



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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.

Warszawa, 06.08.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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 wpływu na system ochrony zdrowia 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;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Wnioski końcowe

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 (Polnad) Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Kontakt do zleceniodawcy: [Redacted]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	23
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	23
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	23
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	25
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	25
2.6. Analiza kosztów	26
2.6.1. Koszt leku.....	27
2.6.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym	30
2.6.3. Koszt opieki standardowej (BSC)	30
2.6.4. Koszt leczenia zaostrzeń	32
2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	33
2.6.6. Koszt przeszczepienia płuc	33
2.6.7. Koszty pośrednie.....	33

2.6.8. Podsumowanie kosztów	33
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	36
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	36
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	37
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	37
3. Analiza wrażliwości	50
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	68
5. Aspekty etyczne i społeczne	68
6. Założenia i ograniczenia	70
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	72
8. Załączniki	73
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	73
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	74
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	76
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	78
8.5. Wyniki badania ankietowego.....	81
9. Spis tabel	82
10. Spis rysunków	84
11. Bibliografia.....	85

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza leczenie wspomagające
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> – zwłóknienie torbielowate, mukowiscydoza
CFRD	ang. <i>Cystic fibrosis-related diabetes</i> – cukrzyca współistniejąca z mukowiscydozą
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – mukowiscydozowy przezłonowy regulator przewodnictwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECFS	ang. <i>European Cystic Fibrosis Society</i> – Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
IWA	iwakaftor
LUM	lumakaftor
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ppFEV1	ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> – przewidywana nasilona objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
r.ż.	rok życia
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki płatnika publicznego (oraz łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów, a także wydatki sektora finansowego w perspektywie społecznej) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta), perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy społecznej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się we wrześniu 2019 r. Okres od września 2019 do sierpnia 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 1. rok refundacji, okres od września 2020 do sierpnia 2021 roku w dalszej części opracowania określano jako 2 rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (lek Orkambi®) do projektowanego *Programu lekowego* leczenia mukowiscydozy.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją genu F508del genu CFTR. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować jedynie leczenie objawowe teraz będą mogli skorzystać z terapii lekiem Orkambi®, który jako pierwszy z leków wykorzystywanych w leczeniu mukowiscydozy wpływa na mechanizm choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Orkambi® zapewni chorym na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED] Obecnie nie stosuje się jednak żadnej innej terapii stanowiącej leczenie przyczynowe, która byłaby skuteczna w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. [REDACTED]

[REDACTED]

Zakwalifikowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem do *Programu lekowego* zapewni pacjentom lepszą kontrolę choroby (funkcji spirometrycznych i stanów zaostrzeń objawów płucnych) oraz istotnie wpłynie na poprawę jakości życia tych chorych. Orkambi® stosowany będzie w grupie chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor, LUM+IWA) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orkambi® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o 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 (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną Ustawą o refundacji) [1, 14, 23].
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: danych epidemiologicznych na podstawie rozprawy doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011*, a także danych refundacyjnych NFZ dla tobramycyny oraz badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w ośrodkach leczenia mukowiscydozy w Polsce.
-

3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2019 roku.
4. Oszacowano stosowanie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (BSC).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 14].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2019 do sierpnia 2021 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* [19], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [14].

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

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia 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.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [11]).

¹ 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

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

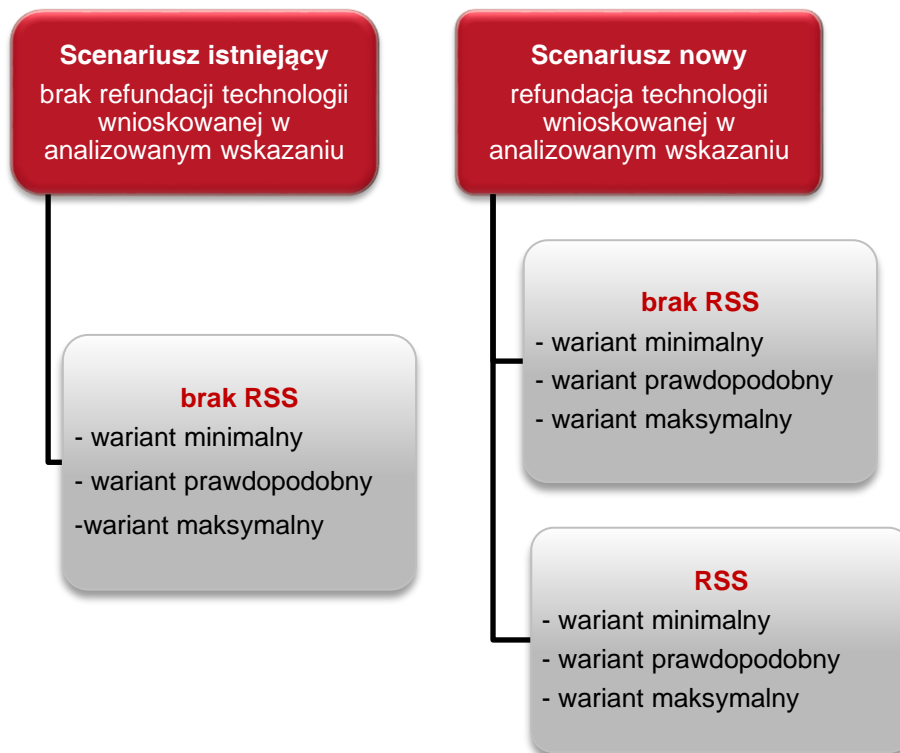
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [14].]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Orkambi®*, lek wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 2. r.ż. i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie ankiety przeprowadzonej w ośrodkach leczenia mukowiscydozy (załącznik, rozdział 8.5), danych epidemiologicznych (*Stężowska-Kubiak 2011* [19]) oraz danych refundacyjnych NFZ dla tobramycyny.

2.5.1.1. Chorzy na mukowiscydozę

Obecnie nie funkcjonuje już w Polsce krajowy rejestr chorych na mukowiscydozę. Polska dołączyła do Europejskiego Rejestru chorych na mukowiscydozę - *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ale nie ma jeszcze danych z tego rejestru, na których można by oprzeć oszacowanie populacji [6, 20]. W literaturze można odnaleźć jednak kilka źródeł, które określają szacunkową liczbę chorych na mukowiscydozę. W rozprawie doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011* [19] dotyczącej charakterystyki epidemiologiczno-klinicznej polskiej populacji chorych na mukowiscydozę autorka przywołuje dane z polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę z końca września 2010 roku, określając, że zarejestrowanych w tamtym czasie w rejestrze było 1 440 żyjących chorych. Zgodnie z danymi podanymi w *Internie Szczeklika* z 2014 roku [7], chorych na mukowiscydozę jest ok. 1 500. Na potrzeby analizy weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® z 2015 r. analitycy Agencji dokonali oszacowania liczby chorych na podstawie zrealizowanych świadczeń związanych z mukowiscydozą [2]. Po usunięciu powtarzających się numerów PESEL, analitycy określili, że liczba chorych na mukowiscydozę wynosi 2 752 osób. Oszacowanie to cechuje się jednak pewną niepewnością ze względu na możliwość przeszacowania liczby chorych związanego z występowaniem jednorazowych świadczeń, które służyły potwierdzeniu diagnozy mukowiscydozy oraz

dublowaniu chorych przez uwzględnianie numerów PESEL rodziców². Ze względu na niepewność przedstawionych danych zdecydowano się na oszacowanie liczby chorych na mukowiscydozę z wykorzystaniem danych epidemiologicznych oraz danych refundacyjnych.

We wspomnianej rozprawie doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011* [19] określono liczbę chorych przyjmujących tobramycynę w ciągu wcześniejszego roku kalendarzowego (czyli w 2010 roku). Spośród przeanalizowanych 439 chorych tylko 5,2% stosowało ten lek. W warunkach polskiej praktyki klinicznej tobramycyna dostępna jest w leczeniu chorych z mukowiscydozą i towarzyszącymi przewlekłymi zakażeniami *Pseudomonas aeruginosa* w ramach programu lekowego *Leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*. W ramach wspomnianego programu leczeniu poddawani są chorzy powyżej 6 roku życia, którzy oprócz przewlekłego zakażenia wspomnianą bakterią wykazują także odporność na inną substancję służącą leczeniu zakażeń bakteryjnych – kolistynę. Założono, że odsetek chorych stosujących tobramycynę pozostaje na stałym, niskim poziomie (ze względu na zapisy programu ograniczające stosowanie leku) i wykorzystano go do oszacowania liczby wszystkich chorych na mukowiscydozę na podstawie danych refundacyjnych dla tobramycyny (z okresu od 2014 roku do lipca 2018 roku włącznie). Stosowanie tobramycyny w ramach programu lekowego odbywa się w 28-dniowych naprzemiennych cyklach aktywnego leczenia (przy dawkowaniu 300 mg dwa razy na dobę) i 28-dniowych cyklach przerw w leczeniu. Po uwzględnieniu rocznego zużycia leku przypadającego na jednego chorego, danych refundacyjnych dla tobramycyny (liczby zrefundowanych opakowań), odsetka 5,20% chorych na CF stosującego tobramycynę oraz liczby dni (365,25) przypadających na rok kalendarzowy określono roczną liczbę chorych przyjmujących tobramycynę i ujęto ją w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Liczba chorych na mukowiscydozę stosujących tobramycynę w latach 2014 - 2018

Rok	Ilość zrefundowanych opakowań	Liczba chorych stosujących tobramycynę	Liczba chorych na mukowiscydozę
2014	374,00	57	1 103
2015	449,68	69	1 326
2016	511,00	78	1 507

² Dzieci, które nie posiadały swojego numeru PESEL w trakcie udzielania świadczenia przyporządkowane miały numer PESEL rodziców, a w późniejszym czasie otrzymywały świadczenia już ze swoim numerem.

Rok	Ilość zrefundowanych opakowań	Liczba chorych stosujących tobramycynę	Liczba chorych na mukowiscydozę
2017	508,25	78	1 499
2018*	414,00	95	1 831

*Dane od stycznia do sierpnia 2018 włącznie

[Redacted text]

Liczebność chorych na mukowiscydozę począwszy od 2018 r. została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Liczba chorych na mukowiscydozę w latach 2018 - 2021

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

2.5.1.2. Rozpowszechnienie homozygotycznej mutacji F508del genu CFTR

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 3.

Częstość występowania mutacji F508del na podstawie danych literaturowych wraz z oszacowanym odsetkiem chorych z daną mutacją wśród wszystkich chorych na mukowiscydozę

Parametr	Wartość parametru ze źródła	Źródło	Oszacowany parametr	Wartość oszacowanego parametru
Liczba chorych z mutacją F508del/F508del	10	Szwed 2017 [21]	Odsetek chorych z mutacją F508del/F508del wśród dorosłych chorych na mukowiscydozę	16,67%
Odsetek chorych z mutacją F508del/F508del	45,90%	Olszowiec-Chlebna 2014 [12]	Odsetek chorych z mutacją F508del/F508del wśród dzieci chorych na mukowiscydozę	45,90%
Odsetek chorych z mutacją F508del/F508del wśród chorych z mutacją F508del występującą przynajmniej na jednym allelu	51,30%	Stężowska-Kubiak 2011 [19]	Odsetek chorych z mutacją F508del/F508del wśród chorych na mukowiscydozę	38,24%
Częstość występowania mutacji F508del	54,54%	Ziętkiewicz 2014 [27]		54,54%

[Redacted text block]

2.5.1.3. Program lekowy

[Redacted text block]

Z kolei istnieją wiarygodne dane dotyczące liczby przeszczepień płuc w Polsce u chorych z mukowiscydozą³. Przeanalizowano statystyki grup JGP dla świadczenia *Przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą* z lat 2015 – 2017 [18]. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę wykonanych zabiegów.

Tabela 4.
Liczba wykonanych zabiegów przeszczepienia obu płuc u chorych z mukowiscydozą

Rok	Liczba hospitalizacji związana z wykonaniem świadczenia <i>Przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą</i>
2015	6
2016	11
2017	7

2.5.1.4. Liczebność populacji

³ Zgodnie z danymi literaturowymi u chorych z mukowiscydozą wykonuje się najczęściej przeszczepienia płuc. Wykonywane są także przeszczepienia innych narządów (poniżej 5 zabiegów w 2017 wśród chorych w Wielkiej Brytanii, według raportu na podstawie rejestru CF), nie istnieją jednak dane związane z przeszczepieniami innymi niż przeszczepienia płuc u chorych z mukowiscydozą w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Tabela 5.
Liczba chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w 6. r.ż. i starszych

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

[REDACTED]

Tabela 6.
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]

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Orkambi®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [3]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (Tabela 6.).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie LUM+IWA nie jest w Polsce stosowany.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populacja w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Orkambi® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.1.4 , Tabela 6. oraz rozdział 2.5.2).

2.5.4.1. Udziały w rynku

[Redacted content]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Wielkość dostaw leku Orkambi®, konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.). W celu oszacowania wielkości dostaw wykorzystano odnaleziony w literaturze rozkład wieku chorych na mukowiscydozę w populacji polskiej. Rozkład ten wykorzystano do oszacowania populacji chorych, którzy znajdą się w grupie wiekowej 2-5, 6-11 oraz 12+ (wiek określa jaką prezentację leku będzie przyjmował pacjent). Poniższa tabela przedstawia wspomniany rozkład wieku zawarty w pracy *Stężowska-Kubiak 2011* [19].

Tabela 7.
Rozkład wieku chorych na mukowiscydozę określony dla kohorty 1 440 chorych zgodnie z publikacją *Stężowska-Kubiak 2011*

Grupa wiekowa	Liczba chorych	Odsetek chorych w danej grupie wiekowej
0-5	302	0,21
6-10	273	0,19
11-15	294	0,20
16-20	237	0,16
21-25	155	0,11
26-30	105	0,07
31-35	44	0,03
36-40	18	0,01
>41	12	0,01



2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji Orkambi®, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 8.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 1 ust. 1pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [9]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego, perspektywie wspólnej oraz perspektywie społecznej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leku (technologii wnioskowanej);

- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym;
- ⊗ koszt opieki standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń;
- ⊗ koszty leczenia zaostrzeń;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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) oraz koszt leczenia zaostrzeń rozpatrywane są w ramach obu ramion komparatorów w tej samej wielkości. Różnice w skumulowanej wartości dla tych kategorii kosztowej wynikają ze skuteczności technologii wnioskowanej wpływającej na różnice w długości życia chorego (parametry zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej*) oraz liczbę zaostrzeń.

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.

Ze względu na brak wiarygodnych i aktualnych źródeł dotyczących zużycia zasobów opieki zdrowotnej u chorych na mukowiscydozę w Polsce, w niniejszej analizie wykorzystano koszty opieki standardowej chorych na mukowiscydozę oraz leczenia zaostrzeń występujących u tych chorych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® [2]. Dodatkowo w celu zróżnicowania kosztu ze względu na wiek chorych, mutację oraz poziom ppFEV1 wykorzystano publikację *Jackson 2017* [8], w której analizowano koszty terapii wśród chorych na mukowiscydozę na podstawie rekordów z irlandzkiego rejestru z lat 2008 – 2012.

Zużycie zasobów w projektowanym programie lekowym określono na podstawie ChPL Orkambi®, a ich wycenę przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [26].

Cenę jednostkową LUM+IWA otrzymano od Zamawiającego [4].

2.6.1. Koszt leku

2.6.1.1. Dawkowanie leków

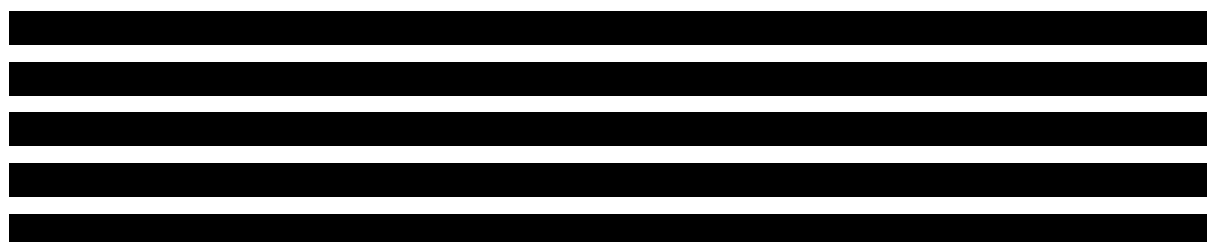
LUMAKAFTOR + IWAKAFTOR

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Orkambi®* [3] 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. Dzieci w wieku 6. – 11. r.ż. powinny przyjmować dwie tabletki (każda tabletka 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 starsze powinny przyjmować dwie tabletki (każda tabletka 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 saszetka 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 saszetka 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 9.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Wiek	Dobowa dawka leku	
	LUM (mg) / IWA (mg)	
Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała poniżej 14 kg	200	250
Chorzy w wieku 2. - 5. r.ż. z masą ciała powyżej 14 kg	300	376
Chorzy w wieku 6. - 11. r.ż.	400	500
Chorzy w wieku 12. r.ż. i starsi	800	500



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 11.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

2.6.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym

Opis doboru oraz wyceny badań, które będą wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia lumafaktorem skojarzonym z iwakaftorem zgodnie z projektem Programu lekowego zawarte zostały w *Analizie ekonomicznej* [9]. Poniższa tabela przedstawia ostateczne koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 12.
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

2.6.3. Koszt opieki standardowej (BSC)

Zgodnie z definicją opieki standardowej u chorych na mukowiscydozę przedstawioną w *Analizie ekonomicznej* [9] w niniejszej analizie przyjęto, że w ramach opieki standardowej chorzy korzystają z leczenia farmakologicznego (leków mukolitycznych, rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów, enzymów trzustkowych oraz antybiotyków⁴) oraz нефarmakologicznego (rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii oraz diety).

W *Analizie ekonomicznej* [9] przedstawiono dokładny opis szacowania kosztów zaczerpniętych z Analizy weryfikacyjnej dla wcześniejszego raportu dla leku *Kalydeco*® (skorygowanych o współczynniki inflacji) oraz zróżnicowanych ze względu na mutację oraz poziom ppFEV1 na podstawie publikacji *Jackson 2017* [8].

W poniższej tabeli przedstawiono zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej* koszty wraz z oszacowaniem i przyjętym w niniejszej analizie kosztem BSC.

Tabela 13.
Koszty opieki standardowej (BSC) uwzględniony w niniejszej analizie

⁴ Oprócz antybiotyków podawanych w ramach leczenia zaostrzeń

Tabela 14.
Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym

2.6.4. 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® [2] i uwzględnione również w *Analizie ekonomicznej* [9]. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia zaostrzeń po uwzględnieniu inflacji.

Tabela 15.

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® [2]. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie wrażliwości koszty.

Tabela 16.

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

2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

[Redacted text]

[Redacted text] Opis prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń oraz ich wycena zawarte zostały w Analizie ekonomicznej [9].

2.6.6. Koszt przeszczepienia płuc

W niniejszej analizie uwzględniono koszt przeszczepienia płuc oraz leczenie po zabiegu. Dokładny opis prawdopodobieństwa wykonania zabiegu oraz wyceny kosztów związanych z przeszczepieniem płuc zawarto w Analizie ekonomicznej [9].

[REDAKTED]	[REDAKTED]	
	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Liczebność populacji docelowej	Tabela 8.	Oszacowania własne
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Oszacowanie własne
Koszty	Rozdział 2.6, Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna [9]


2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy


Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne), w perspektywie wspólnej oraz


perspektywie społecznej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.


W niniejszej analizie wykorzystano wartości kosztów oszacowane w ramach modelowania przedstawionego w Analizie ekonomicznej. Wszystkie rozpatrywane kategorie kosztów zostały zsumowane w całym horyzoncie czasowym analizy a następnie podzielone przez zagregowane wartości lat życia tak, aby uzyskać średni roczny koszt każdej z kategorii kosztowych. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych w populacji docelowej oszacowaną dla 1. roku refundacji (w wariantcie maksymalnym wzięto pod uwagę wartość dla pełnego roku 2019). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. 







Obecnie LUM+IWA nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 19.
Wyniki analizy wpływu na budżet 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]						

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 20.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						
Kategoria						

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 21.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej 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]						

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 22.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						
Kategoria						

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 23.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej 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]						

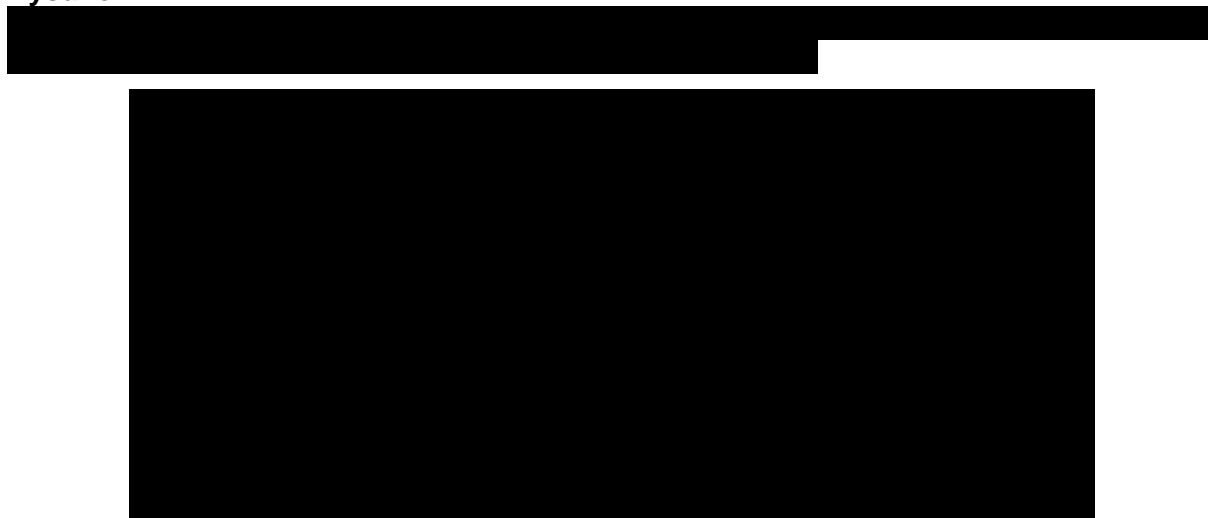
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]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

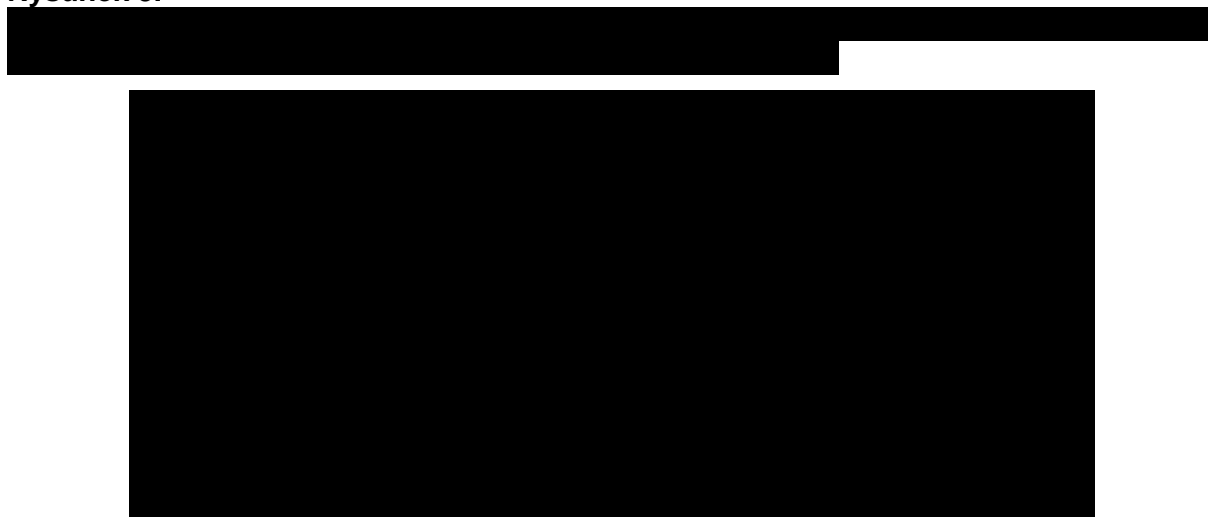
* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

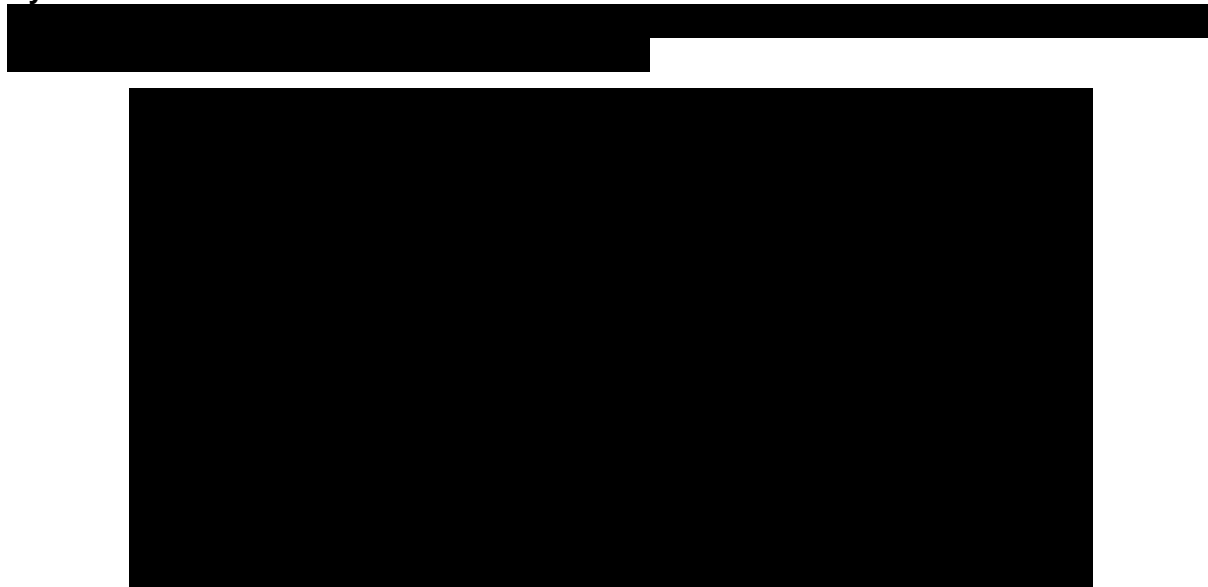
Rysunek 2.



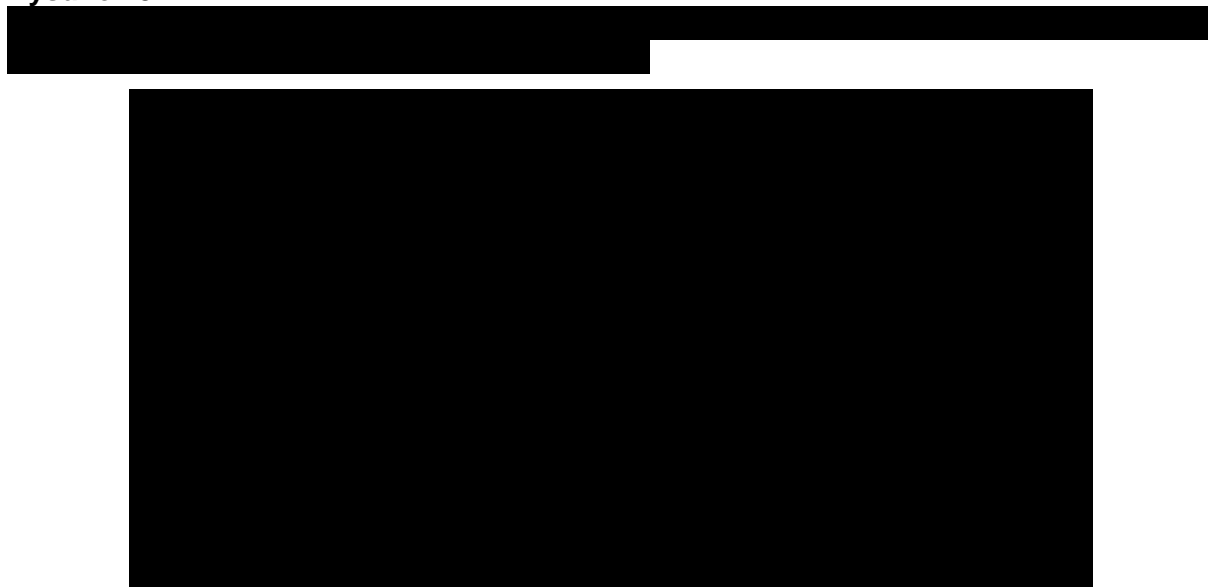
Rysunek 3.



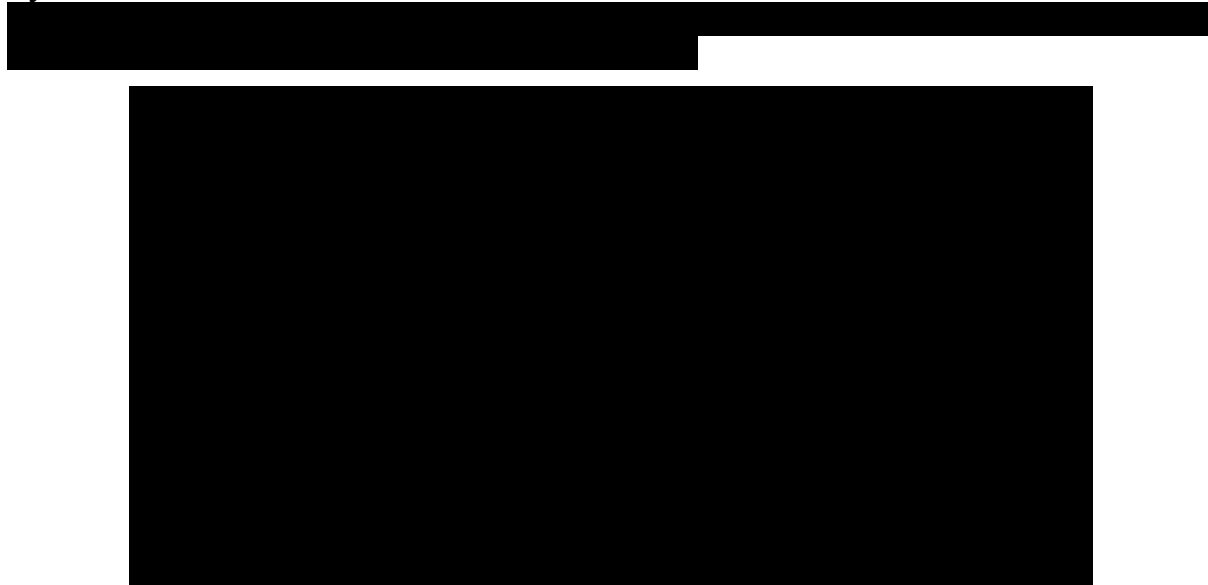
Rysunek 4.



Rysunek 5.



Rysunek 6.



Rysunek 7.



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności przedstawiono w poniższej tabeli. Opis wariantów wraz z uzasadnieniem oraz źródłami oszacowań został zawarty w Analizie ekonomicznej, ze względu na fakt, że większość wariantów ma związek z modelowaniem przeżycia chorych [9].

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR, w ramach *programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Wprowadzenie nowej terapii w leczenie chorych z mukowiscydozą nie przyczyni się do konieczności dodatkowych szkoleń i kształcenia personelu medycznego. Chorzy przyjmują IWA+LUM zostaną poddani dokładnemu monitorowaniu leczenia w celu określenia poprawy stanu jego zdrowia (badania spirometryczne, konsultacje okulistyczne czy też testy potowe), nie będzie się to jednak wiązało z zatrudnieniem dodatkowego personelu bądź zwiększeniem liczności odpowiedniej aparatury medycznej. Ponadto w Polsce chorymi na mukowiscydozę zajmują się wysoko wykwalifikowani specjaliści w tej dziedzinie, opracowane są również szczegółowe wytyczne leczenia mukowiscydozy, w których zebrano procedury opieki nad tą grupą chorych [15].

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Orkambi® w ramach *programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia poprawia wyniki badań spirometrycznych oraz wpływa na redukcję zaostrzeń objawów płucnych [5], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej standardowej opieki wspomagającej. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono brak istotnych różnic w występowaniu działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) między grupami w badaniu *Ratjen 2017* u chorych w wieku 6-11 lat oraz akceptowalny poziom ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i

infekcyjnych zaostrzeń płucnych u chorych wieku 12+ na podstawie badań *TRAFFIC/TRANSPORT* [25].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Mutacja F508del genu CFTR powoduje, że wraz z wiekiem pogarsza się stan zdrowia pacjenta, ponadto zwiększa się liczba zaostrzeń i powikłań związanych z mukowiscydozą, jak np. rozwój cukrzycy lub osteoporozy. Dostępność leczenia przyczynowego pozwoli utrzymać wskaźnik masy ciała do wieku oraz wskaźnik BMI na prawidłowym poziomie, co wpłynie na redukcję długookresowych komplikacji związanych z chorobą oraz wydłuży spodziewaną długość życia chorych.

Należy silnie zaznaczyć, iż mukowiscydoza jest chorobą, której objawy są trudne do przewidzenia oraz ma znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych. Stan kliniczny utrudnia aktywności dnia codziennego oraz często uniemożliwia realizację życiowych planów. Leczenie wymaga częstych wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej oraz ośrodkach rehabilitacyjnych przez co chorzy odczuwają także skutki choroby pod kątem sytuacji materialnej i finansowej ograniczając możliwość znalezienia stabilnej i pełnoetatowej pracy lub zdobycia odpowiedniego wykształcenia. Chorzy z mukowiscydozą w większości przypadków są zobowiązani do stosowania wysokotłuszczowej lub wysokokalorycznej diety, a presja związana z koniecznością przybrania na wadze może także prowadzić do napięć emocjonalnych prowadzących do obniżonej pewności siebie, niepokoju lub depresji. Symptomy te, towarzyszące chorym na CF, pojawiają się kilkakrotnie częściej niż w populacji generalnej i uwidaczniają się przez całe życie chorego. Przyczyną ich pojawienia się jest także poczucie bycia obciążeniem dla rodziny (konieczność wykonywania codziennych zabiegów fizjoterapeutycznych angażuje najczęściej najbliższe osoby), brak samodzielności w codziennych czynnościach oraz świadomość tego, iż choroba jest nieuleczalna. Chorzy często mają także trudności w utrzymywaniu kontaktów towarzyskich przez co wzrasta u nich poczucie izolacji i wykluczenia.

Chorzy z mukowiscydozą często umierają w wieku młodzieńczym, mediana czasu przeżycia nie przekracza 33 lat. Związane jest to w głównej mierze z tym, iż nie ma obecnie dostępnego w systemie refundacji skutecznego leku na mukowiscydozę, działającego na przyczynę choroby. Pozytywna decyzja związana z refundacją leku Orkambi® wychodzi naprzeciw

znaczącej grupy chorych na mukowiscydozę i daje im szansę na istotną poprawę ich jakości życia.

Poniższa tabela (Tabela 30.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 30.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należą:

[Redacted text block]

⊕ [REDACTED]

- ⊕ Uwzględnienie wszystkich rozpatrywanych kategorii kosztowych na podstawie modelowania przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej*. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Orkambi® (lumakaftor skojarzony z iwakaftorem) *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *lek stosowany w programie lekowym*.

Chorzy z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR obecnie nie mają dostępu do żadnej terapii systemowej dedykowanej ich chorobie. Finansowanie LUM+IWA w ramach programu lekowego umożliwi zastosowanie pierwszej terapii ukierunkowanej na podłoże choroby i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór skutecznego i bezpiecznego sposobu leczenia.

[Redacted text block consisting of six horizontal black bars]

8. Załączniki

8.1. 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 [23]. 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 substancja 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*.

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 31.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących 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
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.5. Wyniki badania ankietowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych z ośrodków leczących chorych na mukowiscydozę w zakresie występujących mutacji genu CFTR oraz ograniczeń związanych z wiekiem wskazano w poniższej tabeli. Ekspertów zapytano także o liczebność chorych z określonymi mutacjami w Polsce, jednak żaden z nich nie oszacował takich danych.

Tabela 40.
Wyniki badania ankietowego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych na mukowiscydozę stosujących tobramycynę w latach 2014 - 2018.....	16
Tabela 2. Liczba chorych na mukowiscydozę w latach 2018 - 2021	17
Tabela 3. Częstość występowania mutacji F508del na podstawie danych literaturowych wraz z oszacowanym odsetkiem chorych z daną mutacją wśród wszystkich chorych na mukowiscydozę.....	18
Tabela 4. Liczba wykonanych zabiegów przeszczepienia obu płuc u chorych z mukowiscydozą.....	20
Tabela 5. Liczba chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w 6. r.ż. i starszych	22
Tabela 6. Liczba chorych na mukowiscydozę z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR w 2. r.ż. i starszych	23
Tabela 7. Rozkład wieku chorych na mukowiscydozę określony dla kohorty 1 440 chorych zgodnie z publikacją <i>Stężowska-Kubiak 2011</i>	24
Tabela 8. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	25
Tabela 9. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	28
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	29
Tabela 11. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	29
Tabela 12. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym	30
Tabela 13. Koszty opieki standardowej (BSC) uwzględniony w niniejszej analizie.....	31
Tabela 14. Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym	32
Tabela 15. Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji.....	32
Tabela 16. Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości	33
Tabela 17. Koszty różniące porównywane technologie (PLN)	34
Tabela 18. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	38

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	39
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	41
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	42
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS	45
Tabela 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	51
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS	54
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS	57
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej z RSS	61
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej bez RSS	64
Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne	70
Tabela 31. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	76
Tabela 32. Określenie wielkości dostaw prezentacji Orkambi® 100 mg (LUM) + 125 mg (IWA), 56 sas. w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	78
Tabela 33. Określenie wielkości dostaw prezentacji Orkambi® 100 mg (LUM) + 125 mg (IWA), 56 sas. w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	78
Tabela 34. Określenie wielkości dostaw prezentacji Orkambi® 150 mg (LUM) + 188 mg (IWA), 56 sas. w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	78

Tabela 35. Określenie wielkości dostaw prezentacji Orkambi® 150 mg (LUM) + 188 mg (IWA), 56 sasz. w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	79
Tabela 36. Określenie wielkości dostaw prezentacji Orkambi® 100 mg (LUM) + 125 mg (IWA), 112 tabl. w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	79
Tabela 37. Określenie wielkości dostaw Orkambi® 100 mg (LUM) + 125 mg (IWA), 112 tabl. w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	79
Tabela 38. Określenie wielkości dostaw Orkambi® 200 mg (LUM) + 125 mg (IWA), 112 tabl. w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	80
Tabela 39. Określenie wielkości dostaw Orkambi® 200 mg (LUM) + 125 mg (IWA) w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	80
Tabela 40. Wyniki badania ankietowego	81

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	14
Rysunek 2. 	
Rysunek 3. 	
Rysunek 4. 	
Rysunek 5. 	
Rysunek 6. 	
Rysunek 7. 	

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Analiza weryfikacyjna dla leku Kalydeco®, Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015 z dnia 12 czerwca 2015 r.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Orkambi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
4. Dane dostarczone przez Zamawiającego
5. ██████████ Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. *Analiza kliniczna*
6. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, <https://www.ecfs.eu/ecfspr>, (data dostępu 06.11.2018)
7. Gajewski P. (red), *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
8. 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, 10;35(10):1087-1101
9. ██████████ Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. *Analiza ekonomiczna*
10. 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
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.
12. Olszowiec-Chlebna M., Koniarek-Maniecka A., Stelmach W. i in., *Predictors of deterioration of lung function in Polish children with cystic fibrosis*, *Arch Med Sci.* 2016, 12(2):402-7

-
13. 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
 14. 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, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 15. 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*, PEDIATRIA POLSKA 2017: 1-13
 16. Sands D., *Mukowiscydoza choroba wieloukładowa. Populacja chorych na mukowiscydozę w Polsce*, Termedia 2018
 17. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
 18. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
 19. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę*, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2011
 20. Strona fundacji Oddech życia, <https://oddechzycia.pl/ufaqs/jak-czesta-jest-mukowiscydoza-ilu-chorych-zyje-w-polsce/> (data dostępu 06.11.2018)
 21. Szwed A., John A., Goździk-Spychalska J. i in., *Survival of Patients with Cystic Fibrosis Depending on Mutation Type and Nutritional Status*, Adv Exp Med Biol 2018, 1023:65-72
 22. UK Cystic Fibrosis Registry's Annual Data Report 2017, <https://www.cysticfibrosis.org.uk/news/registry-report-2017>
 23. 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.)
 24. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
-

-
25. 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
 26. Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 27. Ziętkiewicz E., Rutkiewicz E., Pogorzelski A. i in., *CFTR Mutations Spectrum and the Efficiency of Molecular Diagnostics in Polish Cystic Fibrosis Patients*, PLoS One. 2014 Feb 26;9(2)
-