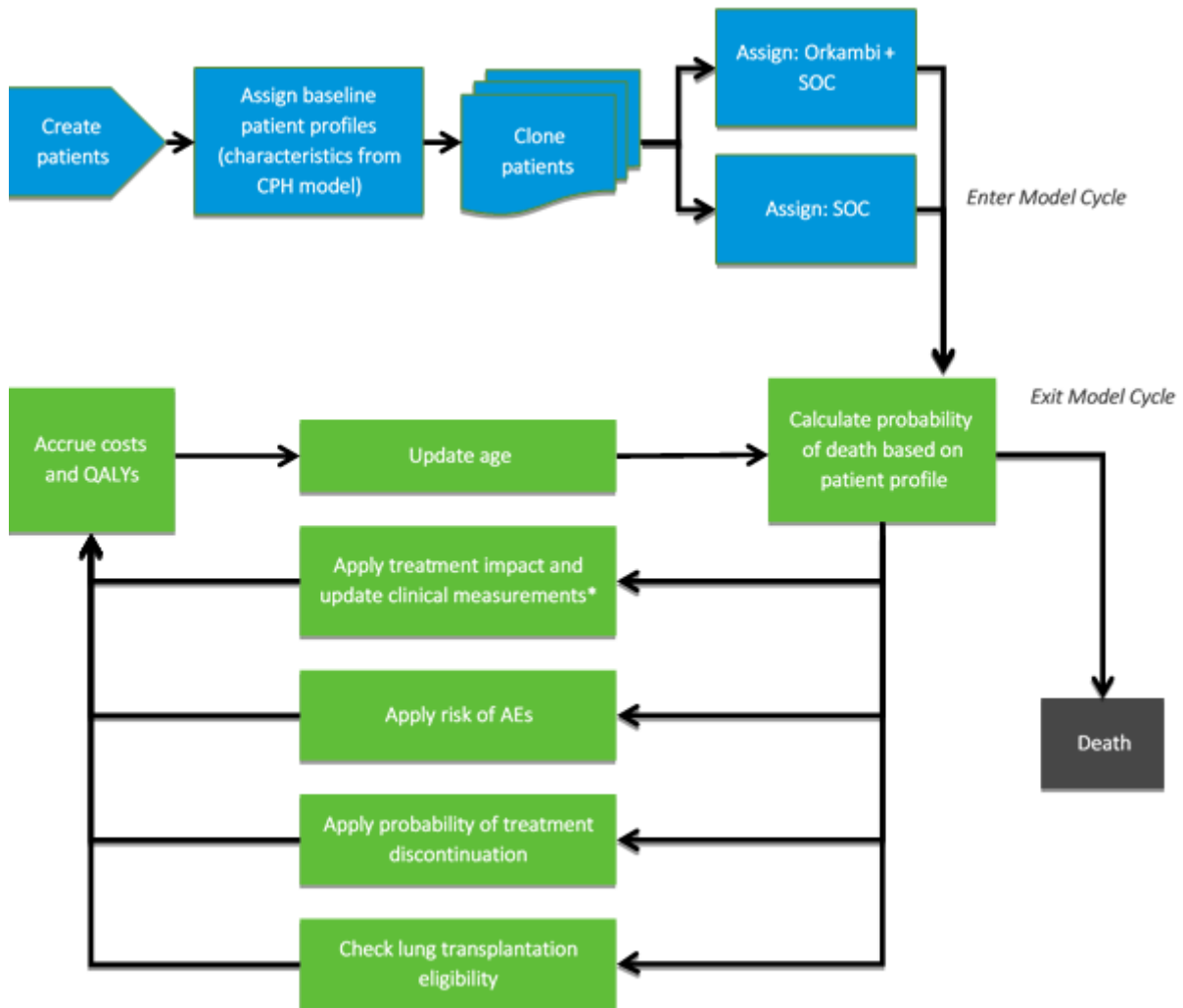
Tabela 10.
Ryzyko wystąpienia powikłań u chorych z CF w zależności od wieku

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

W analizie przyjęto, iż jeśli w pewnym cyklu nastąpi któreś ze zdarzeń związanych z rozwojem cukrzycy lub zakażeniami płucnymi to powikłanie to będzie występować do końca życia chorego. Ponadto założono, iż ryzyko powikłań w grupie wiekowej 2-5 lat nie występuje.

Strukturę modelu globalnego zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



SOC – ang. *standard of care*, najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

CPH – ang. *Cox proportional hazards*, model proporcjonalnego hazardu Coxa

W modelu przyjęto zmienną długość cyklu. Przez okres pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia długość cyklu wynosi 4 tygodnie, natomiast w okresie powyżej 2 lat długość cyklu wynosi 1 rok. Krótsza długość cyklu w początkowym okresie leczenia została przyjęta w celu uchwycenia wyników krótkookresowych badań klinicznych, na podstawie których został uwzględniony efekt terapeutyczny. Dla większości uwzględnionych punktów końcowych efekt był mierzony w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. W celu ograniczenia czasu w jakim model generuje wyniki opłacalności kosztowej przyjęto dłuższą (roczną) długość cyklu po początkowej fazie, w której uchwycony jest efekt terapeutyczny.

Jak wcześniej wspomniano model generujący wyniki dla pojedynczych chorych jest modelem opartym na zdarzeniach. Zdarzenia jakie mogą pojawić się w trakcie leczenia to między innymi rozwój zakażeń płucnych, rozwój cukrzycy, wystąpienie zaostrzeń objawów płucnych, dyskontynuacja leczenia, kwalifikacja do przeszczepienia płuc, wystąpienie działań niepożądanych lub zgon.

[Redacted text block]

9.2. Prawdopodobieństwo zgonu w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

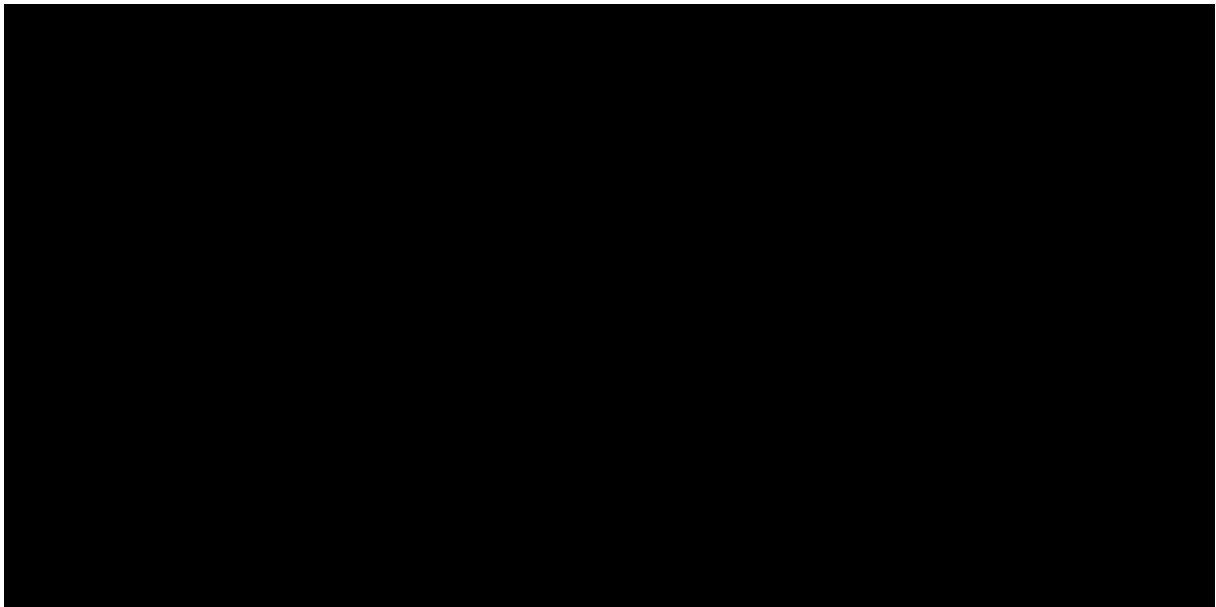
⊕

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 2.

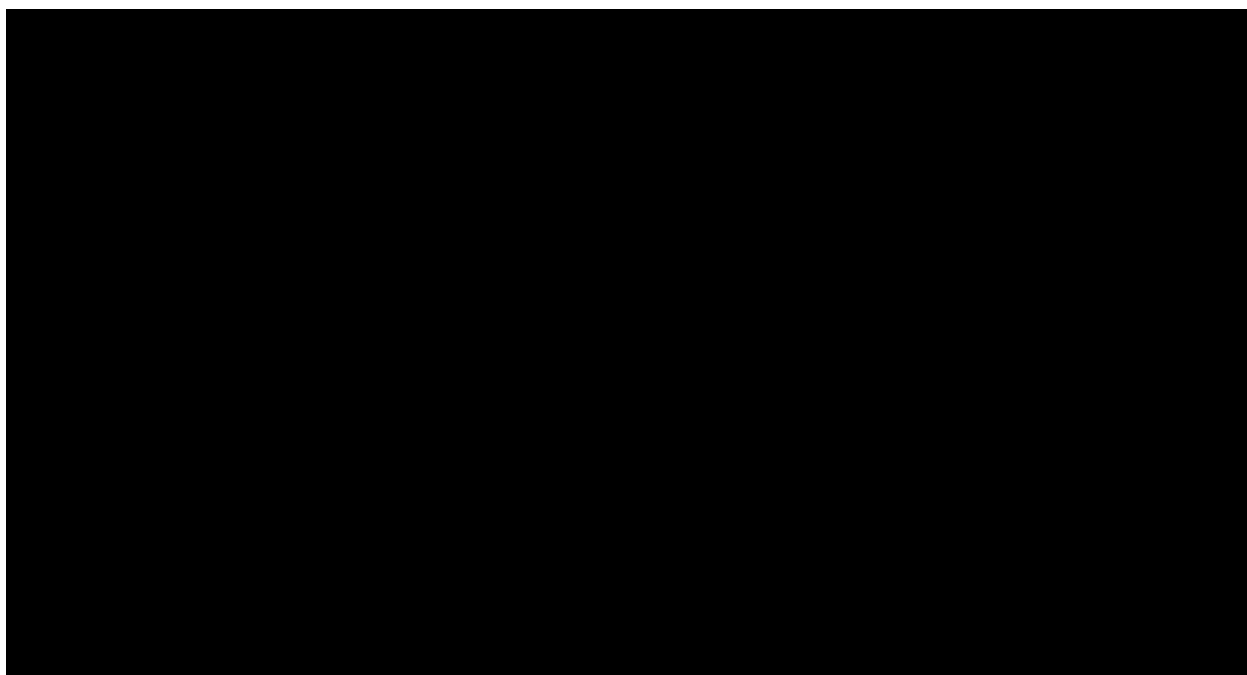
[Redacted]



[Redacted]



Rysunek 3.

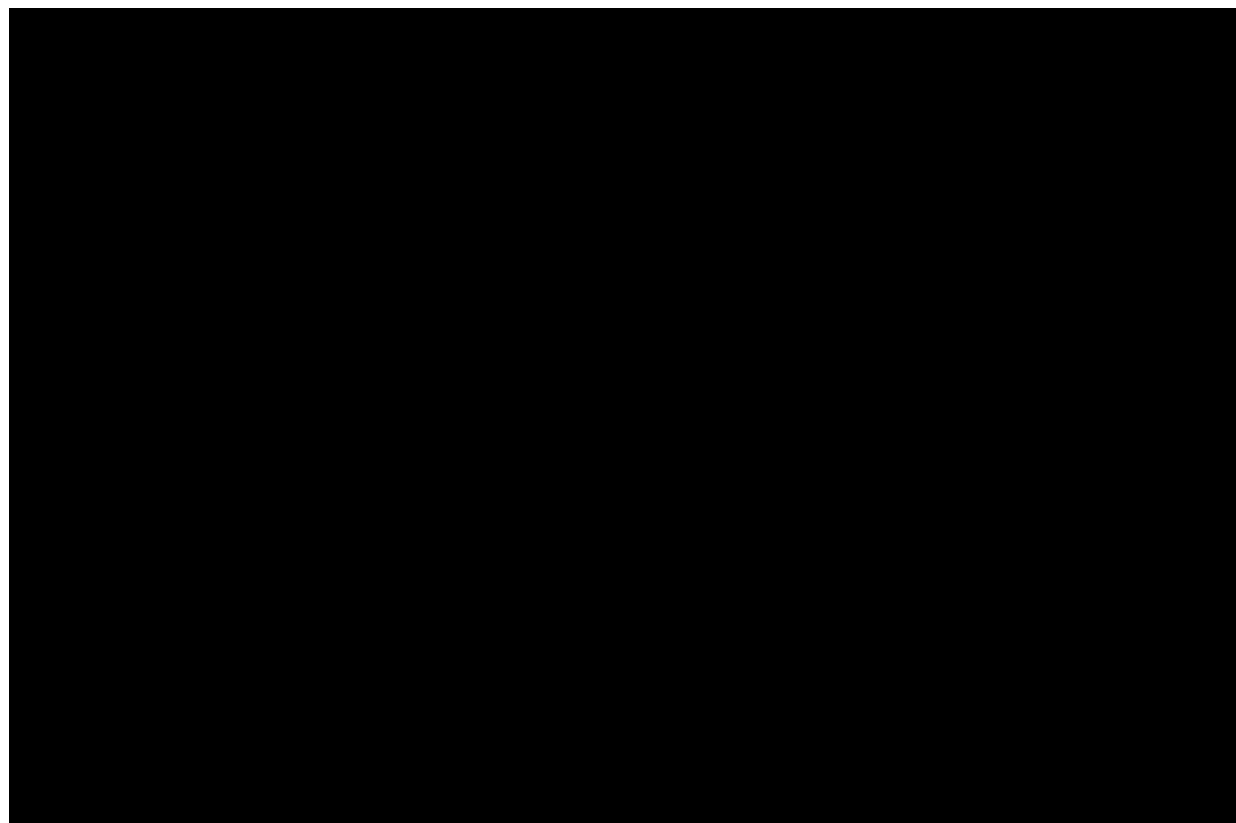


W poniższej tabeli zebrano statystyki dopasowania funkcji parametrycznych wraz z oszacowaną medianą przeżycia. Im mniejsze wartości AIC i BIC tym lepiej dopasowane funkcje.

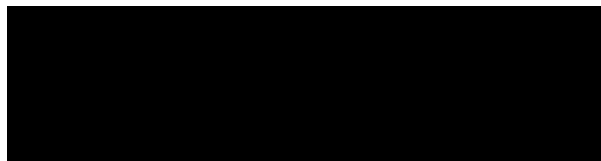
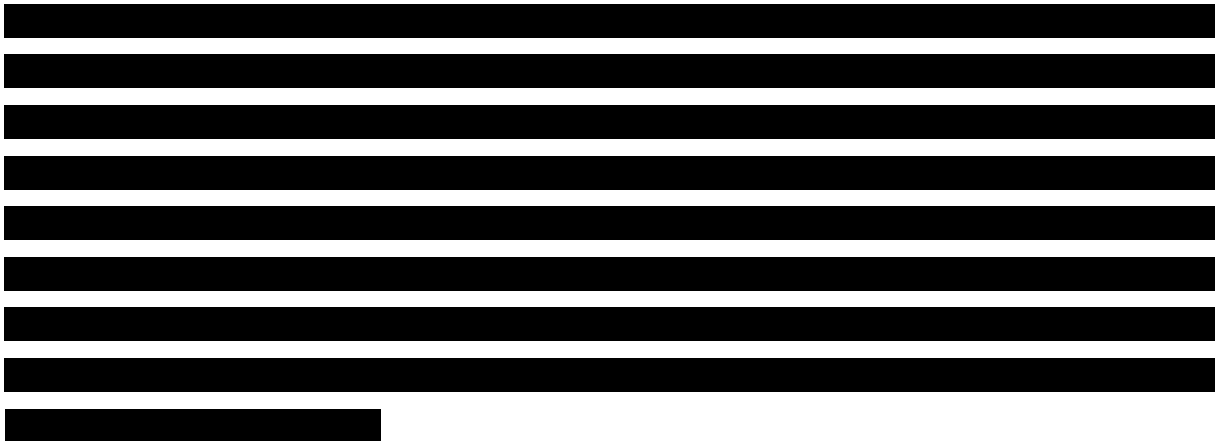
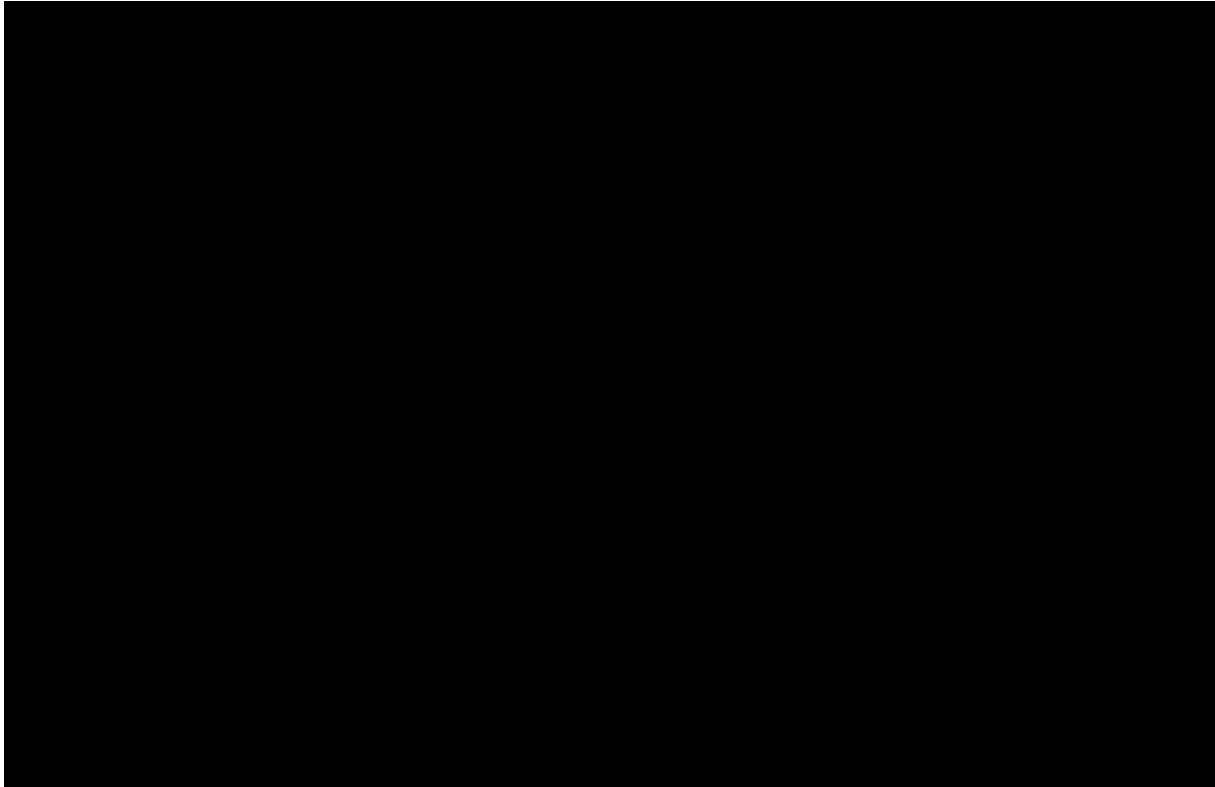
Tabela 11.
Wartości median przeżycia oraz statystyk AIC i BIC w zależności od testowanej krzywej parametrycznej

[Redacted text block]

Rysunek 4.



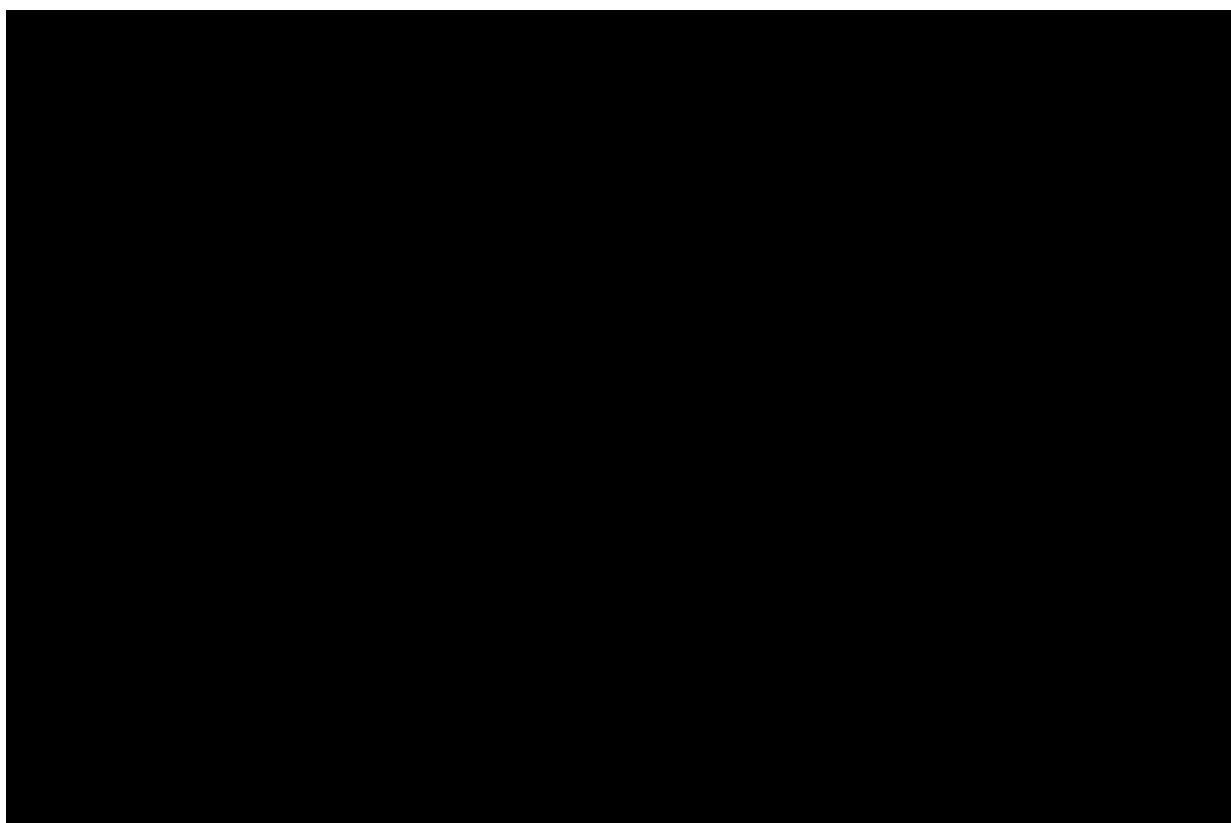
Rysunek 5.



[Redacted text block]

Rysunek 6.

[Redacted text block]



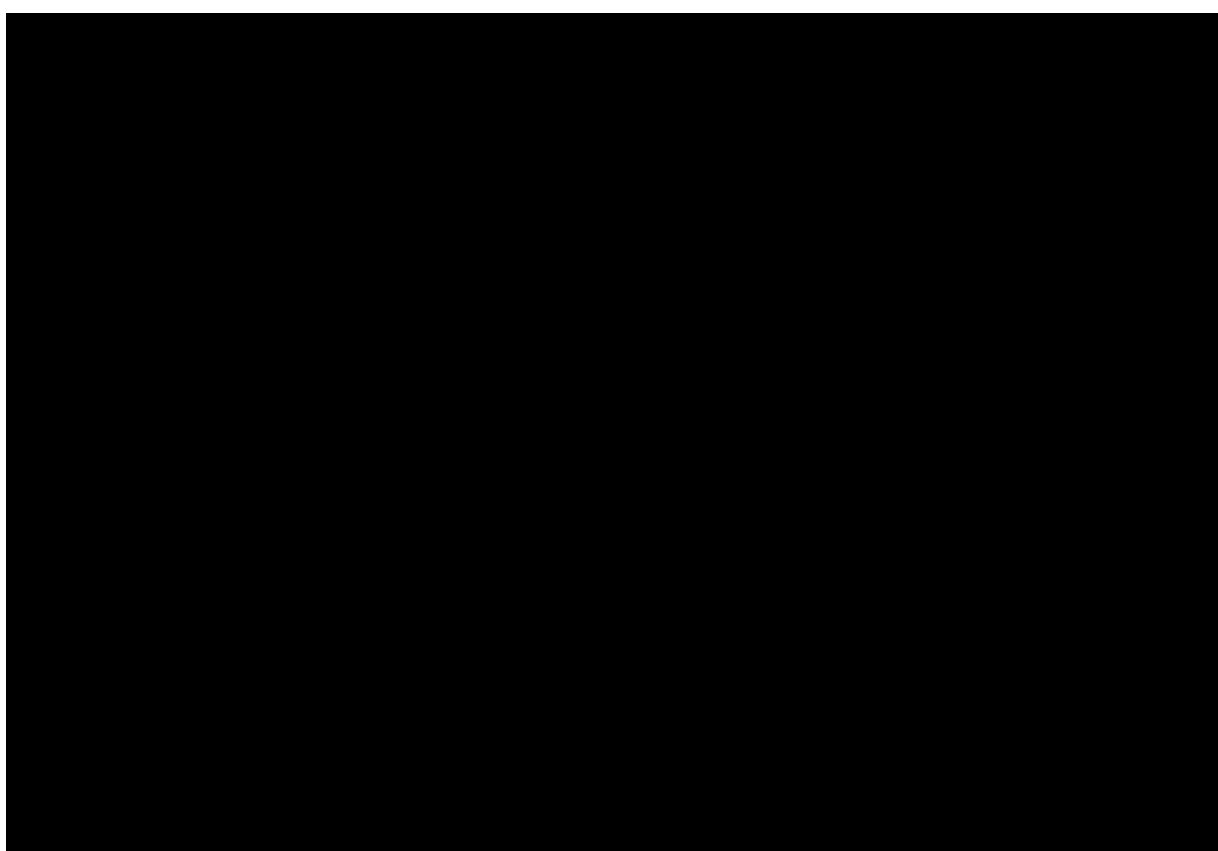
⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

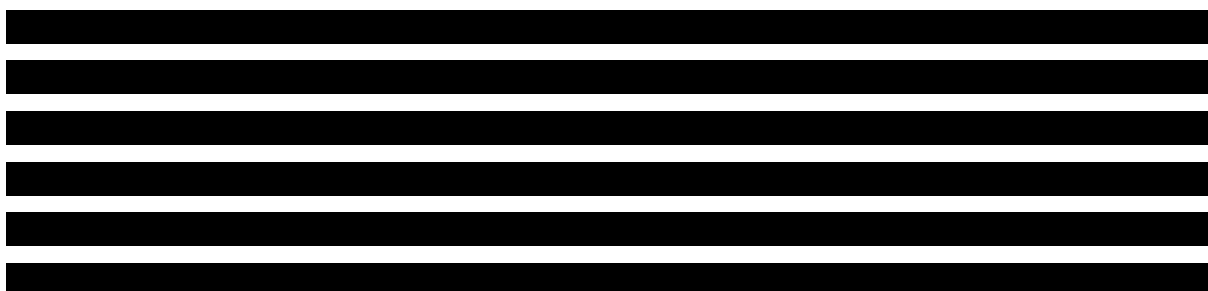
Tabela 12.
Średnie wartości czynników predykcyjnych z publikacji Liou 2001



Rysunek 7.



9.3. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 13.
Stopy dyskontynuacji leczenia LUM+IWA (na jednego chorego na rok)

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

9.4. Modelowanie wartości wskaźników ppFEV1 i WFAZ

Charakterystykę chorych, na którą składają się czynniki określone w modelu przeżycia zaczerpnięto z badania *Liou 2001* (Tabela 9.) jest aktualizowana w każdym cyklu modelu. W poniższych podrozdziałach przedstawiono specyfikę zmian wartości wskaźników ppFEV1 oraz wartości z-score stosunku masy ciała do wieku (WFAZ).

ppFEV1

W trakcie leczenia LUM+IWA zmiana wskaźnika ppFEV1 w czasie składa się z dwóch etapów: w pierwszym etapie trwającym 24 tygodnie następuje wzrost wartości wskaźnika ppFEV1. Wielkość tego wzrostu określana jest na podstawie metaanalizy badań *TRAFFIC/TRANSPORT* (w populacji 12+ lat) oraz badania *Ratjen 2017* (w populacji 6-11 lat). W czasie 24 tygodni trwania badania *TRAFFIC/TRANSPORT* bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w grupie chorych stosujących LUM+IWA w skojarzeniu z BSC w stosunku do grupy chorych stosujących BSC wyniosła 2,8 punktów procentowych. Natomiast w czasie 24 tygodni trwania badania *Ratjen 2017* zmiana ta wyniosła 2,4 punktów procentowych. Te wartości wzrostu zostały zatem uwzględnione w modelu (rozłożone liniowo na każdy 4-tygodniowy cykl w czasie 24 tygodni). Z uwagi na brak danych dla populacji w wieku od 2 do 5 lat przyjęto dla niej ten sam efekt jak w populacji 6-11 lat. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia

Punkt końcowy	Wiek		
	2-5 lat	6-11 lat	12+
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 (w punktach procentowych) w 24 tyg. leczenia	2,4	2,4	2,8

Po etapie wzrostu wartości ppFEV1 następuje etap systematycznego jego spadku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zebrano wartości rocznych spadków wartości wskaźnika ppFEV1 w zależności od wieku chorych i zastosowanej interwencji.

Tabela 15.
Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych

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

W analizie scenariuszy postanowiono przetestować wartości rocznych spadków ppFEV1 w grupie chorych przyjmujących BSC na podstawie dwóch dodatkowych źródeł:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Wielkości zmian parametru WFAZ – wariant analizy scenariuszy

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

9.5. Liczba zaostrzeń objawów płucnych

Liczba wystąpień zaostrzeń objawów płucnych w ciągu roku zależna jest od wartości ppFEV1 i szacowana jest na podstawie publikacji *Goss 2007* [34] oraz *Whiting 2014* [108]. Zależność stopy zaostrzeń r od poziomu ppFEV1 dana jest wzorem:

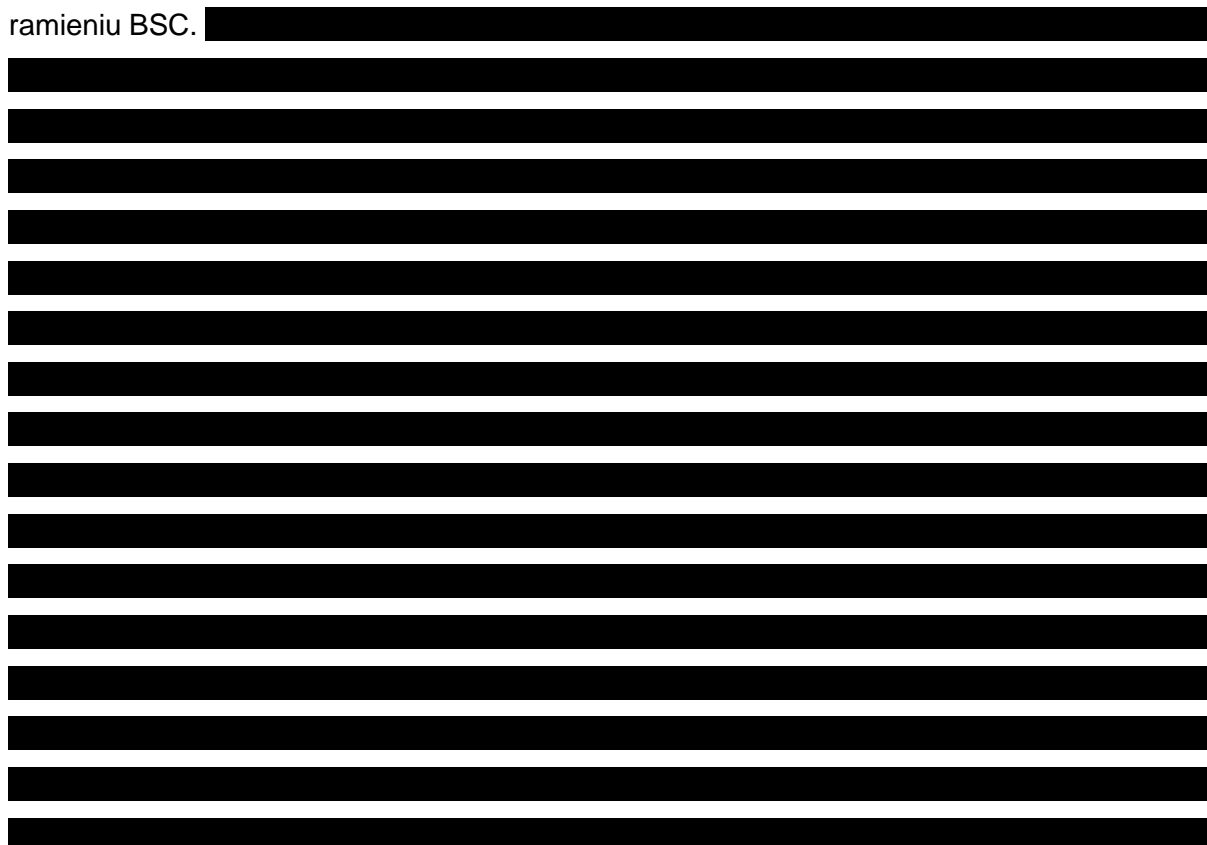
$$r = a \times e^{-b \times ppFEV1}$$

Gdzie parametry a i b zostały określone oddzielnie dla chorych w wieku poniżej 18 roku życia oraz dla chorych powyżej 18 roku życia. Wartości parametrów opublikowane w *Goss 2007* oraz *Whiting 2014* zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Parametry funkcji określającej zależność liczby zaostrzeń od poziomu ppFEV1

Wiek	Parametr a	Parametr b
< 18 lat	8,594	0,035
≥ 18 lat	3,789	0,026

Oszacowana w ten sposób stopa jest w każdym cyklu aktualizowana (pod wpływem zmiany wskaźnika ppFEV1) i uwzględniana w szacowaniu liczby wystąpień zaostrzeń płucnych w ramieniu BSC.



[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu.

Tabela 20.
Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu

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

[Redacted text block]

9.6. Ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia zakażeń płucnych



























U chorego w początkowym cyklu w modelu definiowane jest prawdopodobieństwo związane z występowaniem u niego cukrzycy lub zakażeń płucnych *Staphylococcus aureus* i *Burkerholderia cepacia* (Tabela 10.). W przypadku gdy u chorego wchodzącego do modelu w *baseline* nie została zdiagnozowana cukrzyca lub zakażenie płucne zdarzenia te mogą pojawić się w trakcie życia chorego. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest określane za pomocą wartości częstości występowania tych zjawisk w zależności od wieku i płci. 

Tabela 21.

Roczne częstości występowania cukrzycy związanej z CF ze względu na wiek i płeć chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na brak danych w grupie wiekowej 2-5 lat nie uwzględniono występowania powikłań.

9.7. Przeszczepienie płuc

Międzynarodowe wytyczne leczenia mukowiscydozy [7] wskazują, iż do przeszczepienia płuc powinni kwalifikować się chorzy z wartością wskaźnika ppFEV1 poniżej 30%. W modelu założono więc, iż próg ppFEV1 poniżej którego kwalifikacja do przeszczepienia płuc będzie możliwa wynosi właśnie 30%. [REDACTED]

[REDACTED]

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

*dla tego zdarzenia wykorzystano dane dostarczone od Zamawiającego – *data on file*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.9. Jakość życia w modelu

Zdarzenia uwzględnione w modelu, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 9.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [59]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] Oszacowane współczynniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Współczynniki funkcji użyteczności z badania *Solem 2016b*

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W ramach analizy scenariuszy przetestowano wariant szacowania jakości życia polegający na przypisaniu odpowiedniej wartości użyteczności do stanów określonych poziomem wskaźnika ppFEV1. Za źródło danych przyjęto wartości raportowane w publikacji *Acaster 2015*, odnalezionej w ramach przeglądu publikacji do oceny jakości życia (rozdział 19.1.).

9.10. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (Polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego).

W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (długotrwałe wyniki zdrowotne byłyby niewspółmierne w relacji do natychmiastowo poniesionych kosztów).

Należy przyjąć, że badania kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej na rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej

prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [63].

Konkludując nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

9.11. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [4].

10. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednio medyczne oraz koszty pośrednie).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego, perspektywie

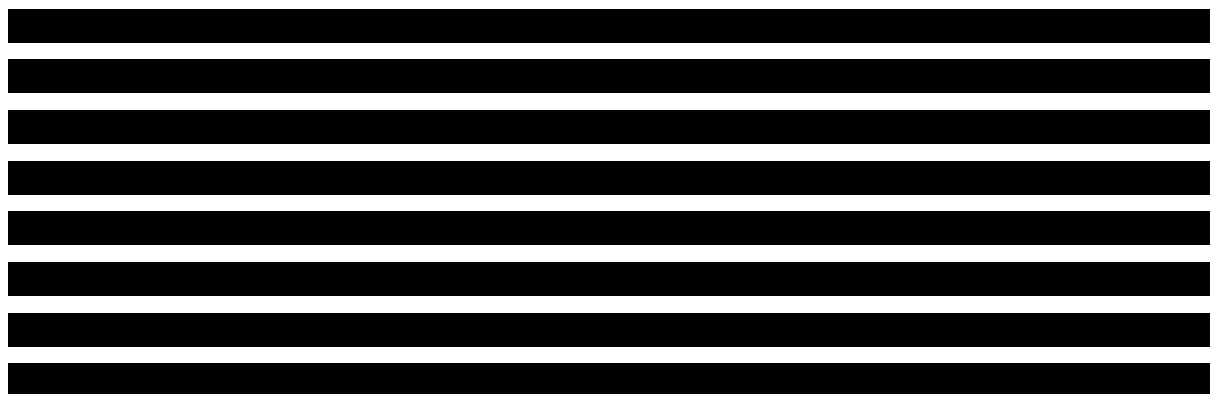
wspólnej oraz perspektywie społecznej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku (technologii wnioskowanej);
- ⊗ koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym (z uwzględnieniem diagnostyki i weryfikacji skuteczności leczenia);
- ⊗ koszt opieki standardowej (BSC);
- ⊗ koszty leczenia zaostrzeń;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszt przeszczepienia płuc.

W ramach perspektywy społecznej uwzględniono także koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z abstenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Koszty opieki standardowej (BSC), koszt leczenia zaostrzeń oraz koszt przeszczepienia płuc rozpatrywane są w ramach obu ramion komparatorów w tej samej wielkości. Różnice w skumulowanej wartości dla tych kategorii kosztowych wynikają ze skuteczności technologii wnioskowanej wpływającej na różnicę w modelowanej długości życia chorego, liczbę zaostrzeń oraz na opóźnienie konieczności wykonania przeszczepu płuc (kwalifikacja do przeszczepu związana jest z poziomem ppFEV1 – patrz rozdział 9.7.).

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania leku ze względu na formę prezentacji leku – tabletki podawane doustnie. Nie uwzględniono także kosztów przepisania leku ponieważ założono, że choremu na mukowiscydozę, który jest pod ciągłą kontrolą lekarzy, w trakcie rutynowych wizyt monitorujących stan zdrowia lub wizyt monitorujących stan leczenia w Programie lekowym, zostaną przepisane kolejne dawki leku.



Zużycie zasobów w projektowanym programie lekowym określono na podstawie *ChPL Orkambi®* [17], a ich wycenę przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [37].

Cenę jednostkową produktu leczniczego Orkambi® otrzymano od Zamawiającego [24].

10.1. Koszt leków

10.1.1. Dawkowanie

LUMAKAFTOR + IWAKAFTOR

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnionej technologii medycznej konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Orkambi®* określono, że w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem podawany jest w dawce uzależnionej od wieku chorego. Dzieci w wieku 6. – 11. r.ż. powinny przyjmować dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) 2 razy dziennie, co 12 godzin z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Dzieci, młodzież oraz dorośli w 12. r.ż. oraz starsi powinni przyjmować dwie tabletki (każda tabletkę zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) 2 razy dziennie, co 12 godzin z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Dzieci w wieku 2. – 5. r.ż. z masą ciała poniżej 14 kg powinny przyjmować 1 saszetkę (każda saszetkę zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) 2 razy dziennie, z kolei dzieci w wieku 2. – 5. r.ż. z masą ciała powyżej 14 kg powinny przyjmować 1 saszetkę (każda saszetkę zawierająca 150 mg i 188 mg iwakaftoru) 2 razy dziennie.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Tabela 24.

Dawkowanie LUM+IWA zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Wiek	Dobowa dawka leku		Dawka leku w 4-tyg. cyklu	
	LUM (mg) / IWA (mg)		LUM (mg) / IWA (mg)	
Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała poniżej 14 kg	200	250	5 600,00	7 000,00

Wiek	Dobowa dawka leku		Dawka leku w 4-tyg. cyklu	
	LUM (mg) / IWA (mg)		LUM (mg) / IWA (mg)	
Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała powyżej 14 kg	300	376	8 400,00	10 528,00
Chorzy w wieku 6. - 11. r.ż.	400	500	11 200,00	14 000,00
Chorzy w wieku 12. r.ż. i starsi	800	500	22 400,00	14 000,00

[Redacted content]

10.1.2. Ceny leków

LUMAKAFTOR + IWAKAFTOR

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 19.4.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leku wyznaczono koszt leku w przeliczeniu w dobowym oraz rocznym okresie w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, a także w perspektywie społecznej (koszty leku są tożsame we wszystkich perspektywach). Wartość kosztu nie zależy od wieku, w którym chory rozpoczyna leczenie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

10.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym

W ramach kwalifikacji do leczenia lumakaftorem skojarzonym z iwakaftorem zgodnie z projektem Programu lekowego powinien być wykonany zestaw badań diagnostycznych, a także konsultacja lekarska, które pozwolą zweryfikować, czy chory może rozpocząć leczenie w PL. W aktualnej praktyce klinicznej istnieje już Program lekowy dla chorych na mukowiscydozę, jednak obejmuje on ograniczoną grupę chorych na mukowiscydozę i skupia się na leczeniu przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania kolistyny. Badania diagnostyczne uwzględnione w tym programie nie mogą zatem odnosić się do wszystkich chorych rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy, nie wykorzystano więc wyceny diagnostycznej związanej z już istniejącym programem tylko przygotowano wycenę świadczeń ambulatoryjnych, które powinny zostać wykonane w ramach diagnostyki w *Programie lekowym Leczenia mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem*. Zestaw badań, które powinien wykonać chory oraz ich częstotliwość została określona na podstawie ChPL Orkambi® [17]. Wycenę punktową świadczeń obejmujących badania diagnostyczne oraz konsultacje lekarskie przeprowadzono

na podstawie Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [37]. W celu określenia kosztu produktu jednostkowego przeszukano Informator o umowach NFZ [39]. Dla Świadczenia w zakresie leczenia mukowiscydozy nie odnaleziono jednak żadnych rozliczonych produktów z 2018 r., przyjęto więc koszt punktu w wysokości 1,00 PLN. Częstość wykonywanych badań oraz wycenę określonych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i weryfikacją skuteczności leczenia do kwalifikacji przed rozpoczęciem leczenia w PL oraz w trakcie monitorowania leczenia w PL

Badanie	Częstość wykonywania badań		Grupa świadczenia	Świadczenie specjalistyczne	Koszt świadczenia (PLN)
	I rok	II rok i kolejne			
Kwalifikacja*					
Chlorek (Cl) - Test potowy	1	n/d	w1	w13	121,00
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)			w1		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)			w1		
Bilirubina			w1		
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową			w2		
RTG klatki piersiowej			w2		
Badanie materiału biologicznego - posiew jakościowy i ilościowy			w2		
Konsultacja lekarska (okulista)			n/d	w11	
Monitorowanie					
Chlorek (Cl) - Test potowy	2	1	w1	w12 / w13**	65,00 / 121,00
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	3	1	w1		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)	3	1	w1		
Bilirubina	3	1	w1		
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową	2	1	w2		
Badanie materiału biologicznego - posiew jakościowy i ilościowy	2	1	w2		

Badanie	Częstość wykonywania badań		Grupa świadczenia	Świadczenie specjalistyczne	Koszt świadczenia (PLN)
	I rok	II rok i kolejne			
Konsultacja lekarska (okulista)	1	1	n/d	w11	33,00

*Badania w ramach kwalifikacji do PL wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia

**Zestaw wszystkich badań wykonywany dwukrotnie w I roku oraz jednokrotnie w każdym kolejnym roku, został przyporządkowany do świadczenia specjalistycznego w13. Badania poziomu AspAT, AIAT oraz bilirubiny zebrano w zestaw badań, któremu przyporządkowano świadczenie specjalistyczne w12.

W poniższej tabeli przedstawiono łączny koszt kwalifikacji do leczenia w ramach Programu lekowym oraz koszt monitorowania leczenia w PL w pierwszym roku oraz w latach kolejnych.

Tabela 28.

Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym

Zakres	Koszt (PLN)
Kwalifikacja	
Diagnostyka	121,00
Wizyty lekarskie	33,00
Łączny koszt kwalifikacji	154,00
Monitorowanie	
Diagnostyka – I. rok	307,00
Diagnostyka – II. rok i kolejne	121,00
Wizyty lekarskie – I. rok	33,00
Wizyty lekarskie – II. rok i kolejne	33,00
Łączny koszt monitorowania w I. roku	340,00
Łączny koszt monitorowania w II. roku i latach kolejnych	154,00

W ramach kwalifikacji do Programu Lekowego określono, że terapii lekiem będą mogli być poddani chorzy na mukowiscydozę z mutacją homozygotyczną F508del. W zapisach dotyczących badań do kwalifikacji nie uwzględniono badań genetycznych. Istnieją jednak chorzy na mukowiscydozę, którzy nie mają określonego genotypu. Z tego względu postanowiono w ramach analizy scenariuszy uwzględnić także wycenę kosztu badań genetycznych pozwalających na określenie genotypu chorego na podstawie Zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju

świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [109]⁶. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę wspomnianego świadczenia.

Tabela 29.
Koszt badania genetycznego uwzględniony w analizie scenariuszy

Zakres	Kod świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	5.10.00.0000043	1 034,00



10.3. Koszt opieki standardowej (BSC)

Ze względu na wieloukładowy charakter choroby, chorzy na mukowiscydozę zmuszeni są do przyjmowania wielu leków i częstych terapii nefarmakologicznych. W niniejszej analizie przyjęto, że w ramach opieki standardowej chorzy korzystają z leczenia farmakologicznego (leków mukolitycznych, rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów, enzymów

⁶ Koszt tych badań poniesie płatnik publiczny, jednak ze względu na zapisy Programu Lekowego, nie będą one uwzględniane w ramach kwalifikacji do wspomnianego Programu.

trzustkowych oraz antybiotyków⁷) oraz nefarmakologicznego (rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii oraz diety).

W literaturze dostępne są opracowania dotyczące kosztów leczenia mukowiscydozy w Polsce, jednak nie określają one kosztów w całej populacji chorych na mukowiscydozę z obu rozpatrywanych perspektyw [6, 49]. Jedynym pełnym i wiarygodnym źródłem kosztowym jest Analiza weryfikacyjna przygotowanej dla wcześniejszego raportu w obszarze mukowiscydozy tj. dla leku Kalydeco®, w której znalazła się wycena rocznego kosztu opieki standardowej dla chorych na mukowiscydozę z mutacją G551D powyżej 6 roku życia [8].

[REDACTED]

⁸ [REDACTED] W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie koszty.

Tabela 30.
Koszty opieki standardowej (BSC) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz wykorzystane w niniejszej analizie po uwzględnieniu inflacji

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

W literaturze dostępne są źródła, które podkreślają zróżnicowanie kosztu leczenia mukowiscydozy zarówno jeśli chodzi o mutację, jak i poziom ppFEV1 [36, 41].

[REDACTED]

⁷ Oprócz antybiotyków podawanych w ramach leczenia zaostrzeń

⁸ W przypadku 2018 r. wykorzystano wskaźnik z października.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 [Redacted text]

10 [Redacted text]

10.4. Koszt leczenia zaostrzeń

Ze względu na brak wiarygodnych danych związanych ze zużyciem zasobów w leczeniu zaostrzeń u chorych z mukowiscydozą przyjęto analogiczne podejście jak w przypadku kosztów opieki standardowej wykorzystując wartości zawarte w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® [8]¹¹. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia zaostrzeń po uwzględnieniu inflacji.

Tabela 34.

Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, które bazują na minimalnym oraz maksymalnych wartościach kosztów wykorzystanych we wcześniejszym raporcie dla leku Kalydeco® i przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla tego leku [8]. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie wrażliwości koszty.

¹¹ Założono, że podane we wcześniejszej analizie koszty zaostrzeń obejmują koszty wszystkich świadczeń –porad ambulatoryjnych i/lub hospitalizacji oraz farmakoterapii związanych z leczeniem zaostrzeń (ze względu na występowanie kosztów w obu perspektywach).

Tabela 35.

Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości

10.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 36.

Wycena zdarzeń niepożądanych rozważanych w niniejszej analizie

10.7. Koszty pośrednie

W celu uwzględnienia korzyści, jakie z tytułu obniżenia kosztów pośrednich choroby (dzięki zastosowaniu ocenianej technologii medycznej) osiąga sektor finansów publicznych, konieczna jest modyfikacja miary ICER (ICUR). Modyfikacja powyższej miary poprzez uwzględnienie we współczynniku ICER całości kosztów pośrednich związanych z chorobą, tj. dodanie w liczniku do kosztów bezpośrednich całości kosztów pośrednich, byłaby niewłaściwa. Prowadziłoby to do niespójności dodawanych kategorii – do kosztów bezpośrednich ponoszonych przez sektor finansów publicznych (płatnika publicznego) dodane byłyby koszty pośrednie ponoszone przez całe społeczeństwo. W rzeczywistości, chęć uwzględnienia całości kosztów pośrednich wynikających z choroby pociągałaby za sobą konieczność pominięcia kosztów bezpośrednich w mierze ICER (z perspektywy społecznej, koszty bezpośrednie stanowią przepływ zasobów, a nie koszt) [83].

W rezultacie, proponowana modyfikacja powyższej miary polega na uwzględnieniu w niej korzyści, jakie z tytułu obniżenia kosztów pośrednich choroby (dzięki zastosowaniu ocenianej technologii medycznej) osiąga sektor finansów publicznych. W celu obliczenia skutków, jakie koszty pośrednie choroby niosą dla sektora finansów publicznych przyjęto założenie, że rozkład osób chorych (lub takich, do których adresowana jest technologia medyczna) jest losowy ze względu na profil opodatkowania ich dochodów oraz strumienia produkcji, jakie te osoby generują. W rezultacie, utracone przez sektor finansów publicznych dochody z powodu wystąpienia danej choroby możemy wyrazić jako stałą proporcję utraconej produkcji (PKB), równą 29,86% (średnia składników utraconych dochodów) [83].

W kalkulacji uwzględniono koszty utraty produktywności wynikające z następujących aspektów:

- ⊗ absenteizm wśród pracujących chorych;
- ⊗ opieka nieformalna nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę;

- ⊗ przedwczesne zgony.

Spośród różnych wymienianych w literaturze podejść do kalkulacji kosztów utraconej produktywności wybrano miernik PKB (ceny bieżące) w przeliczeniu na jednego pracującego, uznając go za najlepsze odzwierciedlenie średniego wkładu jednej osoby pracującej w Produkt Narodowy.

W modelowaniu ekonomicznym zazwyczaj przyjmuje się założenie o malejącej krańcowej produktywności pracy. Zjawisko to sprawia, że zastosowanie PKB na pracującego jako miary jednostkowej wydajności pracy może prowadzić do zawyżenia uzyskiwanych wyników przy szacowaniu kosztów pośrednich chorób. Dlatego też niezbędne jest wprowadzenie korekty (najczęściej stosuje się współczynnik korygujący na poziomie 0,65, co odpowiada relacji krańcowej do średniej wydajności pracy przyjmowanej przez Komisję Europejską) [83].

PKB na 1 pracującego w Polsce wynosi 126 584 PLN rocznie (rozdział 2.11.). Uwzględniając korektę produkcji krańcowej (0,65) oraz składniki utraconych dochodów w sektorze finansów publicznych (utracone składki i dochody budżetowe – 29,86% całej kwoty), określono, że utrata dochodów w sektorze finansów publicznych wynosi 24 569 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 12,28 PLN na godzinę pracy (przyjmując 8-godzinny dzień pracy oraz liczbę dni roboczych w roku równą 250).

W oszacowaniu kosztów pośrednich przyjęto również następujące założenia:

- ⊗ wskaźnik zatrudnienia, na podstawie danych GUS, wynosi 66,1% (dane za 2017 rok) [89] – przyjęto, iż będzie się utrzymywał na niezmiennym poziomie przez cały horyzont czasowy analizy;
- ⊗ liczba dni związana z utratą produktywności będzie tożsama z liczbą dni trwania zaostrzenia objawów płucnych (średnio 21,7 dnia zgodnie z badaniami *TRAFFIC/TRANSPORT*) – w przypadku chorych poniżej 18 roku życia wystąpienie zaostrzenia oznaczać będzie konieczność absencji w pracy i opiekę nieformalną jednego z pracujących opiekunów, z kolei w przypadku osoby pracującej w wieku 18-65 lat, u której nastąpi zdarzenie związane z zaostrzeniem przyjęto absencję tej osoby w pracy przez całą długość trwania zaostrzenia;
- ⊗ w przypadku zgonu chorego pracującego (lub osoby poniżej 18 roku życia, podlegającej opiece nieformalnej) koszty związane z utratą produktywności będzie naliczane od momentu zgonu do momentu, w którym teoretycznie chory osiągnąłby wiek 65 lat (nie naliczany jest koszt w przypadku zgonu osoby pracującej w wieku

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

11. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	4 tygodnie przez pierwsze 2 lata, następnie 1 rok	Założenie
Dawka dobową	2 sasz. 100 + 125 mg LUM+IWA u chorych w wieku 2-5 lat o masie ciała <14kg, 2 sasz. 150 + 188 mg LUM+IWA u chorych w wieku 2-5 lat o masie ciała >=14 kg, 4 tabl. 100 + 125 mg LUM+IWA u chorych w wieku 6-11 lat, 4 tabl. 200 + 125 mg LUM+IWA u chorych w wieku 12+	ChPL Orkambi [17]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Współczynniki predykcji zgonu	Tabela 9.	<i>Liou 2001</i> [51]
Średnie wartości czynników predykcyjnych	Tabela 12.	<i>Liou 2001</i>

Parametr	Wartość	Źródło
Stopy dyskontynuacji leczenia LUM+IWA (na jednego chorego na rok)	Tabela 13.	TRAFFIC/TRANSPORT [106], PROGRESS [48], Ratjen 2017 [71]
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia	Tabela 14.	TRAFFIC/TRANSPORT, Ratjen 2017
Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych	Tabela 15.	PROGRESS
Roczne wielkości zmian parametru WFAZ	Tabela 17.	PROGRESS
Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu	Tabela 20.	TRAFFIC/TRANSPORT, PROGRESS, Ratjen 2017
Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach	Tabela 22.	TRAFFIC/TRANSPORT
Współczynniki funkcji użyteczności	Tabela 23.	Solem 2016b [82]
Dawkowanie LUM+IWA	Tabela 24.	ChPL Orkambi®
Koszty różniące porównywane technologie	Tabela 39.	Zarządzenia MZ [109, 110, 111], Analiza weryfikacyjna dla leku Klaydeco® [8]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMIT [4]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMIT [4]

12. Wyniki analizy

W poniższej tabeli zestawiono oszacowanie wyników zdrowotnych dla obu porównywanych interwencji.

Tabela 41.
Wynik zdrowotny oszacowany na podstawie modelu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego (LY, QALY) oraz zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych zostały określone poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie scenariuszy.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariacie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

13.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono także dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Dla wszystkich parametrów wykonane także analizę progową.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

			-		
			-		
			-		
			-		

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

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

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

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych (w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w obu wariantach z RSS oraz bez uwzględnienia RSS) mają scenariusze mają następujące scenariusze lub parametry:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted];
- ⊕ [Redacted];
- ⊕ [Redacted];
- ⊕ [Redacted]

[Redacted]

13.2. Analiza progowa

W ramach analizy progowej przyjęto, iż progowa cena zbytu netto jest jednakowa dla obu opakowań leku Orkambi®. [Redacted]

[Redacted]

Tabela 50.
Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

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

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]
		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]
		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]
		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]
		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	[REDACTED]
		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■		[REDACTED]

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

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

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

14. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono sto symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

14.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, wyniki w perspektywie wspólnej i w perspektywie społecznej w sposób marginalny odbiegają od wyników w perspektywie płatnika publicznego stąd nie zaprezentowano ich w niniejszej analizie.

Tabela 55.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

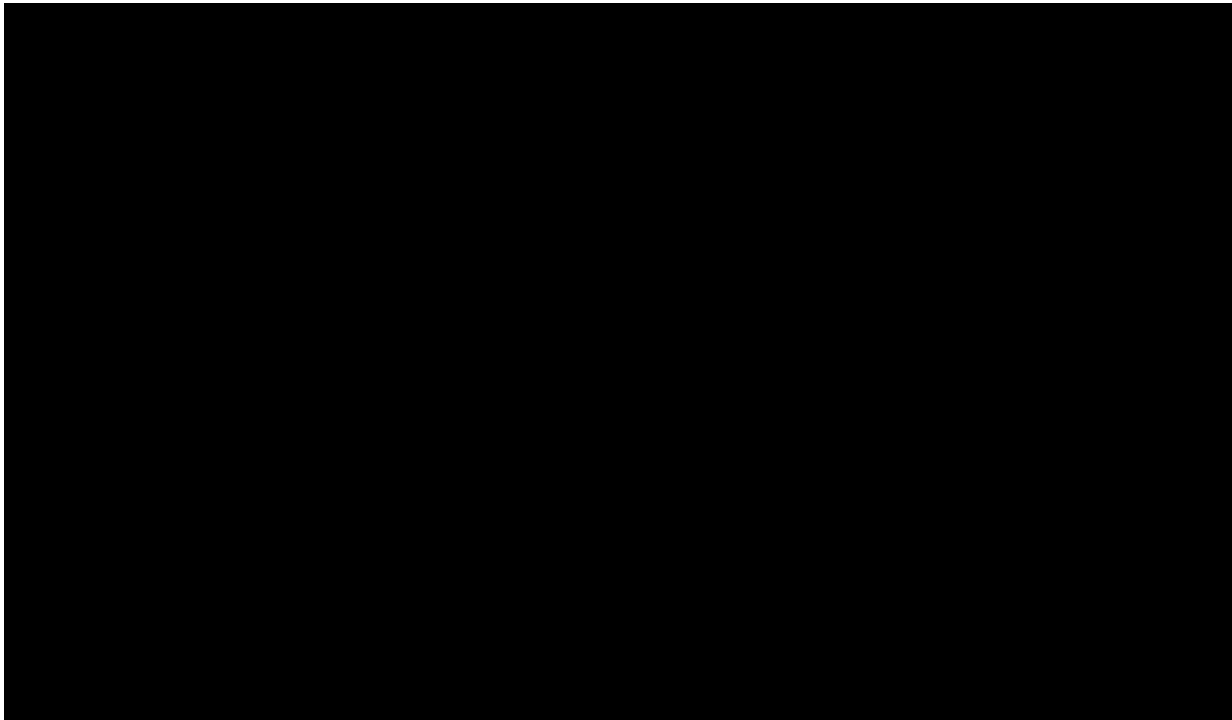
14.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników par inkrementalnych kosztów i inkrementalnych QALY, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 100 symulacji.

Rysunek 9.

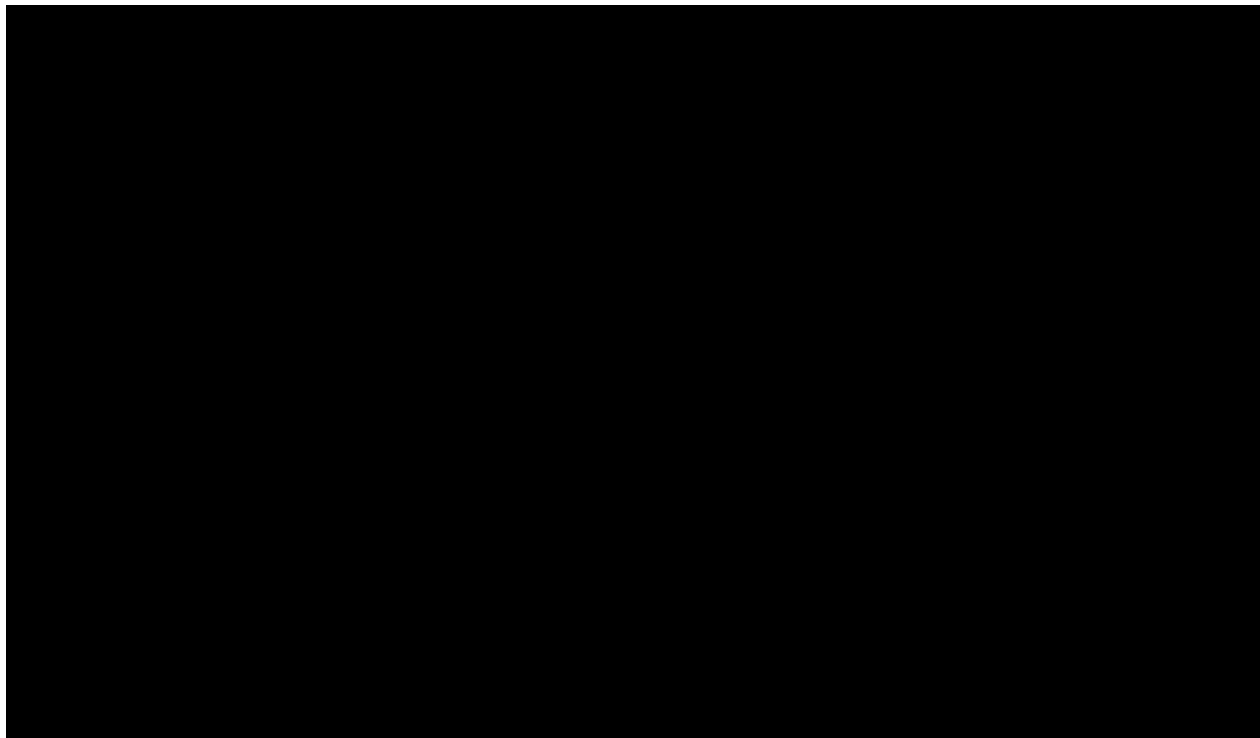
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS



Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą CEAC (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*).



Rysunek 10.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS



15. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 13.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [4] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

15.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56.).

Lp	Nazwa	Kod	Cena		Wzrost		Ciężar ciała		Wiek		Zmiana
			zł	pln	cm	kg	lat	tyg			
1	Orkambi	01010101	100000	100000	150	50	15	50	15	50	100000
2	Orkambi	01010101	100000	100000	150	50	15	50	15	50	100000
3	Orkambi	01010101	100000	100000	150	50	15	50	15	50	100000

[Redacted text block]

15.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: *Sharma 2018* [79], *Vadagam 2018* [102] i *Dilokthornsakul 2017* [26] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – LUM+IWA (lek Orkambi®) w skojarzeniu z BSC. Jedynie w publikacji *Dilokthornsakul 2017* przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zbieżny z horyzontem przyjętym w analizie. Stąd wyniki zawarte w tej publikacji można bezpośrednio odnieść do wyników uzyskanych w ramach niniejszej analizy. Wykonany przez autorów publikacji *Dilokthornsakul 2017* model różni się od modelu globalnego w kwestii przyjętego sposobu modelowania. Autorzy publikacji skonstruowali model Markowa z kilkoma odrębnymi stanami zdrowia zależnym od wartości wskaźnika ppFEV1. Odmienne wartości użyteczności są przypisywane w zależności od aktualnego stanu chorego, natomiast w modelu globalnym wykorzystanym w ramach niniejszej analizy jakość życia chorych w każdym cyklu mierzona jest funkcją, w której zmiennymi niezależnymi są poziom ppFEV1 (w pierwszej i w drugiej potędze) oraz liczba zaostrzeń objawów płucnych. Stąd mierzona użyteczność w każdym cyklu ma charakter ciągły i nie zmienia się w sposób skokowy przy przekraczaniu określonych progów poziomi ppFEV1. Ponadto w niniejszej analizie wykorzystane wyniki skuteczności klinicznej dla populacji w wieku 6-11 lat i przedstawiono jeden wspólny wynik analizy dla całej populacji wnioskowanej (populacja w wieku 2+). Z kolei w pracy *Dilokthornsakul 2017* przedstawiono wyniki jedynie dla populacji z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w wieku powyżej 12 roku życia, uwzględniając jedynie wyniki badań *TRAFFIC/TRANSPORT*. Zestawienie porównujące wyniki obu analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Wyniki analizy z publikacji *Dilokthornsakul 2017* w porównaniu z wynikami niniejszej analizy

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy (perspektywa płatnika publicznego z RSS)	Wyniki analizy Dilokthornsakul 2017 – scenariusz bazowy
Inkrementalne koszty ogółem (PLN)*	██████████	9 975 960
Inkrementalna wartość LY	███	2,91
Inkrementalna wartość QALY	███	2,42
ICER (PLN/LY)	██████████	3 428 165

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy (perspektywa płatnika publicznego z RSS)	Wyniki analizy Dilokthorsakul 2017 – scenariusz bazowy
ICUR (PLN/QALY)	██████████	4 122 298

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z dolara amerykańskiego przy kursie 3,7899 z dnia 26.10.2018 r.

Technologia wnioskowana była również przedmiotem oceny przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE [90]. Analiza, która została złożona w brytyjskiej agencji opiera się na symulacyjnym modelu globalnym, którego struktura w dużej mierze była tożsama ze strukturą modelu, na podstawie którego wykonano niniejszą analizę. Populacją wnioskowaną w raporcie przedłożonym NICE w 2016 roku byli chorzy na CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w wieku 12 lat lub starsi. Analizę wykonano z wykorzystaniem profili chorych zaczerpniętych z badań TRAFFIC/TRANSPORT. Łącznie zebrano 1 097 profili zawierających początkowe charakterystyki chorych (poziom ppFEV1, WFAZ, wiek oraz płeć). W modelu przeprowadzono 1 000 symulacji, każda uwzględniająca początkową charakterystykę losową z ww. kohorty chorych. Średni wiek chorych wyniósł 25,5 lat, w 50,6% byli to chory płci męskiej, a średni poziom wskaźnika ppFEV1 wynosił 60,6% (odpowiednio 66,5% w niniejszej analizie). W analizie wykorzystano te dane na temat przeżycia chorych, które uwzględniono w analizie scenariuszy niniejszej analizy (tj. krzywe Kaplana-Meiera dla chorych na CF na bazie rejestru brytyjskiego – patrz rozdział 9.2.), a średnie (referencyjne) wartości czynników predykcyjnych zgonu opisane w publikacji *Liou 2001* zostały zaczerpnięte z rejestru brytyjskiego (raport z 2008 lub z 2012 roku). Użyteczności zostały określony z zastosowaniem tej samej zależności pomiędzy wartością wskaźnika ppFEV1 (w pierwszej i drugiej potędze) oraz liczby zaostrzeń objawów płucnych co w niniejszej analizie. Przyjęto także tożsame podejście do szacowania użyteczności po wykonanej procedurze przeszczepienia płuc. Porównanie wyników analizy przedłożonej NICE z wynikami niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Wyniki analizy przedłożonej w NICE dla technologii wnioskowanej w porównaniu z wynikami niniejszej analizy

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy (perspektywa płatnika publicznego z RSS)		Wyniki analizy przedłożonej w NICE – scenariusz bazowy	
	LUM+IWA z BSC	BSC	LUM+IWA z BSC	BSC
Koszty ogółem (PLN)*	██████████	██████████	5 497 302	1 835 178

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy (perspektywa płatnika publicznego z RSS)		Wyniki analizy przedłożonej w NICE – scenariusz bazowy	
	LUM+IWA z BSC	BSC	LUM+IWA z BSC	BSC
Inkrementalne koszty ogółem (PLN)	██████████		3 662 124	
LY	██████	██████	13,78	10,32
Inkrementalna wartość LY	██████		3,46	
QALY	██████	██████	12,38	8,92
Inkrementalna wartość QALY	██████		3,45	
ICER (PLN/LY)	██████████		1 058 417	
ICUR (PLN/QALY)	██████████		1 061 485	

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z funta brytyjskiego przy kursie 4,8597 z dnia 26.10.2018 r.

15.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie przeżycia oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

Odnaleziono publikację *Keogh 2018* [44], w której raportowano dane na temat przeżycia chorych na CF w Wielkiej Brytanii. Ok. 51% chorych w grupie badanej stanowili chorzy z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, a ok. 53% całej badanej grupy stanowili mężczyźni. Autorzy publikacji uzyskali wyniki w postaci mediany przeżycia na poziomie 46 lat w przypadku mężczyzn oraz 41 lat w grupie kobiet. Oczekiwana długość życia ok. 25% mężczyzn wynosi ponad 60 lat, z kolei oczekiwana długość życia ok. 25% kobiet wynosi ponad 54 lata. Porównując wyniki uzyskane przez autorów publikacji *Keogh 2018* można uznać, iż przeżycie chorych stosujących standardowe leczenie wspomagające modelowane w ramach niniejszej analizy jest zbliżone z tymi przedstawionymi w literaturze. szacowane wyniki analizy są więc wiarygodne i zgodne z aktualną wiedzą na temat danej jednostki chorobowej.

Wyniki modelowane dla wnioskowanej technologii odbiegają od danych literaturowych, czego należało oczekiwać w związku z wykazaniem w *Analizie klinicznej*, iż zastosowanie wnioskowanej technologii wpływa na wydłużenie przeżycia chorych (względem opcji terapeutycznych obecnie stosowanych).

16. Ograniczenia i założenia

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należą:

- ⊕ Modelowanie przeżycia chorych oraz progresji choroby przy ograniczonych informacjach na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem;
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ Założenie o porównywalnym efekcie terapeutycznym związanym z leczeniem technologią wnioskowaną w grupie wiekowej 2-5 lat jak w grupie wiekowej 6-11 lat;
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ Brak informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano dane opublikowane w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco®, który był przedmiotem oceny we wskazaniu obejmującym chorych na mukowiscydozę z innymi mutacjami niż

homozygotą F508del genu CFTR. Ponadto wykorzystano dane literaturowe na temat korelacji wysokości kosztu opieki standardowej ze stanem klinicznym pacjenta mierzonym wskaźnikiem ppFEV1;

⊕

[REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

17. Podsumowanie i wnioski końcowe

Lek Orkambi® jest przeznaczony dla wąskiej grupy chorych, którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należy do chorób ultra rzadkich.

W związku z tym w części pierwszej (głównej) przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Orkambi®, zakładając właściwsze podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej w tym przypadku.

Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultrarzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie w tymi Wytycznymi przedstawiono również ocenę opłacalności LUM+IWA względem zdefiniowanego komparatora. Jej wyniki nie powinny być jednak podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej.

Celem analizy ekonomicznej było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (produktu Orkambi®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Do oceny efektywności kosztowej Orkambi® + BSC względem BSC zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). W tym celu dostosowano model symulacyjny w oparciu o polską praktykę kliniczną.

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymane wartości poddano analizie scenariuszy i wielokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że największy wpływ na wartość współczynnika ICUR w porównaniu LUM+IWA jako terapia dodana do BSC względem BSC mają:

- ⊗ [REDACTED];
- ⊗ [REDACTED];
- ⊗ [REDACTED];
- ⊗ [REDACTED].

18. Dyskusja

ODNIESIENIE DO INNYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 19.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje *Sharma 2018* [79], *Vadagam 2018* [102] i *Dilokthornsakul 2017* [26].

Celem autorów publikacji *Sharma 2018* była ocena efektywności kosztowej stosowania LUM+IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC w populacji chorych w wieku powyżej 12 roku życia z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Analizę wykonano z perspektywy płatnika

publicznego w Stanach Zjednoczonych. Autorzy analizy skonstruowali model Markowa horyzoncie 10-letnim. Uwzględniono, iż na terapię standardową składa się stosowanie antybiotyków (w tym aminoglikozydów w postaci dożylnych oraz inhalatorów), enzymów trzustkowych bądź leków mukolitycznych (dornaza alfa). W modelu uwzględniono 5 stanów zdrowotnych, zależny od wartości wskaźnika ppFEV1: choroba łagodna (ppFEV1 > 70%), choroba umiarkowana (70% > ppFEV > 40%), choroba ciężka (ppFEV < 40%), stan po przeszczepieniu płuc oraz zgon. Początkowy rozkład pomiędzy stanami zaczerpnięto z rejestru amerykańskiego. Dodatkowe dwa możliwe do wystąpienia zdarzenia zostały przyjęte w modelu: wystąpienie zaostrzenia objawów płucnych wymagającego podania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji oraz przeszczepienie płuc. Autorzy analizy przyjęli 10-letni horyzont czasowy z uwagi na brak długookresowych danych na temat skuteczności klinicznej LUM+IWA, a także z uwagi na możliwy w najbliższych latach rozwój nowych technologii stosowanych w leczeniu chorych z mukowiscydozą. Śmiertelność chorych z CF została zaczerpnięta z badania *McKenzie 2014* [52].

W analizie wykonano dwa odrębne scenariusze, które różniły się podejściem do szacowania skuteczności klinicznej LUM+IWA w okresie dłuższym niż okres obserwacji badań klinicznego TRAFFIC/TRANSPORT. W scenariuszu „optymistycznym” założono, iż początkowy efekt terapeutyczny będzie utrzymywać się w całym horyzoncie czasowym analizy, a także na stałym poziomie utrzymuje się względne zmniejszone ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby w ramieniu LUM+IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC. W scenariuszu „pesymistycznym” początkowy efekt terapeutyczny stosowania LUM+IWA utrzymuje się jedynie przez pierwszy rok leczenia, następnie ma miejsce systematyczny spadek wartości ppFEV1 podobny do obserwowanego w ramieniu BSC, a ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby nie różni się pomiędzy porównywanymi interwencjami. Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla scenariusza optymistycznego, uwzględniającego populację w wieku powyżej 6 roku życia. Wyniki analizy w obu scenariuszach zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Wyniki analizy ekonomicznej Sharma 2018

Scenariusz	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	Koszt całkowity (PLN)*	QALY	ICER (\$)	ICER (PLN)*
Optymistyczny	LUM+IWA z BSC	1 778 921	6 741 933	7,29	3 655 352	13 853 419
	BSC	116 156	440 220	6,84		
Pesymistyczny	LUM+IWA z BSC	1 794 056	6 799 293	7,04	8 480 265	32 139 356

Scenariusz	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	Koszt całkowity (PLN)*	QALY	ICER (\$)	ICER (PLN)*
	BSC	116 156	440 220	6,84		
Optymistyczny – populacja w wieku 6+	b/d	b/d	b/d	b/d	5 088 950	19 286 612

*1 USD = 3,7899 PLN zgodnie ze średnim kurs Narodowego Banku Polskiego z dnia 26.10.2018 r.

Autorzy publikacji *Vadagam 2018* wykonali analizę ekonomiczną porównującą LUM+IWA vs. standardowa terapia wspomagająca w horyzoncie jednego roku (zbieżnym z okresem obserwacji badania klinicznego *PROGRESS*). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych i uwzględniono koszty leków, koszt podania leków, koszt monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analizę wykonano w populacji chorych powyżej 12 roku życia z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Wyniki analizy podano w jednostce dodatkowego kosztu do uzyskanego wzrostu wskaźnika ppFEV1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięta z badań *TRAFFIC/TRANSPORT*. Z uwagi na krótki horyzont czasowy w modelu nie uwzględniono możliwości przeszczepienia płuc oraz zgonu chorego. Autorzy analizy oszacowali, że całkowite koszty leczenia LUM+IWA wynoszą w zadanym horyzoncie czasowym \$379 780 (1 439 328 PLN), a całkowite koszty BSC \$113 735 (431 044 PLN). Wartość współczynnika inkrementalnych kosztów do inkrementalnego wartości wskaźnika ppFEV1 wyniósł \$95 016 (360 101 PLN).

Celem autorów publikacji *Dilokthornsakul 2017* była ocena opłacalności LUM+IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC w populacji chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Analizę wykonano w perspektywie amerykańskiego płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim. Autorzy publikacji stworzyli model Markowa, w którym uwzględnili 5 stanów zdrowotnych, zależny od wartości wskaźnika ppFEV1: choroba łagodna (ppFEV1 > 70%), choroba umiarkowana (70% > ppFEV1 > 40%), choroba ciężka (ppFEV1 < 40%), stan po przeszczepieniu płuc oraz zgon. W modelu wykorzystane charakterystykę chorych na mukowiscydozę z mutacji bramkującą G551D. Bazowa dystrybucja chorych pomiędzy stanami określonymi wielkością wskaźnika ppFEV1 została zaczerpnięta z amerykańskiego rejestru chorych na CF. W modelu w ramieniu BSC przyjęto możliwość przechodzenia między stanami tylko w stronę stanów cięższych (lub pozostania w obecnym stanie). W ramieniu LUM+IWA zastosowano możliwość przechodzenia do stanów łagodniejszych, w związku z uwzględnionym efektem terapeutycznym na podstawie badań *TRAFFIC/TRANSPORT*. W scenariuszu bazowym analizy przyjęto, iż efekt leczenia utrzymuje się do dwóch lat po rozpoczęciu leczenia, a po tym okresie zostanie zredukowany o 50%.

Użyteczności dla stanów przyjętych w modelu zaczerpnięta z publikacji Whiting 2014. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki scenariusza bazowego analizy ekonomicznej *Dilokthornsakul* 2017

Scenariusz	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	Koszt całkowity (PLN)*	LY	QALY	ICER (\$)/ICUR (\$)	ICER (PLN)/ICUR (PLN)
Analiza podstawowa	LUM+IWA z BSC	3 904 539	14 797 812	43,37	39,13	904 553/ 1 087 706	3 428 165/ 4 122 298
	BSC	1 272 290	4 821 852	40,46	36,71		

*1 USD = 3,7899 PLN zgodnie ze średnim kurs Narodowego Banku Polskiego z dnia 26.10.2018 r.

Podsumowując, odnalezione dokumenty wyraźnie wskazują, że w analizach ekonomicznych wykorzystuje się modele przeżycia bazujące na surogatowych punktach końcowych w tym ppFEV1. Analogiczne, a więc prawidłowe podejście zastosowano w modelu wnioskodawcy w warunkach polskich.

WALIDACJI OBLICZEŃ

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania Orkambi®+BSC vs. BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[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]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

19. Załączniki

19.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

19.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR¹³;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

¹³ W przypadku braku danych dla tak zdefiniowanej populacji docelowej, poszukiwano pomiarów jakości życia w populacji szerszej, obejmującej chorych na CF z dowolną mutacją genu CFTR

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

19.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania¹⁴, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	72 371
2	"cystic fibrosis" OR mucoviscidosis	49 434
3	#1 AND #2	99

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem zdarzeń przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

19.1.3. Selekcja badań

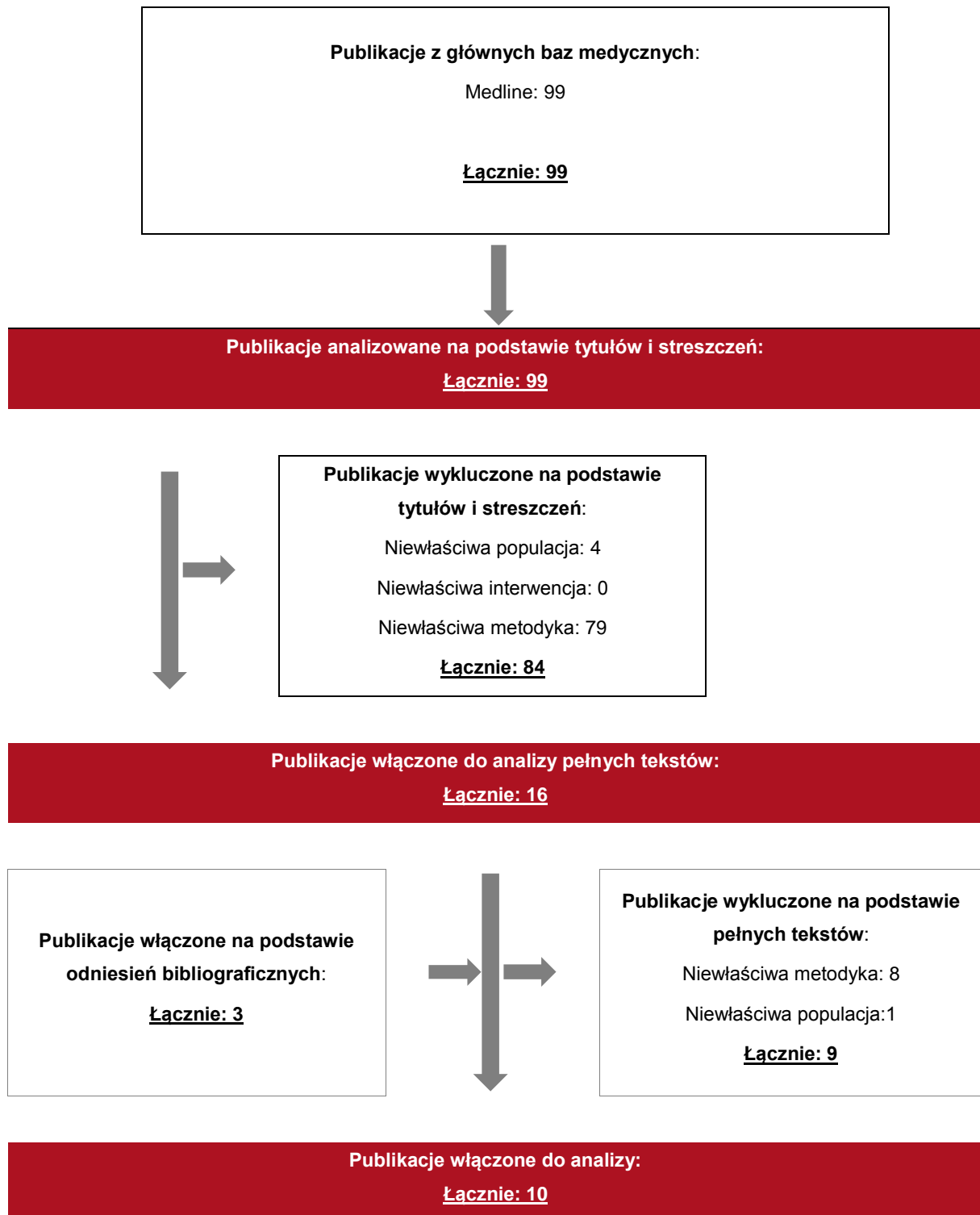
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków XXXXXXXXXX. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były

¹⁴ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [70], przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



19.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 99 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 16 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

19.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Tappenden 2017* [94], *Solem 2016a* [81], *Chevreur 2016* [19], *Iskrov 2015* [40], *Angelis 2015* [9], *Chevreur 2015* [18], *Acaster 2015* [2], *Whiting 2014* [108], *Bradley 2012* [14], *Gee 2002* [32].

Publikacja *Tappenden 2017* zawiera wyniki analizy kosztów-żyteczności stosowania wziewnych antybiotyków vs. standardowej opieki wspomagającej u chorych na CF. Autorzy nie wykonali pomiaru użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu lecz zaczerpnęli je z badania, które zostały zaprezentowane na *European Respiratory Society Conference* w roku 2010. W ramach badania chorzy z CF w wieku powyżej 16 roku życia z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* otrzymujące wziewne antybiotyki wypełniali kwestionariusze EQ-5D oraz CFQ-R (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*). Chorzy z wartością wskaźnika ppFEV1 powyżej 70% uzyskali wynik w skali EQ-5D równy 0,86, z kolei chorzy z ppFEV1 pomiędzy 40% a 70% uzyskali wynik o 0,06 gorszy. Chorzy z ppFEV1 poniżej 40% uzyskali wynik o 0,17 gorszy od chorych w grupie ppFEV1 od 40% do 70%. Ci sami twórcy badania, którego wyniki zaprezentowano na konferencji w 2010 roku są również autorami publikacji *Bradley 2012* (prawdopodobnie wstępne jego wyniki zaprezentowano na ww. konferencji). Wykorzystując tę samą metodykę, autorzy wykonali pomiar jakości życia u 94 chorych na CF, których średnia wieku wynosiła 28,5 lat, a średni wskaźnik ppFEV1 wynosił 58,7%. U ok. 60% chorych występowały zaostrzenia objawów płucnych, pozostali chorzy doznawali silnych (wymagających hospitalizacji) lub słabszych (niewymagających hospitalizacji) zaostrzeń. W grupie chorych bez zaostrzeń użyteczność mierzona w skali EQ-5D wyniosła 0,85 (0,80 – 0,89

95% CI), w grupie chorych z zaostrzeniami o łagodnym charakterze 0,79 (0,67 – 0,91), a w grupie chorych z zaostrzeniami o poważnym charakterze 0,60 (0,44 – 0,76). W każdej z wymienionych grup chorych średni pomiar użyteczności był niższy od pomiaru w populacji generalnej (0,93).

Celem badania *Solem 2016a* była ocena wpływu występowania zaostrzeń objawów płucnych oraz stanu funkcji płuc na jakość życia chorych na CF. Wykonano analizę post-hoc na podstawie 48-tygodniowego, randomizowanego badania porównującego iwakaftor z terapią standardową w populacji chorych powyżej 12 roku życia z mutacją bramkującą G551D genu CFTR (badanie *STRIVE*). Do badania włączono chorych z początkową wartością wskaźnika ppFEV1 od 40% do 90%. Łącznie wykonano 1 214 obserwacji funkcji płuc (pomiarów wskaźnika ppFEV1) u 161 chorych wraz z jednoczesnym pomiarem jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (w tym czasie zaobserwowano łącznie 146 zaostrzeń objawów płucnych). Autorzy badania wykazali, iż wraz ze spadkiem wartości wskaźnika ppFEV1 obserwowany jest spadek użyteczności. W grupie pomiarów ppFEV1 wynoszących $\geq 90\%$ wartość użyteczności wyniosła 0,931, dla ppFEV1 od 70% do 90% 0,923, dla ppFEV1 od 40% do 70% 0,904, a w grupie pomiarów ppFEV1 poniżej 40% użyteczność wyniosła 0,870. Wykazano również trend spadkowy jakości życia w związku z pojawieniem się zaostrzeń płucnych. Autorzy publikacji przeprowadzili również analizę wielowymiarową, określającą wpływ kilku czynników (w tym poziom ppFEV1 w pierwszej i drugiej potędze a także liczbę zaostrzeń) na jakość życia. Następująca zależność została określona dla wyżej wymienionych zmiennych:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times ppFEV_1 + \beta_2 \times ppFEV_1^2 + \beta_3 \times \text{Experiencing a PEx}$$

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki zależności ww. czynników na użyteczność.

Tabela 62.

Wartość wskaźnika ppFEV1 wraz z liczbą zaostrzeń objawów płucnych a użyteczność w skali EQ-5D – Solem 2016

Parametr	Model 1: tylko ppFEV1	Model 2: ppFEV1 + liczba zaostrzeń	Model 3: ppFEV1 + liczba zaostrzeń danego typu
Wyraz wolny	0,670	0,678	0,686
ppFEV1	0,580	0,561	0,535
ppFEV1 ²	-0,305	-0,294	-0,274
Wystąpienie zaostrzenia (dowolnego typu)	n/d	-0,026	n/d

Parametr	Model 1: tylko ppFEV1	Model 2: ppFEV1 + liczba zaostżeń	Model 3: ppFEV1 + liczba zaostżeń danego typu
Wystąpienie zaostżenia wymagającego hospitalizacji	n/d	n/d	-0,070
Wystąpienie zaostżenia niewymagającego hospitalizacji	n/d	n/d	0,001

Autorzy publikacji *Chevreur 2016* wykonali pomiar jakości życia wśród dorosłych chorych na CF metodą kwestionariusza EQ-5D. Pomiar objął chorych z kilku krajów europejskich. Średnia wieku chorych wynosiła od 28,6 do 35,0 lat w zależności od kraju pochodzenia. Wśród badanych byli także opiekunowie osób chorych na CF. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki pomiaru użyteczności w skali EQ-5D w zależności od kraju pochodzenia chorych.

Tabela 63.
Pomiar jakości życia – Chevreur 2016

Parametr	Bułgaria	Francja	Niemcy	Węgry	Włochy	Hiszpania	Szwecja	Wlk Brytania
Użyteczność EQ-5D – dorośli	0,668	0,667	0,783	0,720	0,820	0,870	0,525	0,640
Użyteczność EQ-5D - opiekunowie	0,663	0,761	0,869	0,837	0,880	0,919	0,627	0,836

Badanie *Iskrov 2015* miało na celu zmierzenie jakości życia chorych na mukowiscydozę w Bułgarii. Obejmowało ono 33 chorych oraz 17 opiekunów. Uczestnicy wypełnili formularze EQ-5D-3L. Średni wiek wśród badanych wynosił 16 ± 10 lat, przy czym u dzieci przyjmował wartość 7 ± 4 lata a u dorosłych 26 ± 5 lat. Wyniki zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Pomiar jakości życia – Iskrov 2015

Parametr	Chorzy	opiekunowie
Użyteczność EQ-5D – średnia (rozstęp międzykwartyłowy)	0,592 (0,385 – 0,768)	0,725 (0,516 – 0,822)

Celem analizy *Angelis 2015* było określenie związku pomiędzy stanem zdrowia a jakością życia wśród 37 dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich opiekunów w Wielkiej Brytanii. Wyniki określone zostały na podstawie wypełnionych przez pacjentów formularzy EQ-5D-5L. Dla dorosłych pacjentów, ich opiekunów oraz generalnej populacji Wielkiej Brytanii, wartości EQ-5D wynoszą odpowiednio 0,640, 0,836 oraz 0,93.

Analiza *Chevreur 2015* obejmowała 82 dorosłych w średnim wieku 28,6 lat oraz 158 dzieci w wieku średnio 8,5 lat cierpiących na mukowiscydozę. Każda z włączonych do badań osoba

wypełniła formularz EQ-5D-3L. Średnia wartość użyteczności w całej badanej populacji wyniosła 0,730. W przypadku dzieci wartość współczynnika EQ-5D wyniosła 0,783 a w przypadku dorosłych 0,667. Wykonano również pomiar wśród opiekunów chorych, średnia wartość użyteczności w tej grupie wyniosła 0,761.

Badanie *Acaster 2015* miało na celu zbudowanie algorytmu mapowania służącego do oszacowania wartości użyteczności EQ-5D chorych na mukowiscydozę na podstawie zebranych za pomocą kwestionariusza CFQ-R odpowiedzi. W ramach badania 401 dorosłych uczestników wypełniło formularz EQ-5D-3L. Badanie zostało przeprowadzone wśród populacji chorych w Wielkiej Brytanii. W poniższej tabeli zebrano wyniki badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 65.
Pomiar jakości życia – Acaster 2015

Parametr	Chorzy z łagodną CF (ppFEV1 > 70%)	Chorzy z umiarkowaną CF (40% < ppFEV1 ≤ 70%)	Chorzy z ciężką CF (ppFEV1 ≤ 40%)	Chorzy ogółem
Użyteczność EQ-5D	0,741	0,695	0,552	0,670

W pracy *Whiting 2014* przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla iwakaforu vs. standardowa terapia wspomagająca w leczeniu chorych na CF z mutacją G551D genu CFTR. Autorzy pracy przytoczyli wyniki pomiaru jakości życia przeprowadzone w ramach badania *STRIVE* w zależności od wartości wskaźnika ppFEV1 (ppFEV1 ≥ 90%: 0,97; ppFEV1 70-89%: 0,95; ppFEV1 40-69%: 0,93; ppFEV1 < 40%: 0,91), które w porównaniu do wyników w populacji generalnej (0,93) są nierealistycznie wysokie. W analizie wykorzystano zatem wartości użyteczności uzyskane pomiarem w skali SF-36 (ang. *Short Form 36-item*) w zależności od wartości wskaźnika ppFEV1 (ppFEV1 > 70%: 0,803; ppFEV1 40-69%: 0,749; ppFEV1 < 40%: 0,688) zaczerpnięte z badania *Gee 2002*. W badaniu tym wykonano pomiar wśród 223 chorych na CF (w tym dzieci) w średnim wieku 25,2 lat.

19.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR;
- ⊕ **interwencja:** lumakaftor + iwakaftor (jako terapia dodana do BSC);
- ⊕ **komparatory:** BSC;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

19.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bibliotece Cochrane i bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień - Cochrane	Liczba trafień - Medline
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	68 814	1 071 036

Nr	Zapytanie	Liczba trafień - Cochrane	Liczba trafień - Medline
2	Orkambi OR lumacaftor OR ivacaftor	285	543
3	1 AND 2	10	40

Data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

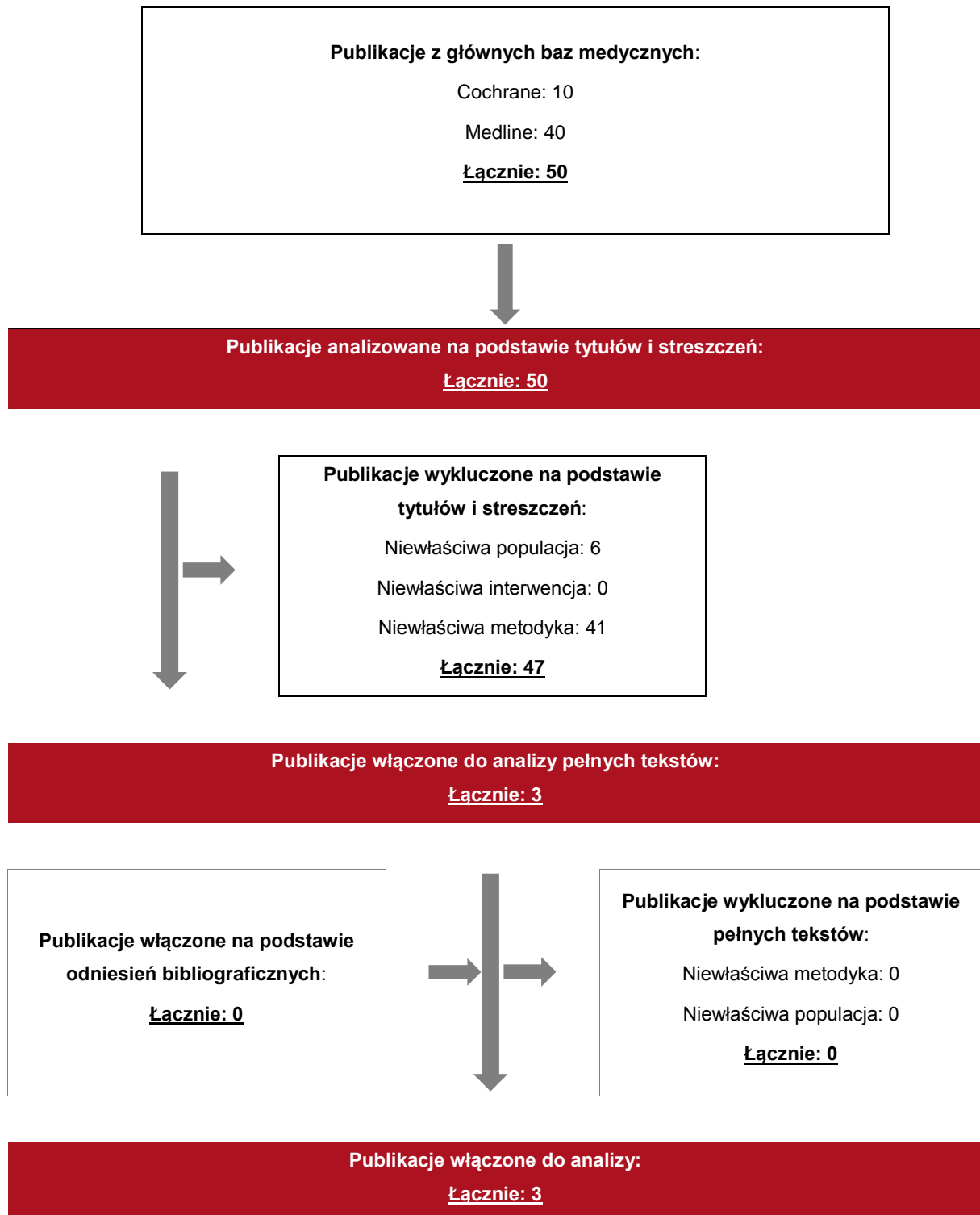
19.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 19.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [70], przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



19.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 50 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ W bibliotece Cochrane odnaleziono 10 publikacji;
- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 40 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Sharma 2018* [79], *Vadagam 2018* [102] i *Dilokthornsakul 2017* [26].

19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania LUM+IWA w porównaniu z BSC w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 18.).

19.3. Przegląd systematyczny literatury dla zależności przeżycia od poziomu ppFEV1

W niniejszym rozdziale opisano przegląd badań wskazujących na związek pomiędzy poziomem wskaźnika FEV1 a przeżyciem chorych na CF. Owa zależność została zakwestionowana przez AOTMiT w ramach weryfikacji wniosku refundacyjnego dla leku Kalydeco® (iwakaftor) z 2015 roku [8]. Analitycy Agencji wraz z Prezesem wskazali na brak wystarczających dowodów na to, że poprawa w zakresie ppFEV1 u chorych na mukowiscydozę skutkuje wydłużeniem przeżycia. W związku z wątpliwościami związanymi z powyższą relacją wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego zebrano szereg dowodów naukowych wysokiej jakości wskazującymi jednoznacznie na istnienie zależności przeżycia od poziomu ppFEV1, a zatem słuszności wykorzystania w niniejszej analizie modelu przeżycia opisanego w publikacji *Liou 2001*.

W celu odnalezienia danych literaturowych w zakresie przeżycia w uzależnieniu od poziomu parametru ppFEV1 zastosowano strategię wyszukiwania w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed), przedstawioną poniżej w tabeli.

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cystic fibrosis" OR mucoviscidosis	49 438
2	Survival OR mortality OR survivorship	1 856 890
3	"forced expiratory volume" OR "forced expiratory volume in 1 second" OR FEV OR FEV1	44 308
4	#1 AND #2 AND #3	511

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje, prezentujące zależność przeżycia od poziomu ppFEV1: *Kerem 1992* [45]; *Hulzebos 2014* [38]; *Zolin 2018* [113]; *Desai 2018* [25]; *McColley 2017* [54]; *Nkam 2017* [60]; *Flores 2015* [31]; *Aaron 2015* [1]; *Stephenson 2014* [85]; *Simmonds 2010* [80]; *Courtney 2007* [23]; *Belkin 2006* [13]; *Aurora 2000* [12]; *Hayllar 1997* [37]; *Mayer-Hamblet 2002* [53]; *Vieni 2012* [104]; *Pianosi 2005* [67]; *Waters 2013* [107]; *Keating 2016* [43]; *Stern 2008* [86]; *Texereau 2006* [95]; *Schluchter 2002* [78]; *Milla 1998* [57].

19.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych należy stwierdzić, że leku Orkambi® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [99]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją LUM+IWA może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Orkambi® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

19.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 67.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 12.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 13.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 19.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 12.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 12.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności	TAK, rozdział 12.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 15.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 19.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 13.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 13.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 13.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

20. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w 2 r.ż. i starszych.....	25
Tabela 2. Cena leku Orkambi® (PLN)	27
Tabela 3. Koszt terapii z wykorzystaniem LUM+IWA.....	27
Tabela 4. Koszt terapii z wykorzystaniem LUM+IWA z uwzględnieniem RSS.....	28
Tabela 5. Roczna utrata produktywności w wyniku przedwczesnego zgonu.....	34
Tabela 6. Punkty końcowe dla ramienia technologii wnioskowanej.....	40
Tabela 7. Punkty końcowe dla ramienia komparatora - PLC.....	41
Tabela 8. Charakterystyka początkowa populacji wejściowej	45
Tabela 9. Współczynniki predykcji zgonu zgodnie z publikacją <i>Liou 2001</i>	46
Tabela 10. Ryzyko wystąpienia powikłań u chorych z CF w zależności od wieku	47
Tabela 11. Wartości median przeżycia oraz statystyk AIC i BIC w zależności od testowanej krzywej parametrycznej	52
Tabela 12. Średnie wartości czynników predykcyjnych z publikacji <i>Liou 2001</i>	55
Tabela 13. Stopy dyskontynuacji leczenia LUM+IWA (na jednego chorego na rok).....	58
Tabela 14. Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia	59
Tabela 15. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych.....	60
Tabela 16. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych dla BSC – analiza scenariuszy	61
Tabela 17. Roczne wielkości zmian parametru WFAZ.....	62
Tabela 18. Wielkości zmian parametru WFAZ – wariant analizy scenariuszy	62






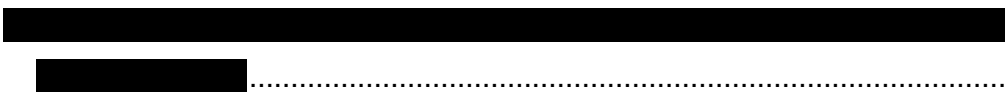
Tabela 19. Parametry funkcji określającej zależność liczby zaostrzeń od poziomu ppFEV1	63
Tabela 20. Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu	64
Tabela 21. Roczne częstości występowania cukrzycy związanej z CF ze względu na wiek i płeć chorego	65
Tabela 22. Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach.....	68
Tabela 23. Współczynniki funkcji użyteczności z badania <i>Solem 2016b</i>	70
Tabela 24. Dawkowanie LUM+IWA zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	75
Tabela 25. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	77
Tabela 26. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	78
Tabela 27. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i weryfikacją skuteczności leczenia do kwalifikacji przed rozpoczęciem leczenia w PL oraz w trakcie monitorowania leczenia w PL	79
Tabela 28. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym	80
Tabela 29. Koszt badania genetycznego uwzględniony w analizie scenariuszy.....	80
Tabela 30. Koszty opieki standardowej (BSC) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz wykorzystane w niniejszej analizie po uwzględnieniu inflacji.....	82
Tabela 31. Koszty leczenia chorych z określonym poziomem ppFEV1 na podstawie publikacji Jackson 2017 oraz uwzględnione w niniejszej analizie oszacowane odsetki	83
Tabela 32. Oszacowanie rocznego kosztu leczenia BSC dla chorych z daną mutacją w określonym wieku i poziomie ppFEV	84

Tabela 33.	Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym.....	84
Tabela 34.	Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji.....	85
Tabela 35.	Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości	85
Tabela 36.	Wycena zdarzeń niepożądanych rozważanych w niniejszej analizie.....	86
Tabela 37.	Wycena zabiegu przeszczepienia płuc	86
Tabela 38.	Koszty leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie płuc przyjęte w niniejszej analizie.....	87
Tabela 39.	Koszty różniące porównywane technologie (PLN)	89
Tabela 40.	Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	92
Tabela 41.	Wynik zdrowotny oszacowany na podstawie modelu.....	93
Tabela 42.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	94
Tabela 43.	Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności wraz z cenami progowymi leku.....	95
Tabela 44.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	98
Tabela 45.	Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	100
Tabela 46.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Orkambi® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	106

Tabela 47.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Orkambi® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	110
Tabela 48.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Orkambi® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej	115
Tabela 49.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Orkambi® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	120
Tabela 50.	Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	125
Tabela 51.	Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	128
Tabela 52.	Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	131
Tabela 53.	Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	134
Tabela 54.	Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	136
Tabela 55.	Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	139
Tabela 56.	Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS	142
Tabela 57.	Wyniki analizy z publikacji <i>Dilokthornsakul 2017</i> w porównaniu z wynikami niniejszej analizy.....	144
Tabela 58.	Wyniki analizy przedłożonej w NICE dla technologii wnioskowanej w porównaniu z wynikami niniejszej analizy	145
Tabela 59.	Wyniki analizy ekonomicznej <i>Sharma 2018</i>	150

Tabela 60. Wyniki scenariusza bazowego analizy ekonomicznej <i>Dilokthornsakul 2017</i>	152
Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	158
Tabela 62. Wartość wskaźnika ppFEV1 wraz z liczbą zaostrzeń objawów płucnych a użyteczność w skali EQ-5D – Solem 2016.....	162
Tabela 63. Pomiar jakości życia – <i>Chevreur 2016</i>	163
Tabela 64. Pomiar jakości życia – <i>Iskrov 2015</i>	163
Tabela 65. Pomiar jakości życia – <i>Acaster 2015</i>	164
Tabela 66. Strategia wyszukiwania zastosowana w bibliotece Cochrane i bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	165
Tabela 67. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	170

21. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	47
Rysunek 2. 	50
Rysunek 3. 	51
Rysunek 4. 	52
Rysunek 5. 	53
Rysunek 6. 	54
Rysunek 7. 	56
Rysunek 8. Wyniki przeszczepiania płuc w Polsce – dane Poltransplantu.....	67
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS	140
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS	141
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	160
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	167

22. Bibliografia

1. Aaron S., Stephenson A., Cameron D. i in., *A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis*. J Clin Epidemiol. 2015 Nov;68(11):1336-45
2. Acaster S., Pinder B., Mukuria C. i in., *Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches*, Health Qual Life Outcomes 2015, 13:33.
3. Adler A., Shine B., Chamnan P. i in., *Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults*. Diabetes care Sep 2008; 31(9):1789-1794
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
5. Ahmed N., Corey M., Forstner G. i in., *Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas*. Gut. 2003 Aug;52(8):1159-64
6. Ameljańczyk T., Czech M., Bator M., *Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients – reported data*. JHPOR 2012, 2:34-40
7. American Thoracic Society, *International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT)*. American journal of respiratory and critical care medicine. Jul 1998;158(1):335-339
8. Analiza weryfikacyjna dla leku Kalydeco®, Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015 z dnia 12 czerwca 2015 r.
9. Angelis A., Kanavos P., López-Bastida J. i in., *Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom*. BMC Health Serv Res. 2015 Sep 28;15:428
10. Anyanwu A., McGuire A., Rogers C. i in., *An economic evaluation of lung transplantation*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. Mar 2002;123(3):411-418; discussion 418-420
11. Aurora P., Stanojevic S., Wade A. i in., *Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine. Mar 15 2011;183(6):752-758

-
12. Aurora P., Wade A., Whitmore P. i in., *A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis*. Eur Respir J. 2000 Dec;16(6):1056-60
 13. Belkin R., Henig N., Singer L. i in., *Risk Factors for Death of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation*. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Mar 15; 173(6): 659–666
 14. Bradley J., Blume S., Balp M. i in., *Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study*. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):571-7
 15. Buzzetti R., Alicandro G., Minicucci L. i in., *Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis*, Journal of Cystic Fibrosis 2012, 11: 24-29
 16. Charakterystyka produktu leczniczego Advagraf®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Advagraf.pdf
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Orkambi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 18. Chevreul K., Berg Brigham K., Michel M. i in., *Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France*. J Cyst Fibros. 2015 May;14(3):384-91
 19. Chevreul K., Michel M., Brigham K. i in., *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe*. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18
 20. Cofta Sz., *Życie lepiej i dłużej z mukowiscydozą*, Adv Respir Med 2016; 84:307–309. doi: 10.5603/ARM.2016.0039 - wersja oryginalna : Cofta S., *Living better and longer with cystic fibrosis.*, Adv Respir Med 2016; 84:307–309
 21. Cogen J., Emerson J., Sanders D. i in., *Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients*. Pediatric pulmonology. Aug 2015;50(8):763-770
 22. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.10.2018 r.)
 23. Courtney J., Bradley J., Mccaughan J. i in., *Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol. 2007 Jun;42(6):525-32
 24. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 25. Desai S., Wong H., Sykes J. i in., *Clinical Characteristics and Predictors of Reduced Survival for Adult-diagnosed Cystic Fibrosis. Analysis of the Canadian CF Registry*. Ann Am Thorac Soc. 2018 Oct;15(10):1177-1185
-

-
26. Dilokthornsakul P., Patidar M., Campbell J. i in., *Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation*. Value Health. 2017 Dec;20(10):1329-1335
 27. ██████████ Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. *Analiza kliniczna*
 28. ██████████ Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. *Analiza problemu decyzyjnego*
 29. European Medicines Agency, *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis*, EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr, 2009
 30. European Medicines Agency, Orphan designation (data dostępu: 16.10.2018 r.) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce&jseabled=true
 31. Flores J., Rovedder P., Ziegler B. i in., *Clinical Outcomes and Prognostic Factors in a Cohort of Adults With Cystic Fibrosis: A 7-Year Follow-Up Study*. Respiratory Care February 2016, 61 (2) 192-199
 32. Gee L., Abbott J., Conway S. i in., *Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2002 Sep;1(3):137-45
 33. Główny Urząd Statystyczny, *Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. Inflacja)*, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/>
 34. Goss C., Burns J., *Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis*. Thorax. Apr 2007;62(4):360-367
 35. GRADE Working Group, Grading quality of evidence and strength of recommendations; British Medical Journal 2004, 328: 1490
 36. Gu Y., Garcia-Perez S., Massie J. i in., *Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data*, Eur J Health Econ 2015, 9;16(7):709-17
 37. Hayllar K., Williams S., Wise A. i in., *A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis*. Thorax. 1997 Apr;52(4):313-7
-

-
38. Hulzebos E., Bomhof-Roordink H., van de Weert-van Leeuwen P. i in., *Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis*. Med Sci Sports Exerc. 2014 Nov;46(11):2047-52
39. Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01>
40. Iskrov G., Stefanov R., López-Bastida J. i in., *Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria*. Folia Med (Plovdiv). 2015 Jan-Mar;57(1):56-64
41. Jackson A.D., Jackson A.L. and Fletcher G. i in. *Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012*, Pharmacoeconomics 2017, 35 (10):1087-1101
42. ██████████ Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
43. Keating C., Poor A., Liu X. i in., *Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline*. J Cyst Fibros. 2017 Jan;16(1):78-84
44. Keogh R., Szczesniak R., Taylor-Robinson D. i in., *Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data*. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):218-227
45. Kerem E., Reisman J., Corey M. i in., *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med. 1992 Apr 30;326(18):1187-91
46. Konstan M., Morgan W., Butler S. i in. *Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis*. The Journal of pediatrics. Aug 2007;151(2):134-139
47. Konstan M., Wagener J., Vandevanter D. i in. *Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis*. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. Sep 2012;11(5):405-411
48. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B. i in. *Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study*, Lancet Respir Med 2017, 5(2):107-118.
49. Kopciuch D., Zaprutko T., Paczkowska A. i in., *Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally*, Public Health 2017, 7;148:49-55
-

-
50. Łanda K. (red.) i in., *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*; CEESTAHC, Kraków 2008
 51. Liou T. G., Adler F. R., FitzSimmons S. C. i in., *Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis*, Am J Epidemiol 2001, 153 (4): 345-352
 52. MacKenzie T., Gifford A., Sabadosa K. i in., *Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry*. Ann Intern Med. 2014;161:233–41
 53. Mayer-Hamblett N., Rosenfeld M., Emerson J. i in., *Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality*. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 15;166(12 Pt 1):1550-5
 54. McColley S., Schechter M., Morgan W. i in., *Risk factors for mortality before age 18 years in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol. 2017 Jul;52(7):909-915
 55. McKone E., Goss C., Aitken M., *CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis*. Chest. Nov 2006;130(5):1441-1447
 56. McNamara J., McColley S., Marigowda G. i in., *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study*, Lancet Respir Med. 2019, S2213-2600 (18) 30460-0
 57. Milla C., Warwick W., *Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function*. Chest. 1998 May;113(5):1230-4
 58. Milla C. E., Ratjen F., Marigowda G. i in., *Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR*, Am J Respir Crit Care Med 2017, 195 (7): 912-920
 59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 60. Nkam L., Lambert J., Latouche A. i in., *A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2017 Nov;16(6):702-708
 61. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.
 62. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
-

-
63. Orlewska E., Podstawy farmakoekonomiki, Warszawa 1999, str. 180-192; Drummond M., Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
64. Patient Registry, Annual Data Report 2011
65. Patient Registry, Annual Data Report 2016
66. Peterson M., Jacobs D., Milla C. i in., *Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis*. Pediatrics. Sep 2003;112(3 Pt 1):588-592
67. Pianosi P., Leblanc J., Almudevar A. i in., *Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis*. Thorax. 2005 Jan;60(1):50-4
68. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych*, Warszawa 2016
69. Poltransplant, Biuletyn Informacyjny Nr 1 (26), Czerwiec 2018, https://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2018.html
70. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2018)
71. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. i in., *Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial*, Lancet Respir Med 2017, 5(7):557-567.
72. Rekomendacja nr 54/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powł.; 150 mg; 56 tabl., w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84"
73. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
74. Sanders D., Li Z., Brody A. i in., *Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine. Oct 1 2011;184(7):816-821
-

-
75. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1*, *Pediatrics polska* 2017, 92: 431-445
76. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2*, *Pediatrics polska* 2017: 1-13
77. Sawicki G., Konstan M., McKone E. i in., *Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation*. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference May 19-24, 2017, 2017; Washington, DC
78. Schluchter M., Konstan M., Davis P. i in., *Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients*. *Stat Med.* 2002 May 15;21(9):1271-87
79. Sharma D., Xing S., Hung Y-T. i in., *Cost-effectiveness analysis of lumacaftor and ivacaftor combination for the treatment of patients with cystic fibrosis in the United States*. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 29;13(1):172
80. Simmonds N., Macneill S., Cullinan P. i in., *Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study*. *Eur Respir J.* 2010 Dec;36(6):1277-83
81. Solem C., Vera-Llonch M., Liu S. i in., *Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis*. *Health and Quality of Life Outcomes* (2016) 14:63
82. Solem C., Vera-Llonch M., Tai M. i in., *Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation*. Paper presented at: ISPOR 21st Annual International Meeting May 21-25, 2016, 2016; Washington, DC
83. Sprawne Państwo. Program EY, *Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia*, Warszawa 2013.
84. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
85. Stephenson A., Tom M., Berthiaume Y. i in., *A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study*. *Eur Respir J.* 2015 Mar;45(3):670-9
86. Stern M., Wiedemann B., Wenzlaff P. i in., *From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006*. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):29-35
-

-
87. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę*, Poznań 2011, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/212709/index.pdf>
 88. Strona internetowa Głównego Urzędu Statystycznego: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
 89. Strona internetowa Głównego Urzędu Statystycznego: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>
 90. Strona internetowa NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398>
 91. Strona internetowa Zakładu Ubezpieczeń Społecznych; <http://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/absencja-chorobowa>
 92. Suthoff E., Bonafede M., Limone B. i in., *Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis*. *Journal of medical economics*. Sep 2016;19(9):845-851
 93. Szczesniak R., Heltshe S.L., Stanojevic S., *Use of FEV1 in Cystic Fibrosis Epidemiologic Studies and Clinical Trials: A Statistical Perspective for the Clinical Researcher.*, *J Cyst Fibros*. 2017 May; 16(3): 318–326
 94. Tappenden P., Sadler S., Wildman M. i in., *An Early Health Economic Analysis of the Potential Cost Effectiveness of an Adherence Intervention to Improve Outcomes for Patients with Cystic Fibrosis*. *Pharmacoeconomics*. 2017 Jun;35(6):647-659
 95. Texereau J., Jamal D., Choukroun G. i in., *Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study*. *Respir Res*. 2006 Jan 26;7:14
 96. Turkovic L., Ranganathan S., *Structural determinants of long term functional outcomes in children with cystic fibrosis*. *J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A4845
 97. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2008
 98. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2016
 99. 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 poz. zm.)
 100. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 101. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-

-
102. Vadagam P., Kamal K., Covvey J. i in., *Cost-Effectiveness and Budget Impact of Lumacaftor/Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis*. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Oct;24(10):987-997
 103. Vermeulen F., Proesmans M., Boon M. i in., *Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis*. Thorax. Jan 2014;69(1):39-45
 104. Vieni G., Faraci S., Collura M. i in., *Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis*. Clin Nutr. 2013 Jun;32(3):382-5
 105. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, et al. *Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation*. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. Jul 2018;17(4):503-510
 106. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. i in., *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*, N Engl J Med 2015, 373(3):220-231.
 107. Waters V., Atenafu E., Lu A. i in., *Chronic Stenotrophomonas maltophilia infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients*. J Cyst Fibros. 2013 Sep;12(5):482-6
 108. Whiting P., Al M., Burgers L. i in., *Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis*. Health technology assessment. Mar 2014;18(18):1-106
 109. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie z dnia 19 grudnia 2017 r.
 110. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia specjalistyczne z dnia 23 sierpnia 2018 r.
 111. Zarządzenie Nr 94/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z dnia 14 września 2018 r.
 112. Zemel B., Jawad A., FitzSimmons S. i in., *Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry*. The Journal of pediatrics. Sep 2000;137(3):374-380
 113. Zolin A., Bossi A., Cirilli N. i in., *Cystic Fibrosis Mortality in Childhood. Data from European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*. Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep; 15(9): 2020.
-