



IGNORANTIA NOCET

Kalydeco<sup>®</sup> (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Vertex Pharmaceuticals (Polska) Sp. z o. o.

Warszawa, 31.01.2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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

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

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

Kontakt do zleceniodawcy: [Redacted]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Uzasadnienie wykonania analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Analiza uzasadnienia ceny .....</b>	<b>17</b>
2.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny .....	17
2.2. Istotność stanu klinicznego .....	18
2.3. Skuteczność kliniczna .....	21
2.4. Bezpieczeństwo .....	22
2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych iwakaftorem .....	23
2.6. Ocena innowacyjności leku .....	24
2.7. Propozycja ceny leku w Polsce .....	25
2.8. Ocena kosztu jednostkowej terapii .....	26
2.9. Propozycje porozumień cenowych .....	26
2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego .....	27
2.11. Ocena ryzyka projektu.....	29
2.12. Koszty pośrednie.....	29
2.13. Wnioski .....	34
<b>3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne.....</b>	<b>35</b>
<b>4. Strategia analityczna.....</b>	<b>36</b>

---

---

<b>5. Perspektywa .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Horyzont czasowy .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>37</b>
7.1. Skuteczność kliniczna .....	37
7.2. Profil bezpieczeństwa .....	40
<b>8. Technika analityczna.....</b>	<b>41</b>
<b>9. Modelowanie.....</b>	<b>42</b>
9.1. Struktura modelu.....	46
9.2. Prawdopodobieństwo zgonu w modelu .....	51
9.3. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia .....	59
9.4. Modelowanie wartości wskaźników ppFEV1 i WFAZ.....	60
9.5. Liczba zaostrzeń objawów płucnych.....	65
9.6. Ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia zakażeń płucnych .....	67
9.7. Przeszczepienie płuc .....	68
9.8. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	70
9.9. Jakość życia w modelu.....	72
9.10. Horyzont czasowy w modelu .....	75
9.11. Dyskontowanie.....	76
<b>10. Analiza kosztów.....</b>	<b>76</b>
10.1. Koszt leków.....	78
10.1.1. Dawkowanie.....	78

---

---

10.1.2. Ceny leków .....	79
10.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym .....	81
10.3. Koszt opieki standardowej (BSC) .....	84
10.4. Koszt leczenia zaostrzeń.....	88
10.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	89
10.6. Koszt przeszczepienia płuc .....	90
10.7. Podsumowanie kosztów .....	92
<b>11. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>94</b>
<b>12. Wyniki analizy .....</b>	<b>95</b>
12.1. Analiza kosztów-użyteczności wraz z analizą kosztów-efektywności.....	96
12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	99
<b>13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>101</b>
13.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy.....	101
13.2. Analiza progowa.....	118
<b>14. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>124</b>
14.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	127
14.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	128
<b>15. Walidacja modelu .....</b>	<b>131</b>
15.1. Walidacja wewnętrzna.....	131
15.2. Walidacja konwergencji.....	135
15.3. Walidacja zewnętrzna .....	137

---

---

<b>16. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>138</b>
<b>17. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>139</b>
<b>18. Dyskusja .....</b>	<b>141</b>
<b>19. Załączniki .....</b>	<b>149</b>
19.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	149
19.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	149
19.1.2. Strategia wyszukiwania .....	150
19.1.3. Selekcja badań.....	150
19.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	152
19.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	152
19.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	156
19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	156
19.2.2. Strategia wyszukiwania .....	157
19.2.3. Selekcja badań.....	157
19.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	159
19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	159
19.3. Przegląd systematyczny literatury dla zależności przeżycia od poziomu ppFEV1 .....	160

---

---

19.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej .....	161
19.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	161
<b>20. Spis tabel .....</b>	<b>164</b>
<b>21. Spis rysunków .....</b>	<b>169</b>
<b>22. Bibliografia.....</b>	<b>171</b>

---

## 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
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 wydechow 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 iwakaftoru (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy (zwlóknienie torbielowate, CF, ang. *cystic fibrosis*) u chorych z mutacją bramkowania 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 12 miesięcy i starsi z z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Kalydeco® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

W analizie przyjęto, iż iwakaftor (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 mutacją bramkowania 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 ppFEV<sub>1</sub> (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second* – przewidywana nasiloną objętość wydechowa 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 iwakaftoru ma na celu wydłużenie życia oraz znaczną poprawę jakości życia chorych, związaną z poprawą czynności płuc, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

---

---

## UZASADNIENIE CENY

Iwakaftor (Kalydeco®) w analizowanym wskazaniu można rozpatrywać w kategoriach leku sierocego, ponieważ jest przeznaczony dla wąskiej grupy chorych ( [REDACTED] [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 Kalydeco®, 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 iwakaftoru względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej.*

Biorąc pod uwagę fakt, iż produkt Kalydeco® należałoby traktować jako lek sierocy, można przyjąć, że koszt leczenia 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 iwakaftoru 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 iwakaftoru 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 iwakaftoru względem placebo: *ENVISION*, *STRIVE* (wraz z ich przedłużeniem – badanie *PERSIST*).

Ze względu na odrębne źródła raportowania efektów klinicznych wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii w młodszej grupie wiekowej w opracowaniu pod kątem skuteczności rozpatrywano trzy grupy wiekowe: chorych rozpoczynającym leczenie w wieku 1-5 lat (wyniki

---

dla tej grupy utożsamiono – z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie efektu terapeutycznego – z wynikami dla grupy wiekowej 6-11 lat), chorych rozpoczynających leczenie w wieku 6-11 lat (badanie *ENVISION*) oraz chorych rozpoczynających leczenie w wieku 12+ lat (badanie *STRIVE*).

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 opinią Europejskiej Agencji 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 Kalydeco® 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 Kalydeco® + 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 Kalydeco® jako terapia dodana do BSC do terapii BSC mają:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Produkt leczniczy Kalydeco® jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [Redacted text]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Kalydeco®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie iwakaftoru z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba

---

chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa.

Finansowanie iwakaftoru u chorych z mutacjami bramkowania 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 iwakaftoru uznać należy za ultra-rzadkie. W związku z tym w głównej części dokumentu przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Kalydeco®, 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 sierociego 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 iwakaftoru (IWA, nazwa handlowa Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Kalydeco®* [17], IWA jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy u następujących chorych:

- ⊗ w przypadku leku w postaci tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru – chorzy na CF w wieku 6 lat i starsi oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R oraz chorzy na CF w wieku 18 lat i starsi z mutacją R117H genu CFTR;
  - ⊗ w przypadku leku w postaci granulatu zawierającego iwakaftor w dawce 50 mg lub 75 mg – dzieci w wieku 12 miesięcy i starsi oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg,
-

---

z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, w *Analizie wpływu na budżet* [45] wyznaczono liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia IWA. [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 [34]. [REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ wskazanie do stosowania IWA należy do kategorii chorób ultra rzadkich, uzasadnionym wydaje się być podejmowanie decyzji refundacyjnych wobec tej technologii w podejściu egalitarnym. Stosowanie podejścia utilitarnego 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 [53].

## 2.2. Istotność stanu klinicznego

W *Analizie klinicznej* [30] jako komparator dla 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 IWA z placebo pod względem skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. W badaniach chorzy mogli stosować terapie wspomagające tak więc należy, iż porównywane interwencje przyjmowane były w skojarzeniu ze standardową opieką.

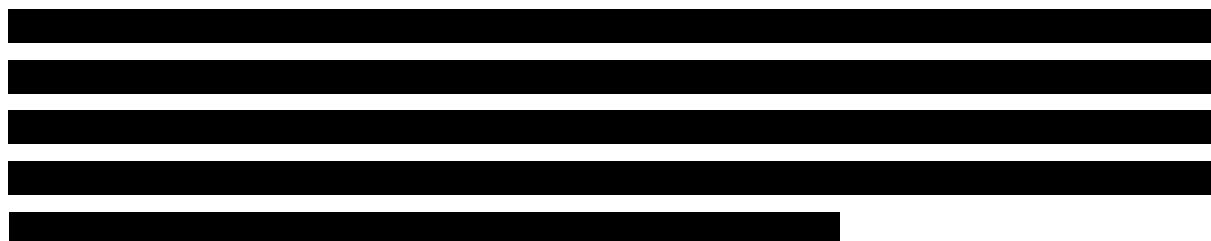
Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [38].

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 [54]. 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 wydmuchnięta 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 [77, 78]. 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 [85].

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 IWA jako terapia dodana do BSC w porównaniu z BSC została oceniona na podstawie randomizowanych badań włączonych do *Analizy klinicznej* [30]: *ENVISION* [26], *STRIVE* [72] wraz z ich przedłużeniem *PERSIST* [58] oraz *KONNECTION* [27] w oparciu o analizę następujących punktów końcowych<sup>1</sup>:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ wyniki badań spirometrycznych (FEV1);
- ⊗ stężenie chlorków w pocie;
- ⊗ masa ciała, BMI i wzrost;
- ⊗ zaostrzenia objawów płucnych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Jakość danych z badania *ENVISION* (publikacje *Davies 2013* [26] i *EMA 2012* [32]), badania *STRIVE* (publikacje *Ramsey 2011* [72] i *EMA 2012* [32]) i badania *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014* [27]) oceniono jako wysoką. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych wymienionych badań.

Wagę punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia, wartości FEV1, stężenia chlorków w pocie, masy ciała, BMI i wzrostu, zaostrzeń objawów płucnych oceniono jako krytyczną. Wymienione parametry stanowią bowiem istotne klinicznie punkty końcowe w terapii chorych na CF. Wagę pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności oceniono jako wysoką. Z kolei, waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

---

<sup>1</sup> 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.

---

---

Analiza skuteczności IWA względem PLC wykazała znamienne przewagę iwakaftoru dla kluczowych efektów zdrowotnych (poprawy jakości życia chorych, bezwzględnej zmiany FEV<sub>1</sub>, zmiany stężenia chlorków w pocie, zmiany masy ciała i BMI czy częstości występowania zaostrzeń płucnych).

Analiza profilu bezpieczeństwa IWA wykazała, że częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu z PLC była generalnie porównywalna. W większości rozpatrywanych badań nie odnotowano przypadków zgonu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa iwakaftoru jest akceptowalny.

W *Analizie klinicznej* przedstawiono dodatkowo ocenę skuteczności iwakaftoru względem placebo u chorych w wieku 2-5 r.ż. na podstawie jednoramiennego badania *KIWI* (wraz z fazą przedłużoną) oraz ocenę skuteczności iwakaftoru względem placebo u chorych w wieku  $\geq 6$  r.ż. z mutacją G551D genu CFTR na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych – *Taylor-Cousar 2016*, *CORK* i *Hubert 2018*. Dodatkowo przedstawiono analizę skuteczności iwakaftoru w populacji chorych na CF w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR na podstawie jednoramiennego badania *ARRIVAL*.

Podsumowując, wyniki skuteczności klinicznej wskazują, że terapia IWA związana jest z występowaniem istotnych korzyści terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do poprawy wartości ppFEV<sub>1</sub> i zmniejszenia liczby zaostrzeń objawów płucnych. FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 *ENVISION*.

---

W badaniu *STRIVE* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz zaostrzenia objawów płucnych występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie PLC. Natomiast brak jest istotności statystycznej różnic w występowaniu pozostałych zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) oraz działań niepożądanych.

W badaniu *KONNECTION* w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Ponadto działania niepożądane/ zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem ogółem w badaniu *KONNECTION* wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych raportowanych badaniu zdarzeń niepożądanych (w tym w kategorii ciężkich).

W *Analizie klinicznej* przedstawiono dodatkowo ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru u chorych w wieku 2-5 r.ż. na podstawie jednoramiennego badania *KIWI* (wraz z fazą przedłużoną) oraz u chorych w wieku  $\geq 6$  r.ż. z mutacją G551D genu CFTR na podstawie obserwacyjnego badania jednoramiennego – *Taylor-Cousar 2016*. Ponadto przedstawiono ocenę bezpieczeństwa iwakaftoru w populacji chorych na CF w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR na podstawie jednoramiennego badania *ARRIVAL*.

## 2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych iwakaftorem

Populację docelową stanowią chorzy na mukowiscydozę w wieku  $\geq 12$  miesięcy z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wielkość populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 1.**  
**Liczba chorych na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	█	█	█
[REDACTED]	█	█	█

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe oszacowania populacji docelowej dla leku Kalydeco® zostały przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [45].

## 2.6. Ocena innowacyjności leku

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [31] innowacyjność leku polega przede wszystkim na sposobie jego działania. Lek Kalydeco® zawiera substancję czynną iwakaftor, która wzmacnia działanie białka CFTR, tj. in vitro iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększa również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Odpowiedzi obserwowane in vitro dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących nadekspresję białka CFTR z mutacjami, niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną in vivo (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany [17].

IWA jest pierwszym lekiem z udowodnioną skutecznością leczenia chorych na CF z mutacjami bramkowania 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 IWA jest ważnym krokiem w podejściu do opieki na chorych na CF, lek stanowi opcję terapeutyczną w wąskiej grupie chorych na mukowiscydozę (nie więcej niż 2%), charakteryzujących się występowaniem mutacji bramkowania genu CFTR.

Lek dedykowany jest chorym w młodszym wieku (od 12 miesiąca 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 Kalydeco® długoterminowo modyfikuje chorobę. Wykazano, że progresja choroby jest spowalniana o 47 procent (patrz rozdział 9.4.). Dlatego wczesne rozpoczęcia 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 iwakaftorem wyznaczono na podstawie ceny zbytu netto za opakowania leku Kalydeco® zawierające odpowiednio:

- ⊗ 56 tabletek 150 mg IWA;
- ⊗ 56 saszetek granulatu 50 mg IWA;
- ⊗ 56 saszetek granulatu 75 mg IWA.

Ceny otrzymano od Zamawiającego [24].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ceny uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Cena leku Kalydeco® (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 IWA konieczne było określenie schematu dawkowania. W analizie uwzględniono, że dobową dawkę wynosi 300 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 6 i starszych o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, 150 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 1 do 5 roku życia o masie ciała większej niż 14 kg ale nie większej niż 25 kg oraz 100 mg iwakaftoru u pacjentów w wieku od 1 do 5 roku życia o masie ciała mniejszej niż 14 kg (całkowita dobową dawkę określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego [17]). Wartości te przekładają się na codzienne zastosowanie 2 tabletek zawierających 150 mg IWA u pacjentów w wieku 6+ oraz 2 saszetek granulatów zawierających 75 mg IWA lub 50 mg IWA u pacjentów w wieku 1-5 o masie ciała odpowiednio powyżej 14 kg (nie większej niż 25 kg) oraz o masie ciała poniżej 14 kg.

Na tej podstawie oszacowano koszt IWA, stosowanego u chorych w analizowanym wskazaniu. Udziały poszczególnych opakowań przedstawiono w rozdziale 10.1. Koszt terapii jednostkowej IWA podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Koszt terapii z wykorzystaniem IWA**

Grupa wiekowa	Koszt dzienny (PLN)	Koszt roczny terapii (PLN)
1-5 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
6+ lat	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.9. Propozycje porozumień cenowych

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

[Redacted text]

**Tabela 4.**  
**Koszt terapii z wykorzystaniem IWA z uwzględnieniem RSS**

Grupa wiekowa	Koszt dzienny (PLN)	Koszt roczny terapii (PLN)
1-5 lat	[Redacted]	[Redacted]
6+ lat	[Redacted]	[Redacted]

## 2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

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

---

---

## 2.11. Ocena ryzyka projektu

Podstawowe ograniczenie projektu wynika z faktu, że dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności stosowania 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 [33]. 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* [100]. 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.

## 2.12. Koszty pośrednie

Podstawowym celem analizy kosztów pośrednich w systemie ochrony zdrowia jest przedstawienie skutków pogorszonego stanu zdrowia jednostki dla gospodarki. Choroba często bowiem oddziałuje na zdolność osób do wykonywania pracy. Nieobecność w pracy lub obniżona wydajność chorego pracownika wpływają z kolei na obniżenie produkcji. Suma takich efektów zaobserwowanych na poziomie wszystkich przedsiębiorstw odzwierciedla koszty ponoszone przez całą gospodarkę w wyniku zaistnienia choroby, które można wyrazić m.in. zmniejszonym produktem krajowym brutto (PKB) [84].

Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że do kosztów pośrednich najczęściej zalicza się:

- ⊗ Stratę produkcji, wynikającą z nieobecności w pracy osoby chorej (absenteizm);
- ⊗ Obniżenie produktywności związane ze złym samopoczuciem lub chorobą osoby obecnej w pracy (prezenteizm);
- ⊗ Stratę produkcji spowodowaną trwałą niezdolnością do pracy;
- ⊗ Stratę produkcji spowodowaną zgonem;
- ⊗ Koszty opieki nieformalnej;
- ⊗ Koszty pracy wykonywanej nieodpłatnie (produkcja niewchodząca w skład PKB [84].

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) [84].

### **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*) przypadało wówczas 263 zaświadczenia lekarskie o łącznym czasie trwania 4 464 dni [92]. 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 [88], 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

---

---

zaostreń choroby 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 [84]. Takie dane nie są dostępne

[REDACTED]

Po zastosowaniu współczynnika korygującego na poziomie 0,65, otrzymano ostateczny koszt pośredni związany z opieką nieformalną na poziomie 2 963 021 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 zaostrezeniem 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* [88]. 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 [90] (ważony wskaźnik =  $\frac{\sum_{i=k}^n (\text{Liczba chorych w wieku}_K \times \text{Wskaźnik zatrudnienia w wieku}_K)}{\sum_{i=k}^n \text{liczba chorych w wieku}_K}$ ). 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

Wiek (lata)	Udział	Wskaźnik zatrudnienia (GUS)*	Roczna utrata produktywności na osobę (PLN)
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 jednakowy 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 zgonu 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 4 865 915 PLN.

---

## 2.13. Wnioski

Celem analizy była ocena zasadności finansowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce iwakaftoru (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacjami bramkowania genu CFTR.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy na mukowiscydozę w wieku  $\geq 12$  miesięcy z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R;
-

---

#### Interwencja:

- ⊕ produkt leczniczy Kalydeco® (iwakaftor, 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 mutacjami bramkowania genu CFTR [30].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [30, 31].

## 4. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu globalnym, w którym uwzględniono wyniki porównania dla IWA w skojarzeniu z BSC względem BSC stosowanego w Polsce w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacjami bramkowania 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* [30] 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<sup>2</sup>*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch 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 [102])
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [75].

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.

## 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, 75].

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.

---

<sup>2</sup> 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 iwakaftoru względem placebo skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla populacji zróżnicowanych ze względu na wiek chorych i określoną mutację genu CFTR. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie badań dla populacji chorych:

- ⊕ w wieku 6.-11. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR na podstawie badania randomizowanego *ENVISION* (publikacja *Davies 2013*, *EMA 2017m ChPL Kalydeco®*)
- ⊕ w wieku ≥ 12. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR na podstawie badania randomizowanego *STRIVE* (wyniki przedstawiono w publikacji *Ramsey 2011*, *EMA 2012* oraz *ChPL Kalydeco®*);
- ⊕ w wieku ≥ 6. r.ż. z mutacją G551D genu CFTR na podstawie otwartego badania *PERSIST* (publikacja *McKone 2014*) stanowiącego fazę przedłużoną badań *ENVISION* i *STRIVE*;
- ⊕ w wieku ≥ 6. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D na podstawie badania randomizowanego *KONNECTION* (publikacja *De Boeck 2014*);
- ⊕ w wieku 2.-5. r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR na podstawie badania jednoramiennego *KIWI* (publikacje *Davies 2016* i *EMA 2015*);
- ⊕ w wieku od 12 miesiąca życia do 2 lat z mutacją bramkowania genu CFTR na podstawie badania jednoramiennego *ARRIVAL* (publikacje *Rosenfeld 2018* i *EMA 2018*).

Badania *ENVISION*, *STRIVE* i *KONNECTION* określają skuteczność względem następujących punktów końcowych<sup>3</sup>:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wartość FEV1;
- ⊕ stężenie chlorków w pocie
- ⊕ masa ciała, BMI wzrost;

---

<sup>3</sup> W badaniu *KONNECTION* oceniano dodatkowo mediatory stanu zapalnego

---

- ⊕ zaostrzenia objawów płucnych.

Szczegółowy opis przedstawionych powyżej badań zawarty został w *Analizie Klinicznej* [30].

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);
- ⊕ 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 144 tygodnie). W przypadku braku długotrwałych wyników dokonano odpowiednich założeń.

Należy zaznaczyć, iż w grupie wiekowej 2-5 r.ż. z mutacjami bramkowania genu CFTR w badaniu *KIWI* oraz w grupie wiekowej 1-2 r.ż. w badaniu *ARRIVAL* nie raportowano wyników dla zmian wartości wskaźnika ppFEV1. Z tego powodu dla grupy chorych 1-5 w modelu przyjęto tę samą skuteczność kliniczną mierzoną w tym punkcie końcowym jak w grupie chorych najbardziej zbliżonej do niej, tj. grupie wiekowej 6-11 lat (na podstawie badania *ENVISION*).

Ponadto w analizie przyjęto, iż dla populacji chorych z mutacjami bramkowania efekt kliniczny mierzony za pomocą wskaźnika ppFEV1 oraz WFAZ będzie odzwierciedlony poprzez wyniki badań *ENVISION* (grupa wiekowa 6-11 lat) oraz *STRIVE* (grupa wiekowa 12+). Z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji oraz nieliczne populacje w podgrupach 6-11 lat i 12+ nie uwzględniono w modelu wyników badania *KONNECTION*.

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 IWA)	MD – IWA vs. PLC (95% CI)	IS
<b>Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 [punkty procentowe]</b>				
<i>ENVISION</i> (Davies 2013)	0-24 tyg.	6. – 11. r.ż. oraz 2. – 5. r.ż.	12,5 (6,6; 18,3)	TAK p<0,0001
<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011)	0-24 tyg.	≥12. r.ż.	10,6 (8,6; 12,6)	TAK p<0,001
<b>Zmiana wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku [punkty]</b>				
<i>ENVISION</i> (EMA 2012)	0-24 tyg.	6. – 11. r.ż. oraz 2. – 5. r.ż.	0,2730 (0,1508; 0,3951)	TAK
<i>STRIVE</i> (EMA 2012)	0-24 tyg.	≥12. r.ż.	0,3192 (0,1462; 0,4921)	TAK

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

## 7.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [30] 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 iwakaftoru względem placebo wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.
- ⊕ ciężkie działania niepożądane (badania *KONNECTION* i *KIWI*);
- ⊕ zmiany parametrów funkcjonowania wątroby (badania *KONNECTION* i *KIWI*);
- ⊕ działania niepożądane / zdarzenia niepożądane możliwie związane z badanym lekiem (badanie *KIWI*).

Analiza profilu bezpieczeństwa IWA wykazała, że częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu z PLC była generalnie porównywalna. W większości rozpatrywanych badań nie odnotowano przypadków zgonu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania IWA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa iwakaftoru jest



akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Jednak ze względu na wysoką częstość występowania części zdarzeń niepożądanych w niniejszej analizie, zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące najczęściej w badaniach *ENVISION*, *STRIVE* i *KIWI* (opis wyboru zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka ich wystąpienia został zawarty w rozdziale 9.8).

## 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*<sup>4</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [75, 100].

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*).

---

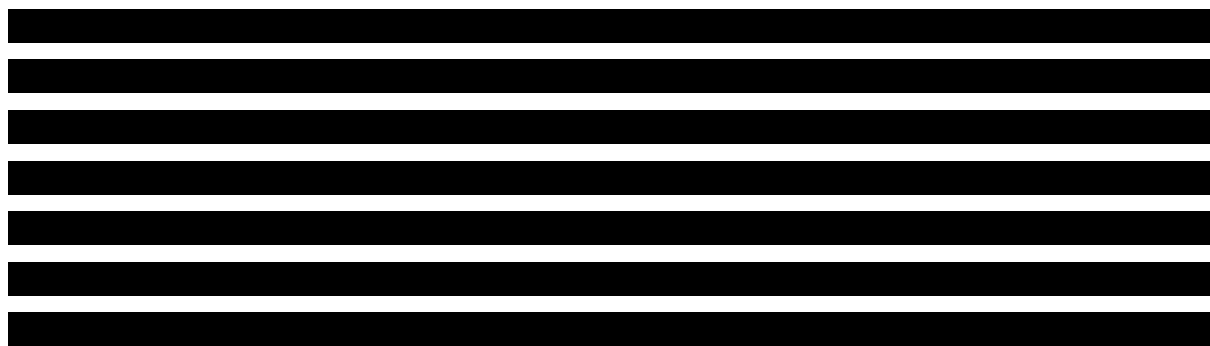
<sup>4</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

---

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* [100]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progami 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* [101]). 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* [64] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progów opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

## 9. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania 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 *ENVISION*, *STRIVE*, *KONNECTION*, a także badań, do których włączano chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, tj. badania *TRAFFIC/TRANSPORT* [106] (populacja w wieku 12+) oraz *Rajten 2017* [73] i *Milla 2017* [60] (populacja w wieku 6-11) dla leku Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) oraz badania *EVOLVE* [24] (populacja wieku 12+) dla leku Symdeko® (tezakaftor + iwakaftor).



W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące tych charakterystyk zaczerpnięte z włączonych do analizy badań.

**Tabela 7.**  
**Dane demograficzne chorych we włączonych do analizy badaniach**

Parametr	Interwencja	<i>ENVISION</i> (Davies 2013) – 6-11 lat	<i>STRIVE</i> (Ramsey 2011) – 12+ lat	<i>KONNECTION</i> (De Boeck 2014) – 6+lat	Interwencja	<i>Ratjen 2017 – 6-11 lat</i>	<i>TRAFFIC/TRANSPORT</i> – 12+ lat	<i>Milla 2017</i> – 6-11 lat	<i>EVOLVE – 12+*</i>
Liczba chorych	IWA	26	83	20	LUM+IWA	103	368	58	503
	PLC	26	78	19	PLC	101	369	n/d	
Wiek (lata) - średnia	IWA	8,9	26,2	23,8	LUM+IWA	8,7	24,5	9,1	26,7
	PLC	8,9	24,7	21,7	PLC	8,9	25,3	n/d	
Masa ciała (kg) - średnia	IWA	31,8	61,7	b/d	LUM+IWA	30,0	b/d	31,5	b/d
	PLC	30,0	61,2	b/d	PLC	28,0	b/d	n/d	
Wartości współczynnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku	IWA	b/d	b/d	0,379	LUM+IWA	-0,2	-0,405	-0,03	-0,489
	PLC	b/d	b/d	-0,182	PLC	-0,2		n/d	
ppFEV1 (%) - średnia	IWA	84,7	63,5	77,7	LUM+IWA	88,8	60,8	91,4	60,0
	PLC	83,7	63,7	79,1	PLC	90,7	60,5	n/d	

\*dane nieopublikowane, otrzymane od Zamawiającego

[Redacted table content]

W poniższej tabeli zebrano liczebności chorych z poszczególnymi mutacjami, którymi objęte jest wnioskowanie wskazanie dla leku Kalydeco®.

**Tabela 8.**  
**Liczebności chorych z poszczególnymi mutacjami bramkowania genu CFTR w podziale na grupy wiekowe**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 wartości przedstawionych w powyższej tabeli możliwe jest określenie udziałów poszczególnych podgrup chorych objętych wskazaniem refundacyjnym dla leku Kalydeco®. Oszacowane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Udziału poszczególnych podgrup chorych ujętych wskazaniem refundacyjnym dla leku Kalydeco®**

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 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).

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 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* [54].

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 10.

#### 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>Burkerholderia cepacia</i>	1,41	0,19
Liczba zaostrzeń objawów płucnych (od 0 do 5)	0,35	0,024
Liczba zaostrzeń objawów płucnych x zakażenie <i>Burkerholderia 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 określane są na podstawie charakterystyki chorych włączonych do badań klinicznych dla leku Kalydeco®.

**Tabela 11.**  
**Ryzyko wystąpienia powikłań u chorych z CF w zależności od wieku**

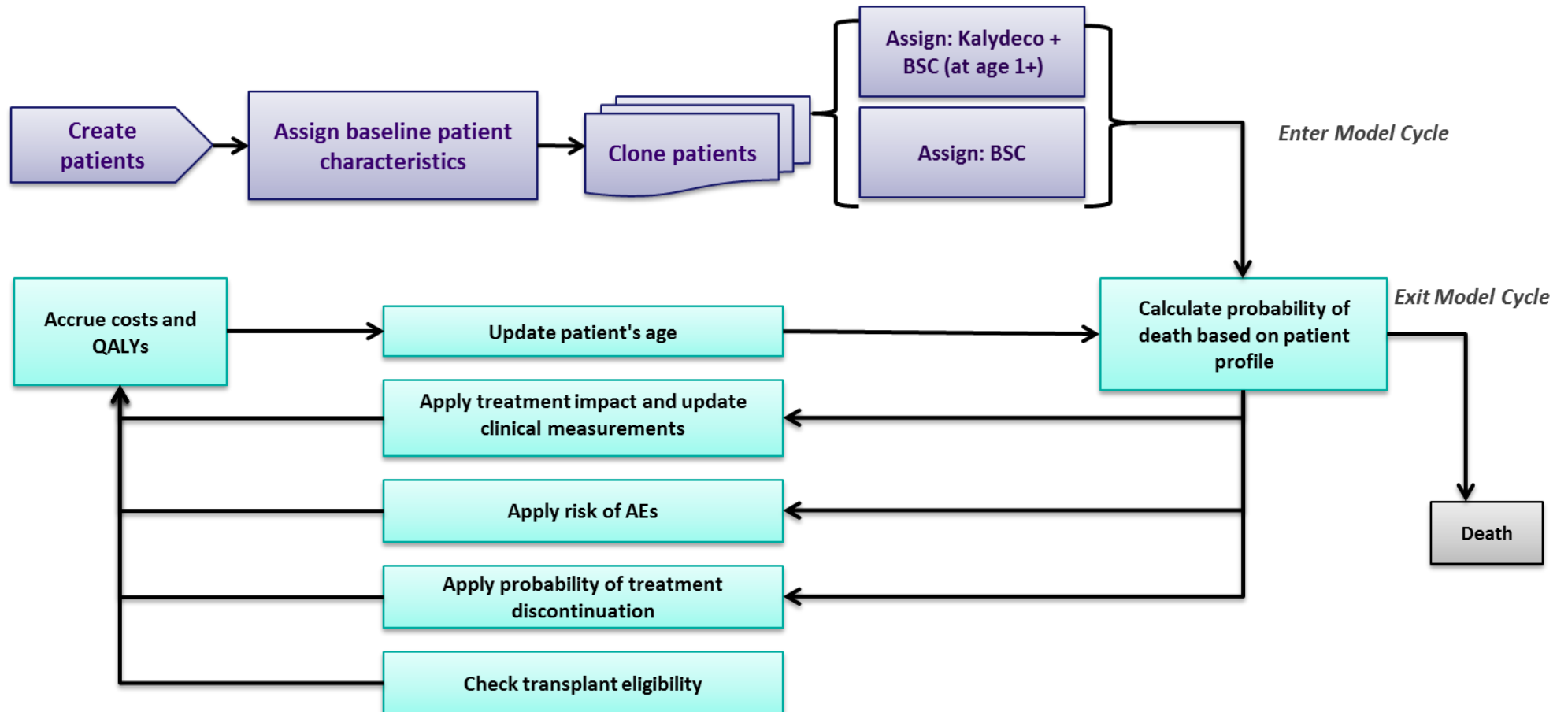
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

W analizie przyjęto, iż jeśli w pewnym cyklu nastąpi któreś ze zdarzeń związanych z cukrzycą lub zakażeniami płucnymi to powikłanie to będzie występować do końca życia chorego.

Strukturę modelu globalnego zaprezentowano na poniższym rysunku.



Rysunek 1.  
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



BSC – ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie wspomagające; AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane; QALY – ang. *quality adjusted life years*, lata życia skorygowane o jakość

W modelu przyjęto zmienną długość cyklu. Przez początkowy okres leczenia długość cyklu wynosi 4 tygodnie, natomiast w okresie późniejszym 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 content]

---

## 9.2. Prawdopodobieństwo zgonu w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

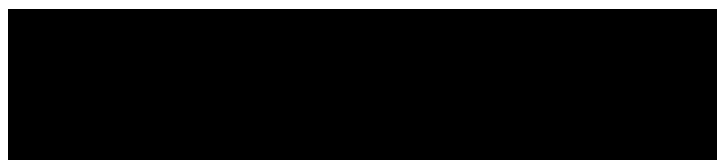
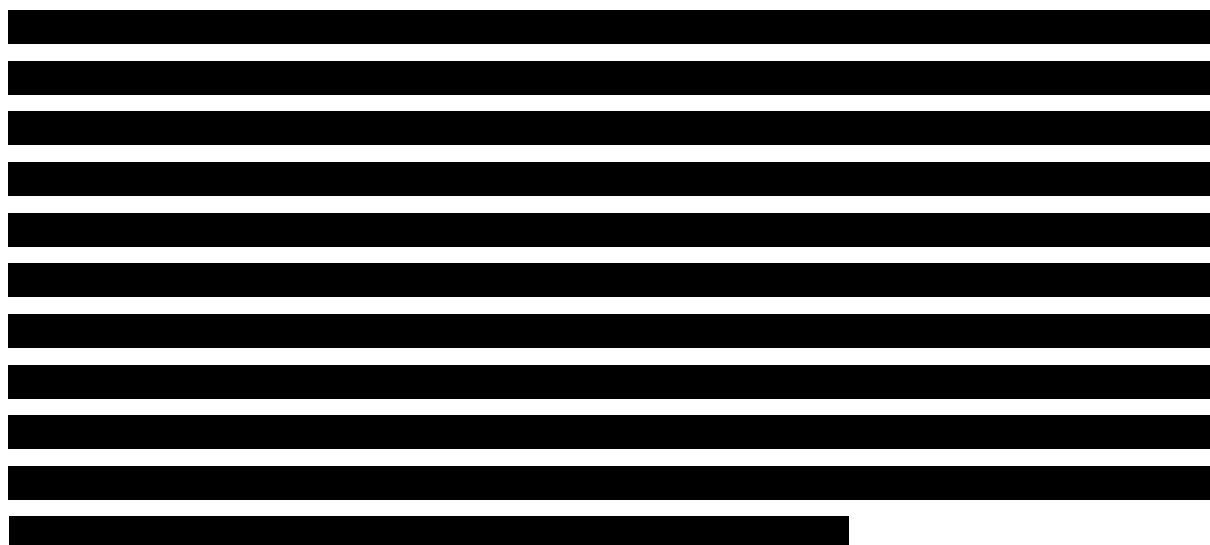
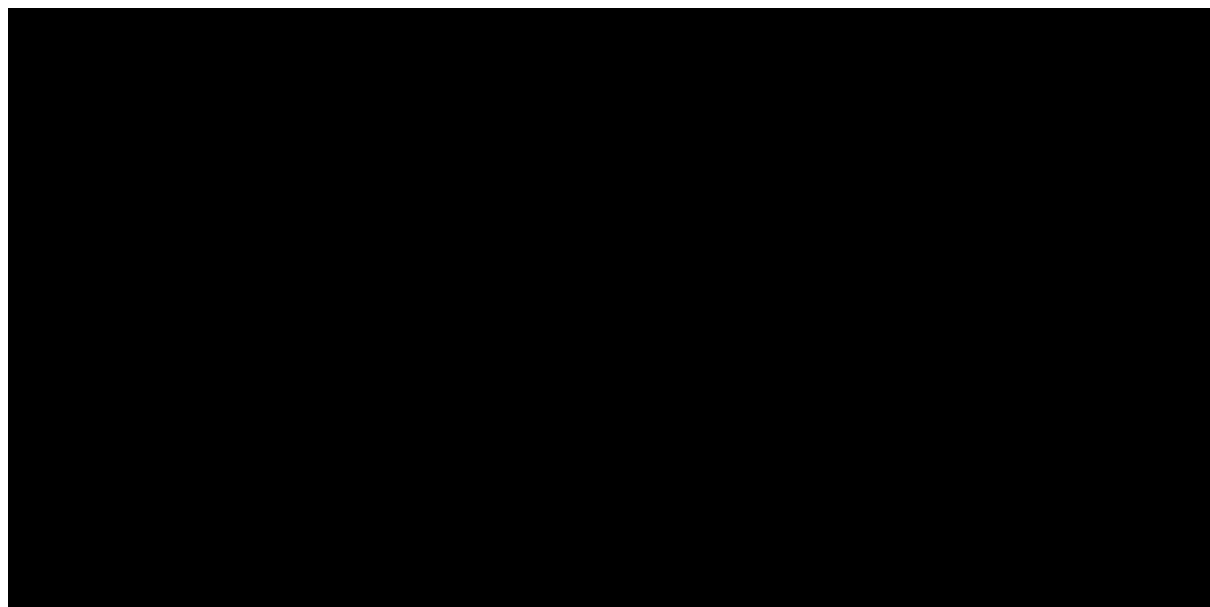
[Redacted text block]

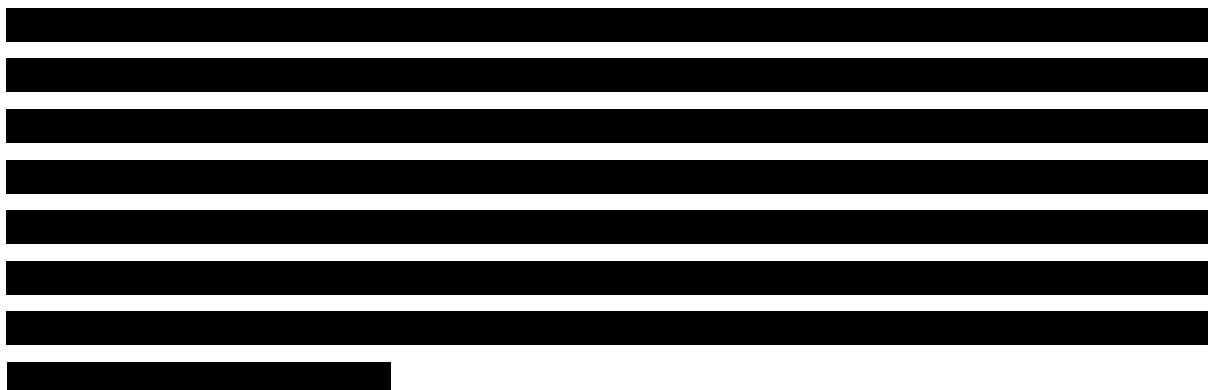
[Redacted text block]

 [Redacted text block]

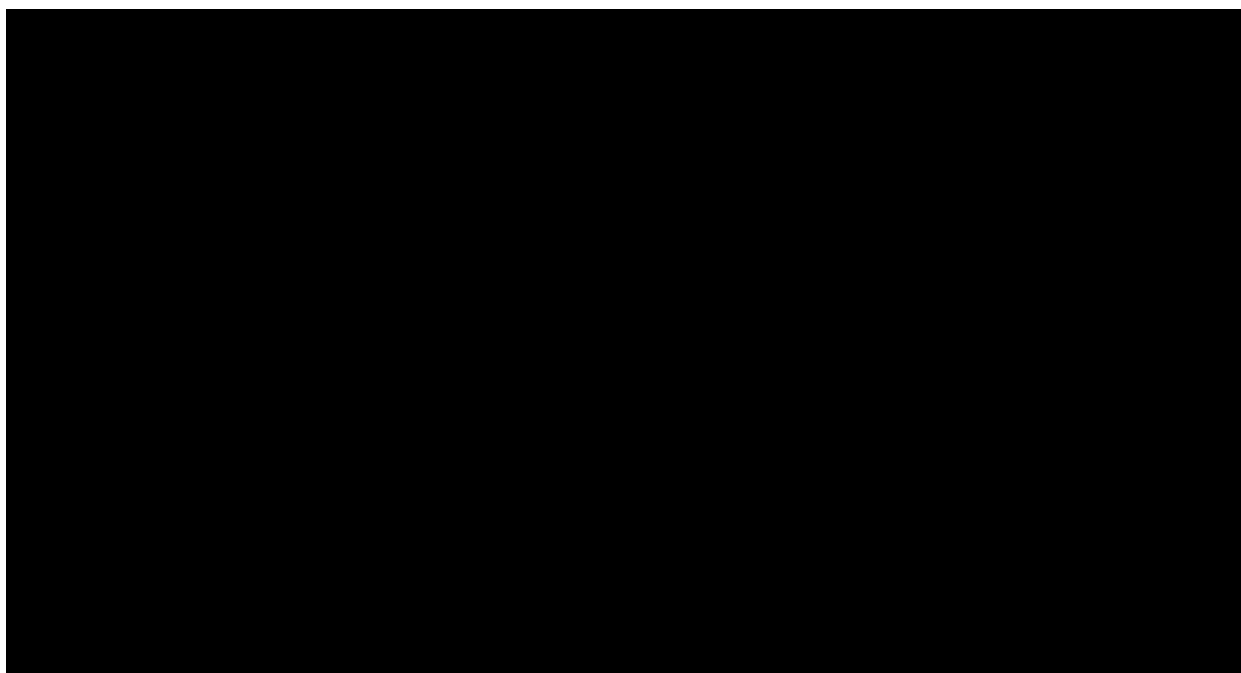
[Redacted text block]

**Rysunek 2.**





**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 12.**  
**Wartości median przeżycia oraz statystyk AIC i BIC w zależności od testowanej krzywej parametrycznej**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 4.

[REDACTED]

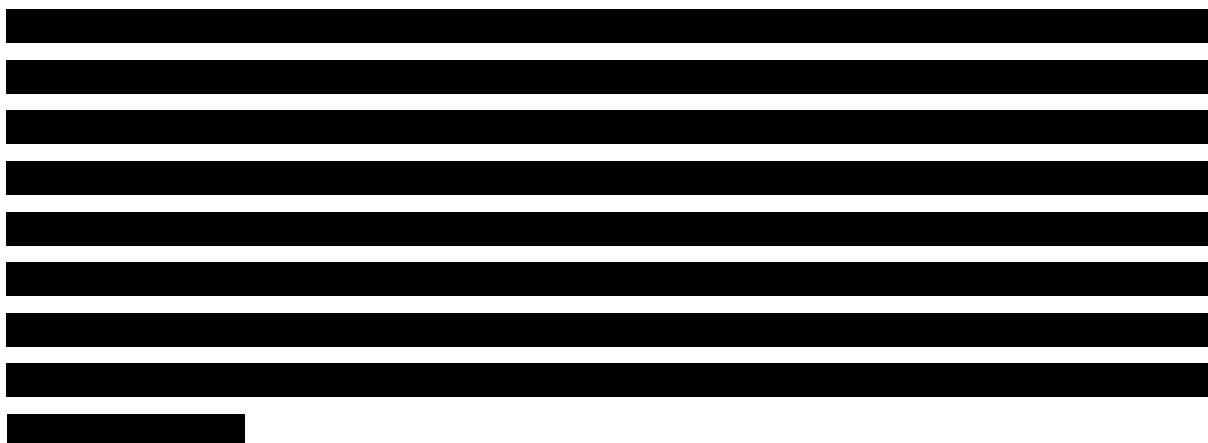
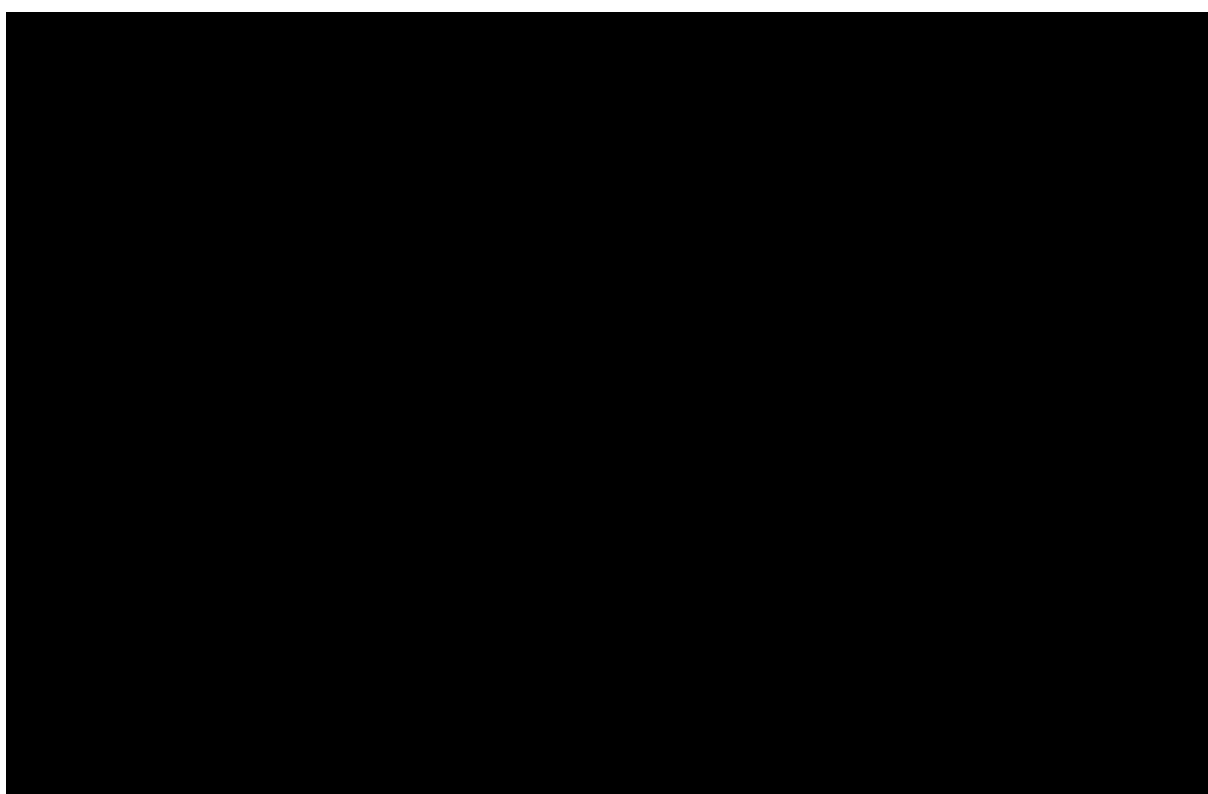
[REDACTED]

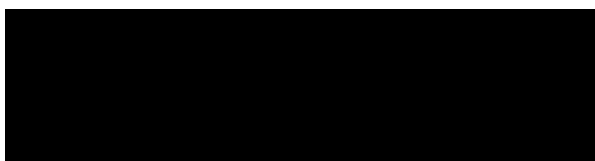
[REDACTED]

[REDACTED]

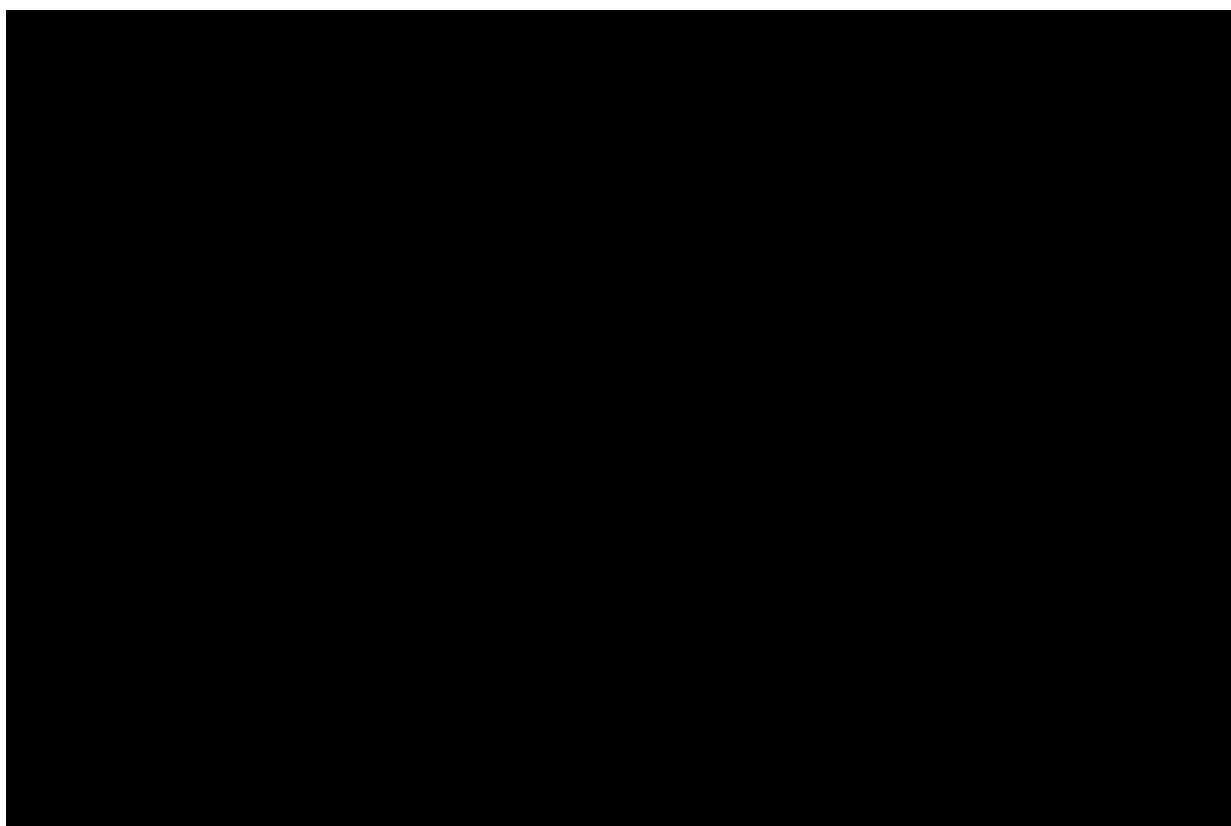


**Rysunek 5.**





**Rysunek 6.**





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 13.**  
**Średnie wartości czynników predykcyjnych z publikacji *Liou 2001***

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

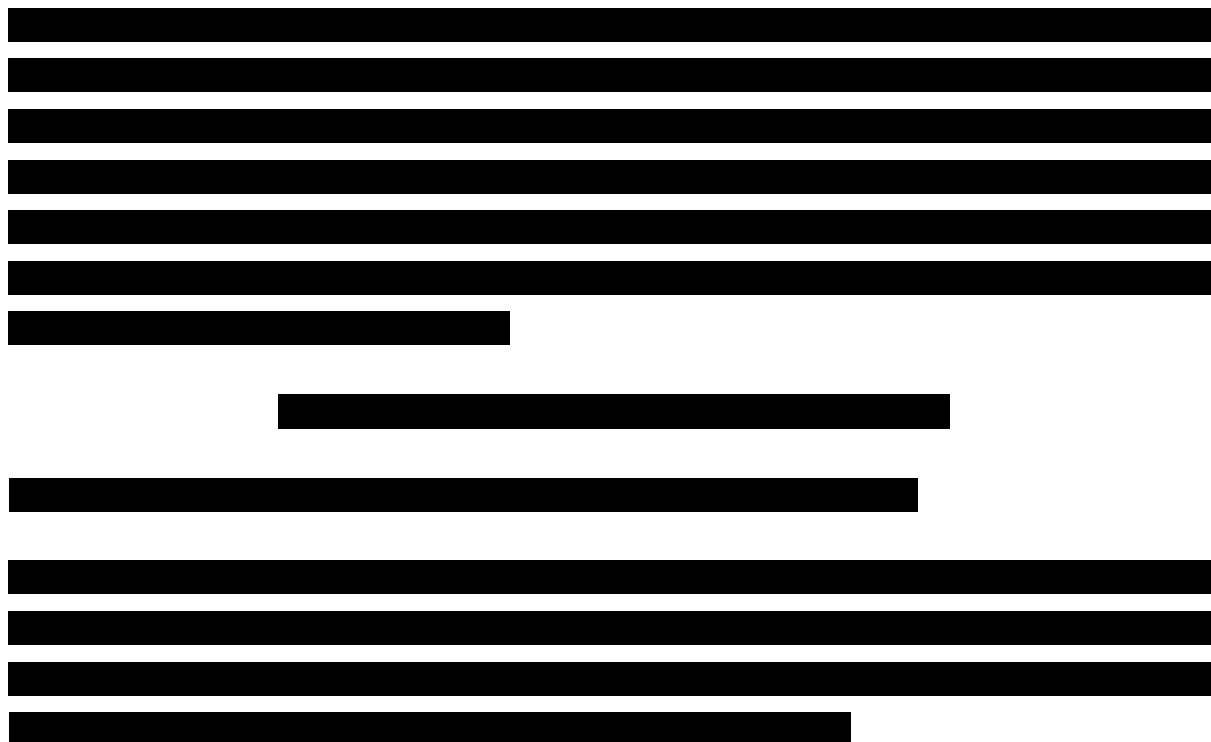
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

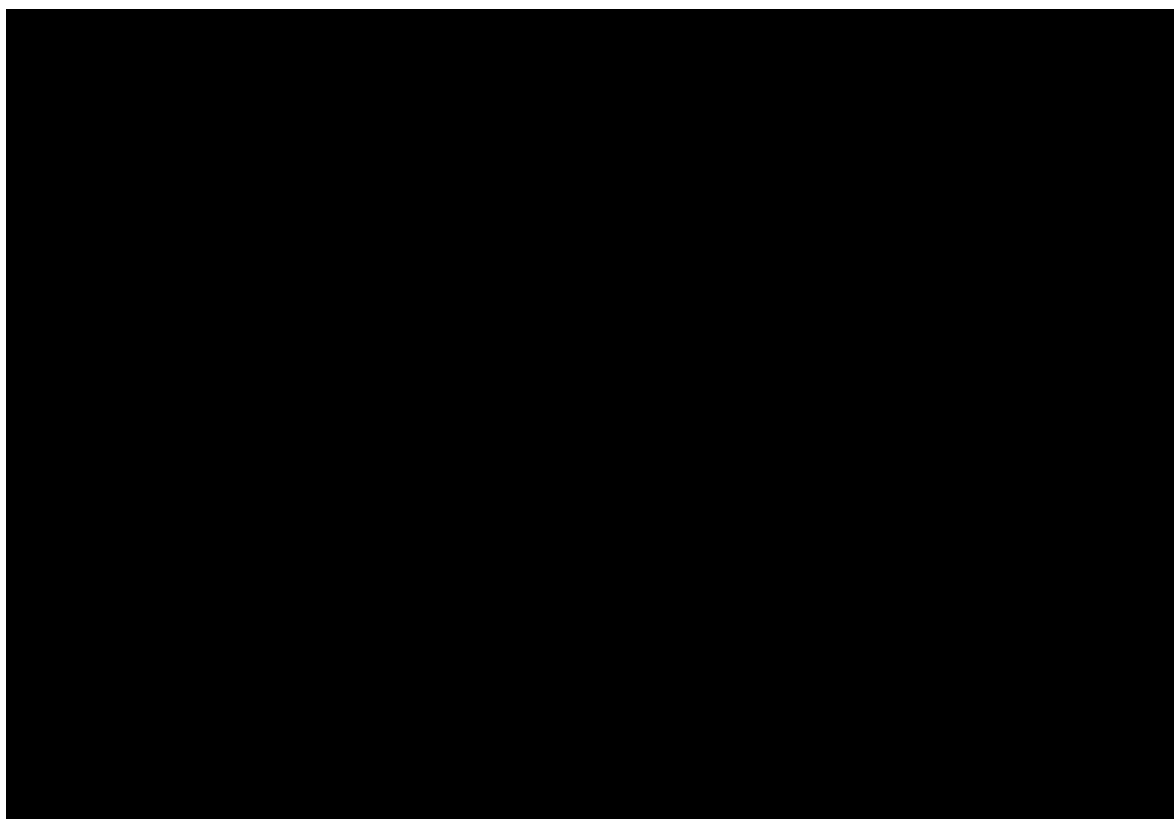
[REDACTED]

[REDACTED]

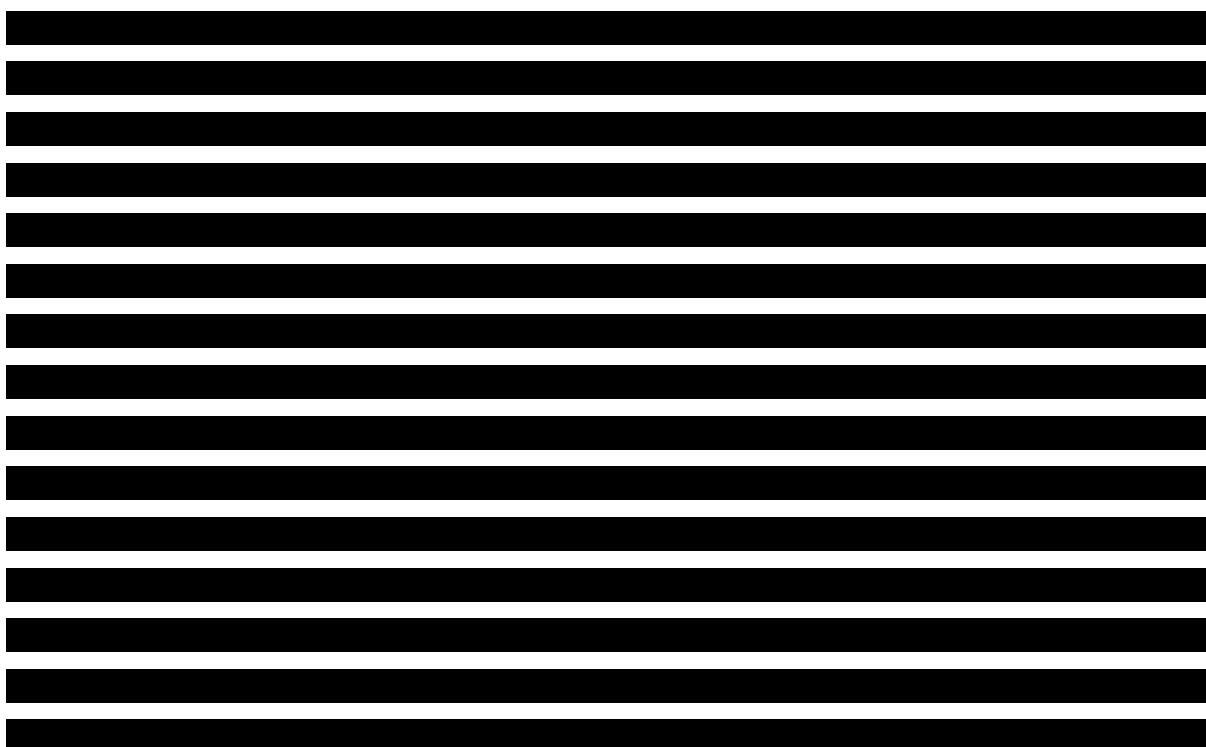


**Rysunek 7.**





### 9.3. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia



[Redacted text block]

**Tabela 14.**  
**Stopy dyskontynuacji leczenia IWA (na jednego chorego na rok)**

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

[Redacted text block]

## 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 10.) 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 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 badania *ENVISION* (w populacji 6-11 lat oraz w populacji 1-5 lat, zgodnie z założeniem przesuniętego efektu w tej grupie chorych) oraz badania *STRIVE* (w populacji 12+ lat). W czasie 24 tygodni trwania badania *ENVISION* bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w grupie chorych stosujących IWA w skojarzeniu z BSC w stosunku do grupy chorych stosujących BSC wyniosła 12,5 punktów procentowych. Natomiast w czasie 24 tygodni trwania badania *STRIVE* zmiana ta wyniosła 10,6 punktów procentowych. Te wartości wzrostu zostały zatem uwzględnione w modelu (rozłożone liniowo na każdy 4-tygodniowy cykl w czasie 24 tygodni). Przedstawiono je w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia**

Punkt końcowy	Wiek		
	1-5 lat*	6-11 lat	12+
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 (w punktach procentowych) w 24 tyg. leczenia	12,5	12,5	10,6

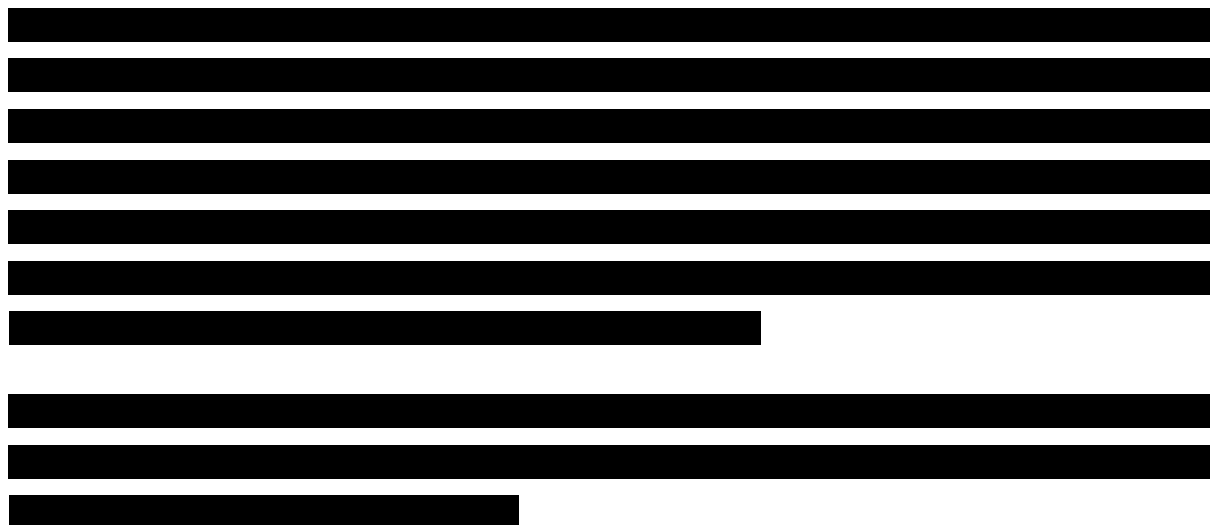
\*efekt dla tej grupy wiekowej jest generowany w momencie przekroczenia 6 roku życia, a następnie rozłożony w czasie pierwszych 24 tygodnia od momentu przekroczenia wskazanej granicy wiekowej

Po etapie wzrostu wartości ppFEV1 następuje etap systematycznego jego spadku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---



The table content is completely redacted with black bars.

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

---

**Tabela 16.**  
**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]

Odpowiednie wartości rocznych wielkości spadku ppFEV1 uwzględnione w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych dla BSC – analiza scenariuszy**

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



**WFAZ**

[Redacted content]

**Tabela 18.**  
**Zmiana wartości WFAZ w ciągu 24 tygodni leczenia**

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

\*efekt dla tej grupy wiekowej jest generowany w momencie przekroczenia 6 roku życia, a następnie rozłożony w czasie pierwszych 24 tygodnia od momentu przekroczenia wskazanej granicy wiekowej

[Redacted content]

**Tabela 19.**  
**Wielkości zmian parametru WFAZ – wariant analizy podstawowej**

Wiek	Wariant	Wielkości zmian parametru WFAZ		
		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
< 18 lat	Wariant 1	0,035	0,026	0,035
< 18 lat	Wariant 2	0,035	0,026	0,035
< 18 lat	Wariant 3	0,035	0,026	0,035

## 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* [37] 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 20.**  
**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]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

**Tabela 21.**  
**Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 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 11.). 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 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 22.**  
**Roczne częstości występowania cukrzycy związanej z CF ze względu na wiek i płeć chorego**

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

[REDACTED]

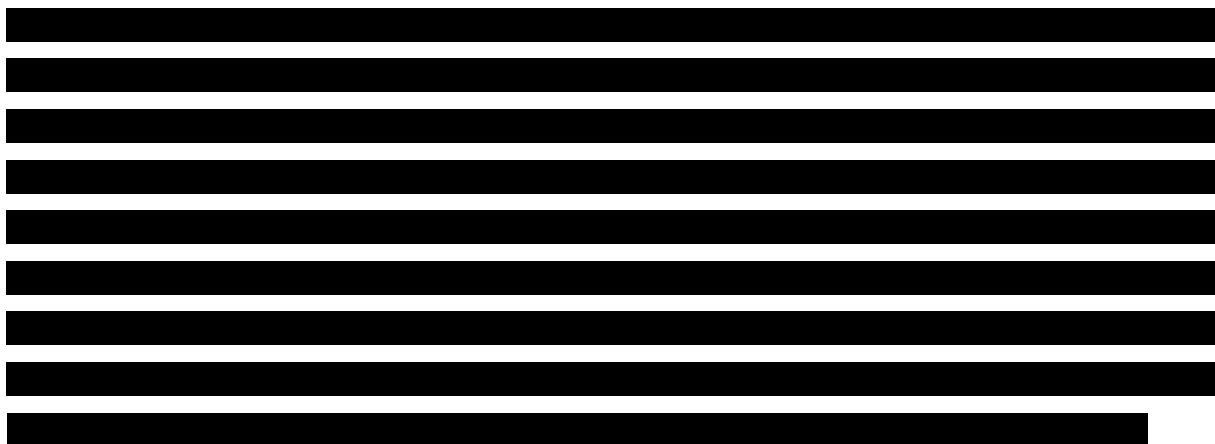
[REDACTED]

[REDACTED]

## 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]

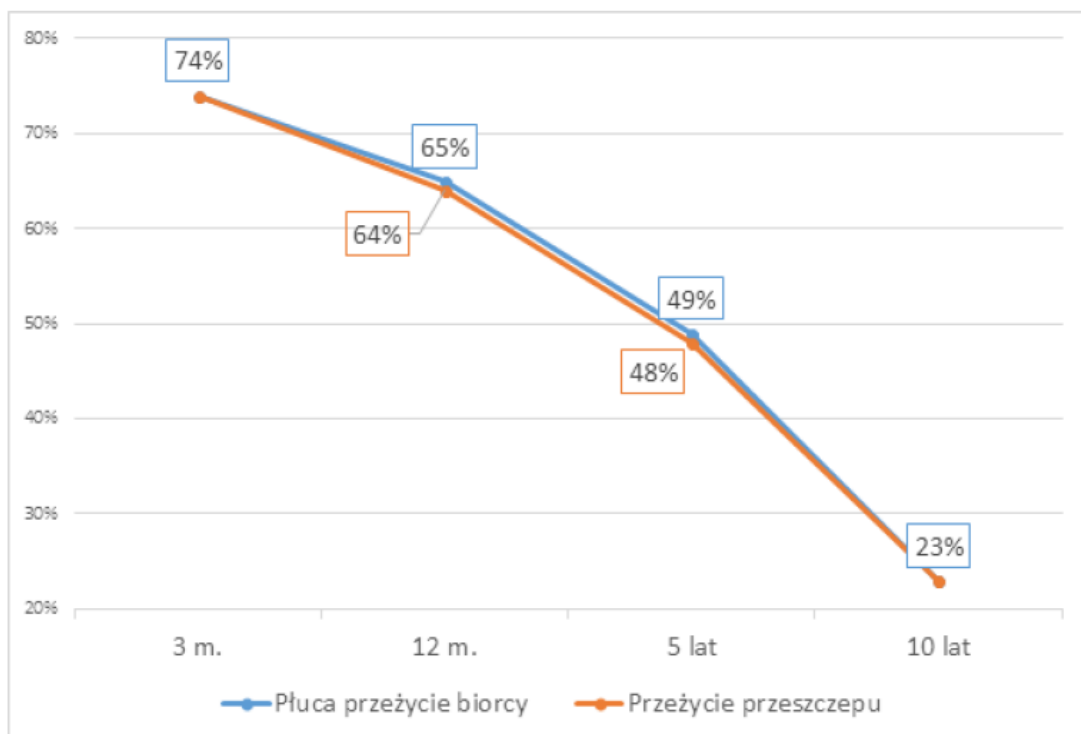
[REDACTED]



Konsekwencją wykonania przeszczepienia płuc w chorych jest m.in. zmiana prawdopodobieństwa zgonu chorego. We wspomnianym biuletynie informacyjnym Poltransplantu zamieszczono wyniki przeszczepiania płuc w Polsce, zobrazowane na poniższym rysunku.

**Rysunek 8.**  
**Wyniki przeszczepiania płuc w Polsce – dane Poltransplantu**

Ryc. 20 Wyniki przeszczepiania płuc w Polsce



[REDACTED]

[REDACTED]

## 9.8. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem zaostreżeń objawów płucnych), które zostały zaraportowane u więcej niż 5% chorych stosujących IWA, i których różnica częstości pojawiania się w stosunku do grupy chorych stosujących placebo w badaniu *STRIVE* była większa lub równa 1% (grupa wiekowa 12+). Dla grup wiekowych 1-5 i 6-11 lat wykorzystano odpowiednio dane z badania *KIWI* i *ENVISION*, z tym że w przypadku pierwszego z tych badań (badanie jednoramienne) wyodrębniono zdarzenia występujące z częstości wyższą niż 10% w grupie chorych stosujących IWA i założono te same częstości dla ramienia komparatora jak dla grupy wiekowej 6-11 lat z badania *ENVISION*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





**Tabela 23.**  
**Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach**



[Redacted text]

---

## 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) [61]. 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.

W ramach przeglądu publikacji opisujących jakość życia chorych na CF odnaleziono badanie Solem 2016, które zostało wykonane na jednej z subpopulacji objętej wnioskiem (tj. na populacji chorych na CF z mutacją bramkowania G551D genu CFTR). W związku z tym postanowiono wykorzystać zawarte w nim dane dotyczące jakości życia chorych w modelu dla leku Kalydeco®. W modelu przedstawiono zatem zależność funkcyjną pomiędzy poziomem wskaźnika ppFEV1, liczbą zaostrzeń objawów płucnych a wartością użyteczności mierzoną za pomocą skali EQ-5D przytoczoną w publikacji Solem 2016 [83]. Autorzy publikacji wykonali

---

analizę post-hoc na podstawie 48-tygodniowego, randomizowanego badania porównującego iwakaftor z terapią standardową w populacji chorych powyżej 12 roku życia z mutacją bramkowania 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.

W dalszej kolejności wykonali wielowymiarowy model mieszany w celu ustalenia zależności pomiędzy liczbą zaostrzeń płucnych, wartością wskaźnika ppFEV1 oraz wartością użyteczności EQ-5D. Następująca zależność została określona dla wyżej wymienionych zmiennych:

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

Gdzie  $U$  oznacza użyteczność w skali EQ-5D,  $PEx$  jest zmienną przyjmującą wartość 1 w przypadku wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych i 0 w przeciwnym wypadku, a  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  to współczynniki funkcji. Oszacowane współczynniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Współczynniki funkcji użyteczności z badania *Solem 2016***

Parametr	Wartość współczynnika	SD
$\beta_0$	0,686	0,067
$\beta_1$	0,535	0,193
$\beta_2$	-0,274	0,135
$\beta_3$	-0,070	0,020

[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 nas 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 [65].

---

---

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:

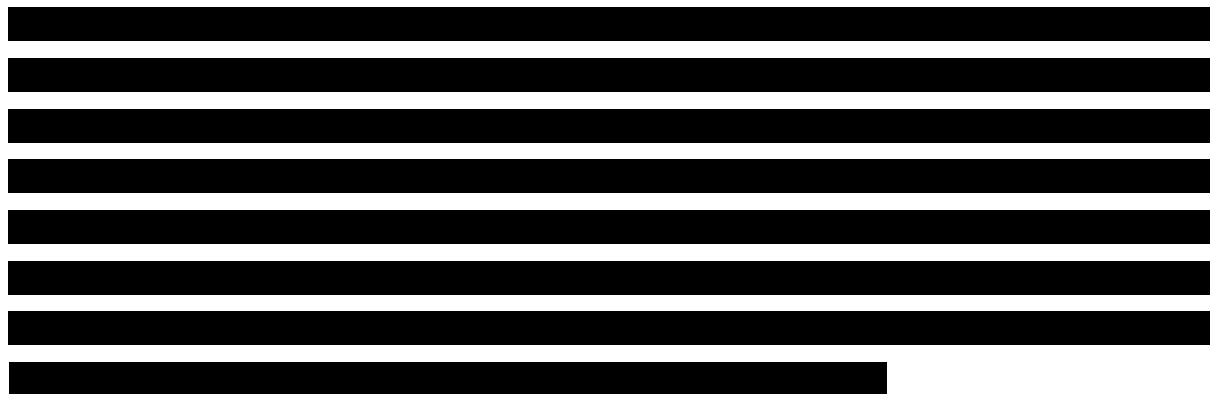
- ⊗ koszty leku (technologii wnioskowanej);
  - ⊗ koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym (z uwzględnieniem diagnostyki i weryfikacji skuteczności leczenia);
  - ⊗ koszt opieki standardowej (BSC);
-

- ⊕ koszty leczenia zaostrzeń;
- ⊕ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszt przeszczepienia płuc.

W ramach perspektywy społecznej uwzględniono także koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z absenteizmu 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 9.6.).

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania leku ze względu na formę prezentacji leku – tabletki lub granulat 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 Kalydeco®* [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* [40].

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

## 10.1. Koszt leków

### 10.1.1. Dawkowanie

#### IWAKAFTOR

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kalydeco®* określono, że w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją genu CFTR iwakaftor podawany jest w dawce uzależnionej od wieku oraz masy ciała chorego. Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, powinny przyjmować iwakaftor w postaci tabletek 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg) z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ale większej niż 14 kg powinny przyjmować granulat zawierający 75 mg co 12 godzin z posiłkiem zawierającym tłuszcze (całkowita dawka dobową: 150 mg). Dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze, które nie przekroczyły 14 kg masy ciała, powinny przyjmować granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze (całkowita dawka dobową: 100 mg). Dzieci w tym wieku, które przekroczyły masę 25 kg powinny przyjmować iwakaftor w postaci tabletek w dawkowaniu jak dla starszych chorych.

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

#### Tabela 25.

##### Dawkowanie IWA zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Waga	Dobowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu
	(mg)	(mg)
<b>W 1 r.ż. i starsze oraz o masie mniejszej niż 25 kg</b>		
O masie ciała <14 kg	100	2 800,00
O masie ciała 14 - <25	150	4 200,00
<b>W 6 r.ż. i starsze oraz o masie nie mniejszej niż 25 kg</b>		
O masie ciała ≥25 kg	300	8 400,00



[Redacted content]

### 10.1.2. Ceny leków

#### 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] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [24].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 26.).

**Tabela 26.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (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]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu oszacowania kosztu dobowego oraz rocznego leku uwzględniono dawkowanie leku, ceny oraz udziały prezentacji Kalydeco®. [REDACTED]

[REDACTED]. Koszty

---

oszacowane w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, a także w perspektywie społecznej są tożsame. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 27.**

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

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

## 10.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym

W ramach kwalifikacji do leczenia 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 odnieść 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 iwakaftorem*. Zestaw badań, które powinien wykonać chory oraz ich częstotliwość została określona na podstawie *ChPL Kalydeco®* [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* [40]. Dodatkowo w ramach analizy scenariuszy uwzględniono 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]. W celu określenia kosztu produktu jednostkowego przeszukano Informator o umowach NFZ [42]. 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 28.**

**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			
<b>Kwalifikacja*</b>					
Chlorek (Cl) - Test potowy	1	n/d	w1	w13	121,00
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)			w1		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)			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	33,00
<b>Monitorowanie</b>					
Chlorek (Cl) - Test potowy	2	1	w1	w13	121,00
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)**	3	1	w1		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)**	3	1	w1		
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową	2	1	w2		
Badanie materiału biologicznego - posiew jakościowy i ilościowy	2	1	w2		
Konsultacja lekarska (okulista)	1	1	n/d	w11	33,00

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

\*\*Badania wykonywane dwukrotnie w I roku analizy w ramach zestawu badań wycenionego świadczeniem specjalistycznym w13. Dodatkowe badania AspAT oraz AIAT I roku analizy wykonywane będzie oddzielnie w ramach świadczenia specjalistycznego w11.

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 29.**  
**Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym**

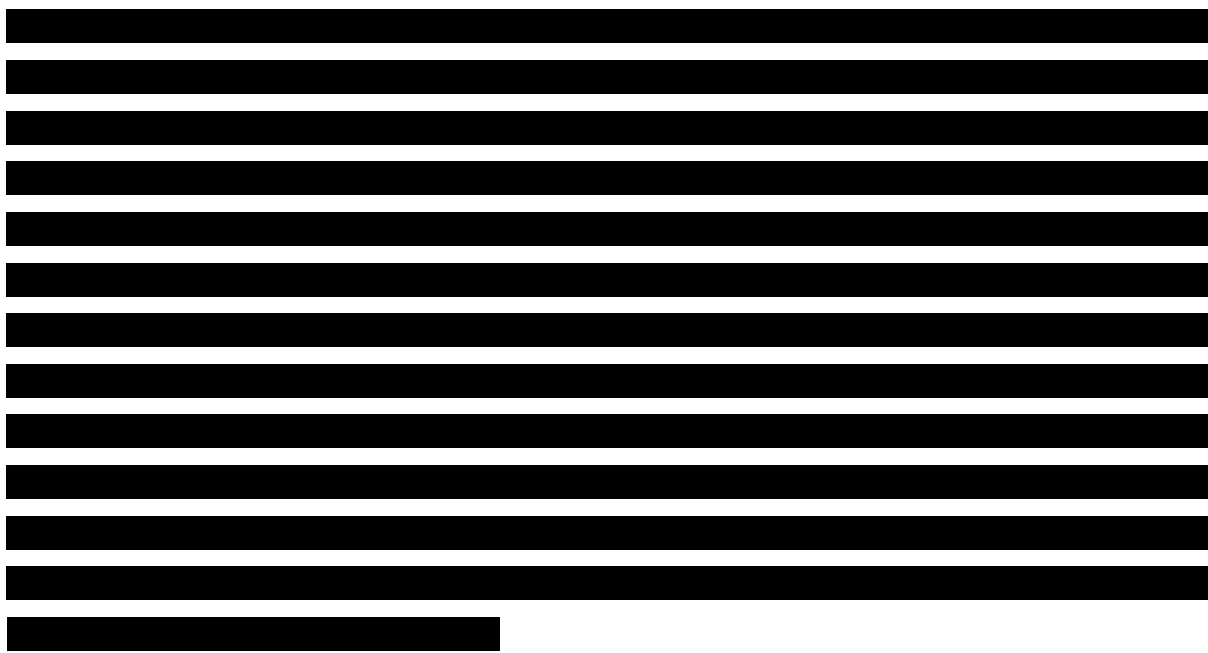
Zakres	Koszt (PLN)
<b>Kwalifikacja</b>	
Diagnostyka	121,00
Wizyty lekarskie	33,00
Łączny koszt kwalifikacji	154,00
<b>Monitorowanie</b>	
Diagnostyka – I. rok	308,00
Diagnostyka – II. rok i kolejne	121,00
Wizyty lekarskie – I. rok	33,00
Wizyty lekarskie – II. rok i kolejne	33,00
Łączny koszt monitorowania w I. roku	341,00
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 jedną z mutacji bramkowania genu CFTR określonego we wskazaniu dla leku Kalydeco®. 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]<sup>5</sup>. W poniższej tabeli przedstawiono wyceną wspomnianego świadczenia.

<sup>5</sup> Koszt tych badań poniesie płatnik publiczny, jednak ze względu na zapisy Programu Lekowego, nie będą one uwzględniane w ramach kwalifikacji do wspomnianego Programu.

**Tabela 30.**  
**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 trzustkowych oraz antybiotyków<sup>6</sup>) oraz nefarmakologicznego (rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii oraz diety).

<sup>6</sup> Oprócz antybiotyków podawanych w ramach leczenia zaostrzeń

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, 52]. 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]

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

**Tabela 31.**  
**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 poziom ppFEV1 oraz wiek chorych [39, 44].

[REDACTED]



[Redacted text block]

**Tabela 32. Koszty leczenia chorych w określonym wieku na podstawie publikacji Jackson 2017 oraz uwzględnione w niniejszej analizie oszacowane odsetki**

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

**Tabela 33.**  
Koszty leczenia chorych z określonym poziomem ppFEV1 na podstawie publikacji Jackson 2017 oraz uwzględnione w niniejszej analizie oszacowane odsetki

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

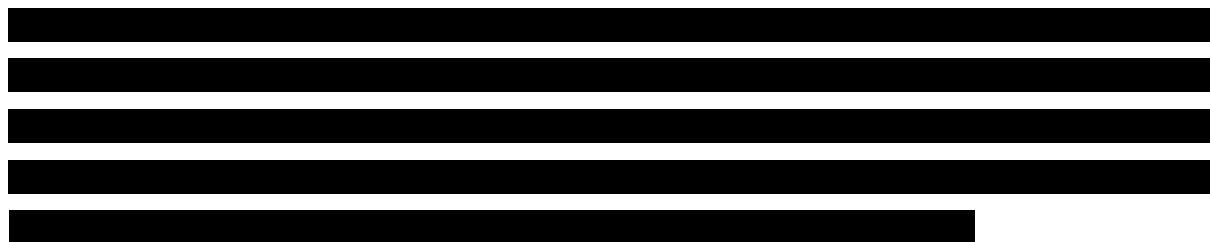
[Redacted]

[Redacted] W poniżej tabeli przedstawiono oszacowane wartości kosztów.

**Tabela 34.**  
Oszacowanie rocznego kosztu leczenia BSC dla chorych z daną mutacją w określonym wieku i poziomie ppFEV

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

[Redacted content]



**Tabela 35.**  
**Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym**

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

## 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]<sup>7</sup>. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia zaostrzeń po uwzględnieniu inflacji.

**Tabela 36.**  
**Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji**

<sup>7</sup> 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 38.**  
Wycena zdarzeń niepożądanych rozważanych w niniejszej analizie

	-		-
	-		-
	-		-
	-		-
	-		-
	-		-
	-		-
	-		-
	-		-

## 10.6. Koszt przeszczepienia płuc

W ramach analizy uwzględniono, że część chorych będzie miała zabieg przeszczepienia płuc (rozdział 9.6.). Koszt zabiegu przeszczepienia płuc określono na podstawie *Zarządzenia 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. [110]*. W poniższej tabeli przedstawiono koszt zabiegu.

**Tabela 39.**  
Wycena zabiegu przeszczepienia płuc

Procedura	Kod produktu	Taryfa według AOTMiT	Koszt (PLN)
Wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą	5.54.01.0000019	6 026,86	325 933,00

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

**Tabela 40.**  
Koszty leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie płuc przyjęte w niniejszej analizie

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

### 10.7. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 41.**  
Koszty różniące porównywane technologie (PLN)

[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 42.**  
**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 tabl. 150 mg IWA u chorych w wieku 6+ i m.c. co najmniej 25 kg, 2 sasz. 50 mg IWA u chorych w wieku 1-5 lat i o m.c. <14 kg, 2 sasz. 75 mg IWA u chorych w wieku 1-5 lat i o m.c. >14 kg i < 25 kg	ChPL Kalydeco [17]
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [24]
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [24]
Współczynniki predykcji zgonu	Tabela 10.	<i>Liou 2001</i> [54]
Średnie wartości czynników predykcyjnych	Tabela 13.	<i>Liou 2001</i>
Stopy dyskontynuacji leczenia IWA (na jednego chorego na rok)	Tabela 14.	<i>ENVISION</i> [26], <i>STRIVE</i> [72], <i>PERSIST</i> [58]
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia	Tabela 15.	<i>ENVISION, STRIVE</i>
Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych	Tabela 16.	<i>Sawicki 2015</i> [80]
Wielkości zmian parametru WFAZ	Tabela 18.	<i>ENVISION, STRIVE</i>
Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu	Tabela 21.	<i>STRIVE, PERSIST</i>
Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach	Tabela 23.	<i>ENVISION, STRIVE, KIWI</i>
Współczynniki funkcji użyteczności	Tabela 24.	<i>Solem 2016</i> [83]







kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności, a także ceny progowe poszczególnych prezentacji leku Kalydeco® zapewniające opłacalności kosztową zastosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 45.**  
**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności wraz z cenami progowymi leku**

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[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 (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 wariancie 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 47.**  
**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**

			-	
			-	
			-	
			-	





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

---

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, w perspektywie płatnika publicznego, zebrano w poniższych tabelach. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone więc nie prezentowano ich w raporcie.

---

























Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>8</sup>:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 13.2. Analiza progowa

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

[Redacted text]

[Redacted text] Wyniki w wariancie z i bez

<sup>8</sup>Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 12.





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



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

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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.







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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 14.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 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.

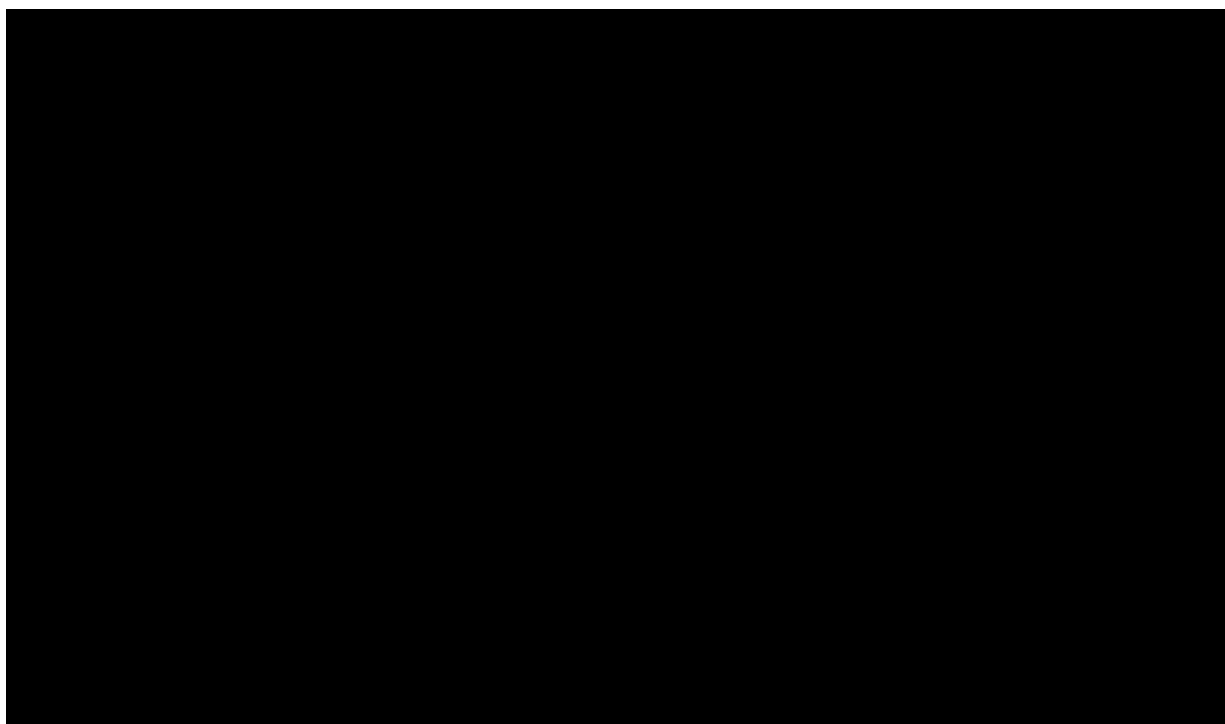
**Tabela 53.**  
**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

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

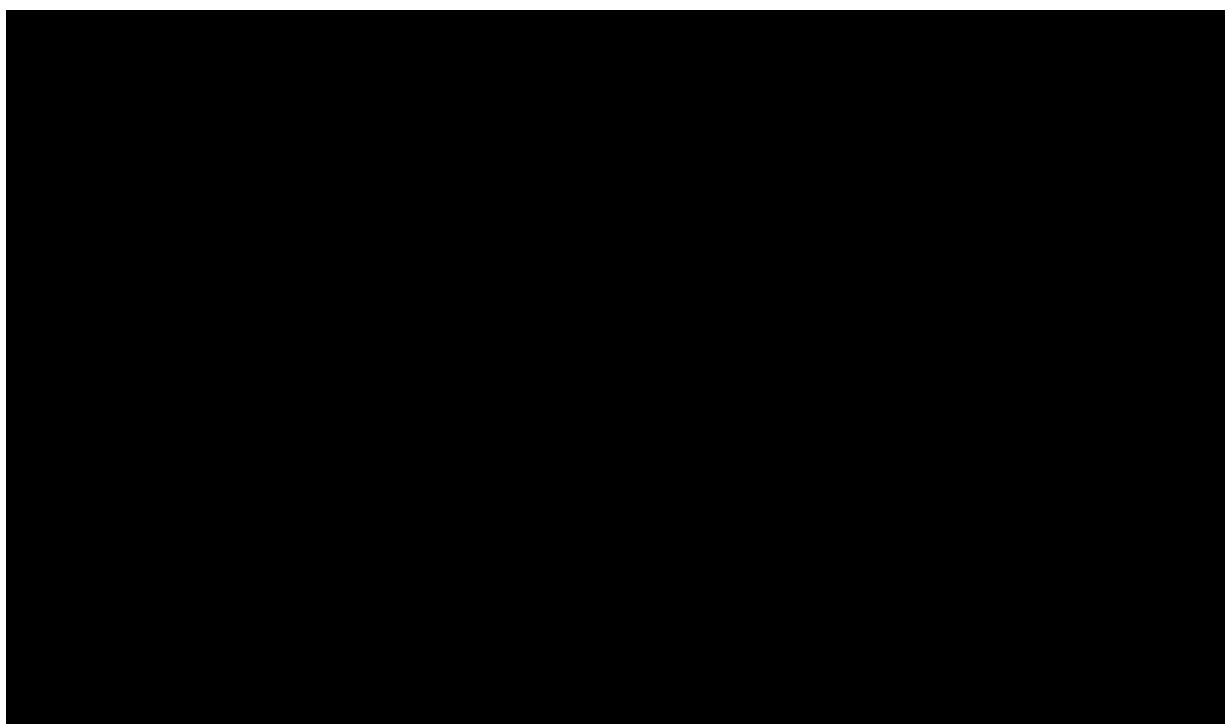
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

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**



**Rysunek 10.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS**

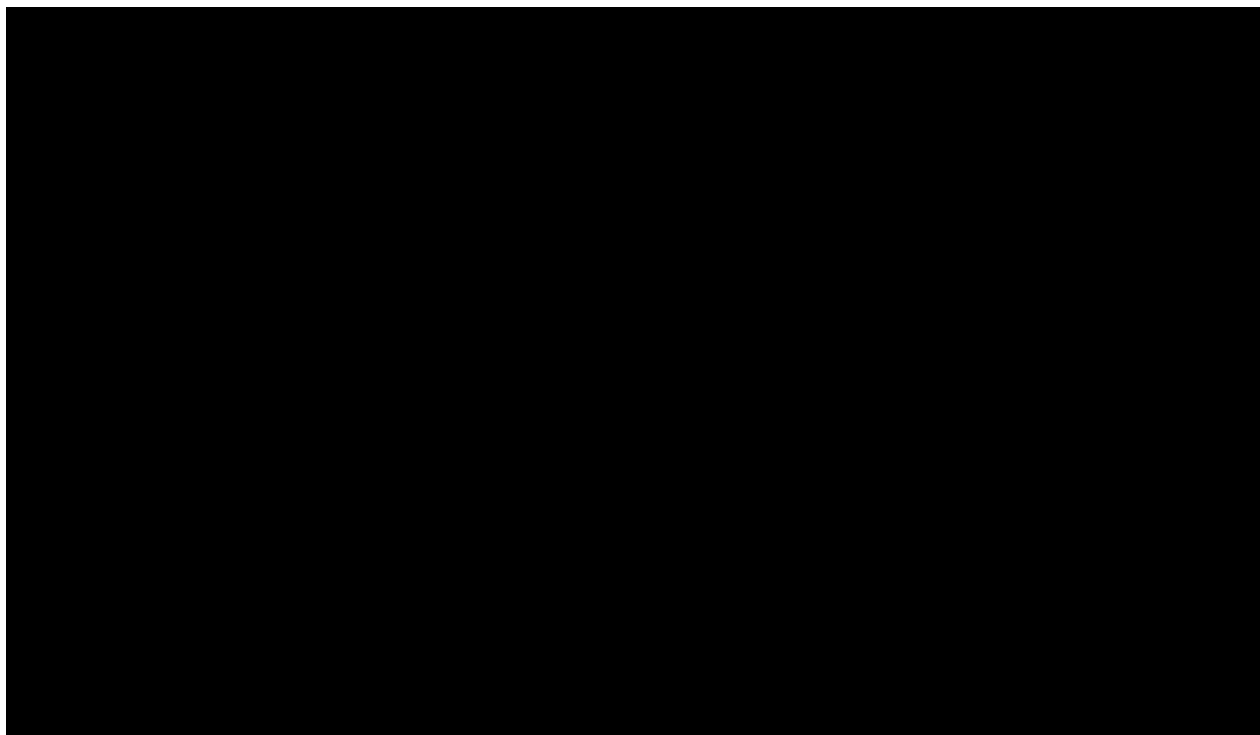


Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą CEAC (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*).



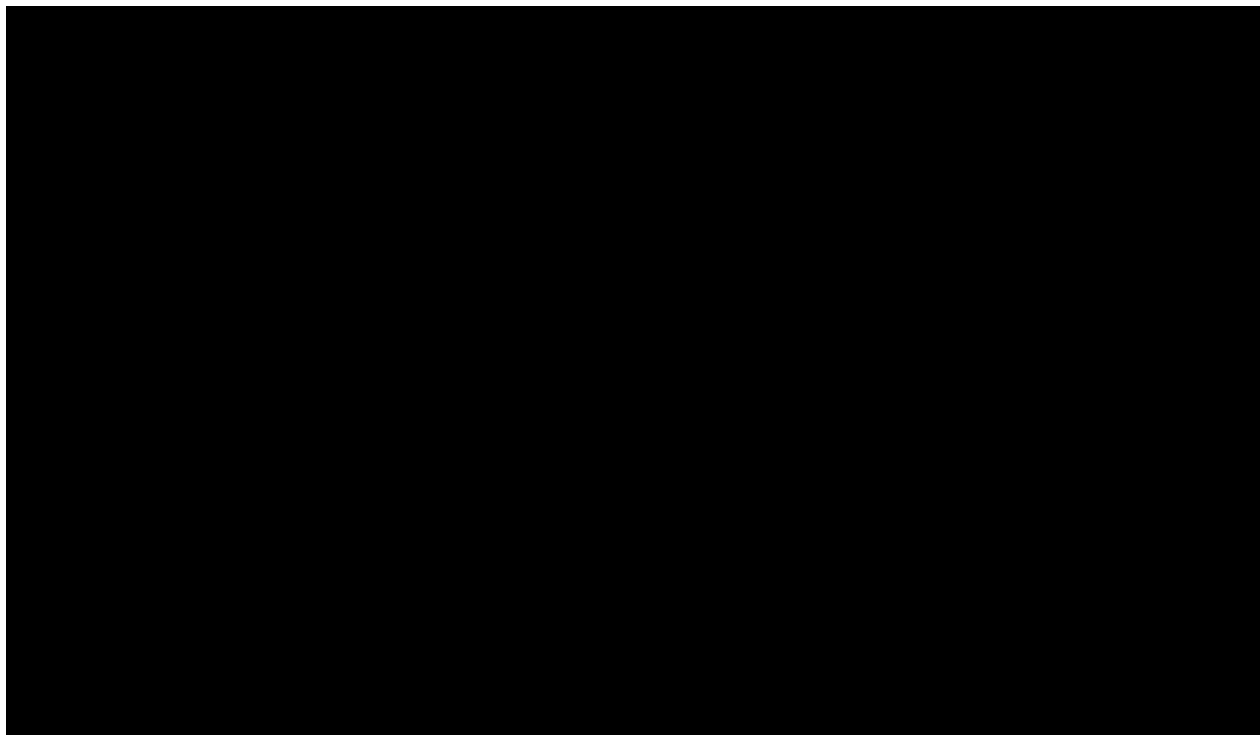
---

**Rysunek 11.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS**



---

**Rysunek 12.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z 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 54.).

---





Kod	Nazwa	Kategoria	Koszt		Skuteczność		Bezpieczeństwo		Wpływ na zdrowie		Wartość
			Wzrost	Waga	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	Skuteczność	
1											
2											
3											

[Redacted content]

## 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 2 analizy ekonomiczne: *Dilokthornsakul 2016* [29] i *Whiting 2014* [108] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji –IWA (lek Kalydeco®) w skojarzeniu z BSC. W obu pracach przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zbieżny z horyzontem przyjętym w analizie. Publikacja *Whiting 2014* opiera się na modelu, którego struktura jest zbieżna z tym, na podstawie którego wykonano niniejszą analizę (model symulacyjny). Stąd wyniki zawarte w tej publikacji można bezpośrednio odnieść do wyników uzyskanych w ramach niniejszej analizy. Z kolei wykonany przez autorów publikacji *Dilokthornsakul 2016* 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 populację docelową stanowili chorzy wieku 12 miesięcy i starsi, z kolei w obu odnalezionych publikacjach przedstawiono wyniki analizy dla populacji 6+.

W ramach walidacji postanowiono zestawić wyniki niniejszej analizy z wynikami publikacji *Whiting 2014* z uwagi na zbieżny sposób modelowania efektu zdrowotnego. Zestawienie porównujące wyniki obu analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

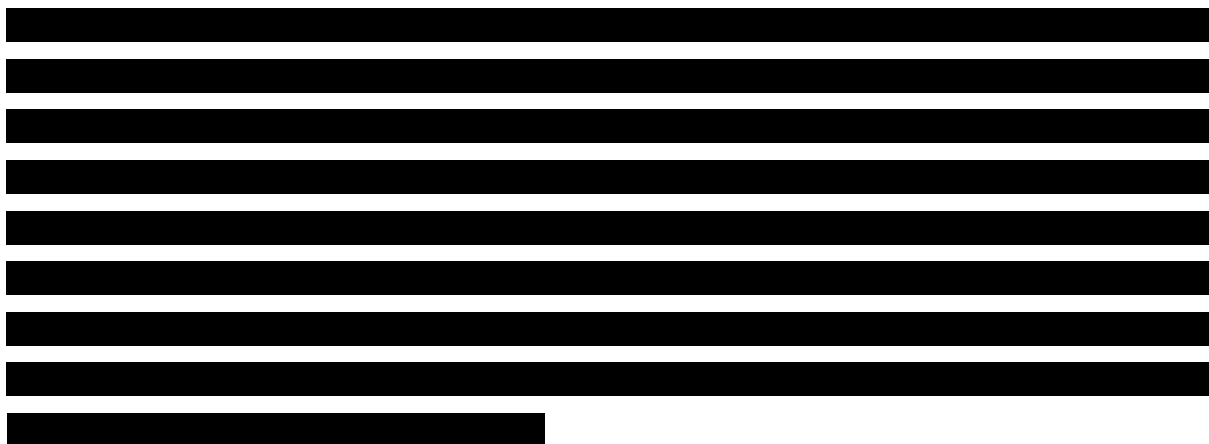
**Tabela 55.**

**Wyniki analizy z publikacji *Whiting 2014* w porównaniu z wynikami niniejszej analizy**

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy – perspektywa płatnika publicznego bez RSS	Wyniki analizy <i>Whiting 2014</i> – scenariusz umiarkowany bez RSS
Inkrementalne koszty ogółem (PLN)*	■	8 083 124
Inkrementalna wartość LY	■	2,57

Kategoria wynikowa	Wyniki niniejszej analizy – perspektywa płatnika publicznego bez RSS	Wyniki analizy <i>Whiting 2014</i> – scenariusz umiarkowany bez RSS
Inkrementalna wartość QALY	■	2,16
ICER (PLN/LY)	■	3 138 297
ICUR (PLN/QALY)	■	3 748 272

\*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z dolara amerykańskiego przy kursie 4,8597 z dnia 26.10.2018 r.



Technologia wnioskowana była również przedmiotem oceny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [8]. Analiza, która została oceniona w 2015 opiera się na symulacyjnym modelu, którego struktura w dużej mierze była tożsama ze strukturą modelu, na podstawie którego wykonano niniejszą analizę. Populacją wnioskowaną w raporcie przedłożonym AOTMiT byli chorzy na CF z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR w wieku 6 lat lub starszych. Analizę wykonano z wykorzystaniem profili chorych zaczerpniętych z badań *ENVISION* i *STRIVE*. Łącznie zebrano 252 profile zawierających początkowe charakterystyki chorych (poziom ppFEV1, WFAZ, wiek oraz płeć). W analizie wykorzystano te dane określające średnie (referencyjne) wartości czynników predykcyjnych zgonu opisane w publikacji *Liou 2001*. 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. W niniejszej analizie postanowiono wykorzystać te same źródła wartości kosztowych jak w analizie przedłożonej AOTMiT w 2015 roku. W niniejszej analizie, w odróżnieniu od analizy z 2015 roku, postanowiono nie uwzględniać redukcji ceny leku po upływie okresu wyłączności rynkowej (odpowiedni scenariusz przedstawiono w analizie scenariuszy). Porównanie wyników analizy

przedłożonej AOTMiT w 2015 roku z wynikami niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Wyniki analizy przedłożonej w AOTMiT w 2015 roku dla technologii wnioskowanej w porównaniu z wynikami niniejszej analizy**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 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* [47], 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. Uznać należy, że o ile mutacje bramkowania oraz mutacja F508del należą do tej samej klasy (klasa III), mają one podobny wpływ na

przeżycie chorych. 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 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 iwaakaftoru;

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

⊕ Przyjęcie, iż dla populacji chorych z mutacjami bramkowania efekt kliniczny mierzony za pomocą wskaźnika ppFEV1 oraz WFAZ będzie odzwierciedlony poprzez wyniki badań *ENVISION* (grupa wiekowa 6-11 lat) oraz *STRIVE* (grupa wiekowa 12+) przeprowadzonych w populacji chorych z mutacją G551D genu CFTR. Z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji oraz nieliczne populacje w podgrupach 6-11 lat i 12+ nie uwzględniono w modelu wyników badania *KONNECTION* wykonanym wśród populacji z inną niż G551D mutacją bramkowania genu CFTR;

[Redacted text block]

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

## 17. Podsumowanie i wnioski końcowe

Lek Kalydeco® 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 Kalydeco®, 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 ultrazadkich 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 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 iwakafatoru (produktu Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR. Do oceny efektywności kosztowej Kalydeco® + 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 content]

Otrzymane wartości poddano analizie scenariuszy i wielokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że największy wpływ na wartość współczynnika ICUR w porównaniu 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 dwie publikacje *Dilokthornsakul 2016* [29] i *Whiting 2014* [108].

Celem autorów publikacji *Dilokthornsakul 2016* była ocena efektywności kosztowej stosowania IWA w skojarzeniu z BSC vs. BSC w populacji chorych w wieku powyżej 6 roku życia z mutacją bramkowania G551D genu CFTR. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Autorzy analizy skonstruowali model Markowa w horyzoncie dożywotnym. Uwzględniono, iż na terapię standardową składa się stosowanie antybiotyków (w tym aminoglikozydów w postaci dożylniej 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. Z uwagi na upływanie terminu wyłączności rynkowej leku w roku 2027 w analizie przyjęto, iż koszt leku spadnie do poziomu 10% ceny wyjściowej po tym okresie. W scenariuszu bazowym przyjęto również założenie, iż po dwóch latach stosowania IWA skuteczność kliniczna leku będzie o 50% niższa od tej raportowanej w badaniach klinicznych.

Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Wyniki analizy ekonomicznej *Dilokthornsakul* 2016**

Scenariusz	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	Koszt całkowity (PLN)*	QALY	LY	ICUR (PLN)*	ICER (PLN)*
Podstawowy	IWA z BSC	4 504 768	17 072 620	57,18	66,04	850 921	673 019
	BSC	1 130 184	4 283 284	42,15	47,78		

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

Publikacja *Whiting 2014* [108] to przegląd systematyczny oraz analiza ekonomiczna wykonana dla NHS. Opracowanie zostało przygotowane przez 2 wiodące ośrodki naukowo badawcze: *Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, UK*<sup>9</sup> oraz *Institute of Health Policy and Management, Erasmus University, Rotterdam, the Netherlands*<sup>10</sup>. Celem opracowania było wykonanie przeglądu systematycznego dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii iwakaforem oraz ocean kosztów-efektywności stosowania tego leku. Opracowanie obejmowało chorych na mukowiscydozę w wieku powyżej 6 roku życia z mutacją bramkującą G551D genu CTFR. Autorzy ocenili i wykorzystali model ekonomiczny dostarczony przez Vertex Pharmaceuticals (*deterministic patient-level simulation model for the assessment of the lifetime cost-effectiveness of ivacaftor*). Jedyną zmianą struktury modelu jaką wykonali autorzy opracowania obejmowała uwzględnienie możliwości wykonania przeszczepień płuc. Autorzy opracowania dla NHS (czołowe ośrodki naukowe na świecie) nie kwestionowały sposobu modelowania przeżycia chorych i wskazywanej zależności pomiędzy przeżyciem i FEV1% na podstawie *Liou 2001* (publikacja wykorzystana w warunkach polskich, kwestionowana przez AOTMiT). Autorzy opracowania nie kwestionowali również przedstawionych dowodów

<sup>9</sup> <http://www.systematic-reviews.com/>

<sup>10</sup> <https://www.eur.nl/en/eshpm/>

klinicznych dla iwakaftoru ani jakości badań<sup>11</sup> (FEV1% został uznany jako istotny klinicznie punkt końcowy, na podstawie którego wnioskowano o przewadze iwakaftoru względem placebo. W Polsce Prezes AOTMiT w uzasadnieniu rekomendacji wskazywał na brak bezpośrednich wyników w zakresie przeżycia i podważał możliwość wiarygodnego wnioskowania w oparciu o FEV1%).

W analizie *Whiting 2014* 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.

Wyniki analizy przedstawiono w trzech scenariuszach:

- ⊗ Konserwatywny: stabilny poziom parametru ppFEV1 do 96 tygodnia od rozpoczęcia leczenia IWA, następnie liniowy spadek tej wartości w ramieniu interwencji charakteryzujący się tą samą dynamiką jak w ramieniu komparatora;
- ⊗ Optymistyczny: stabilny poziom parametru ppFEV1 przez cały horyzont analizy;
- ⊗ Umiarkowany: stabilny poziom parametru ppFEV1 do 96 tygodnia od rozpoczęcia leczenia IWA, następnie liniowy spadek tej wartości w ramieniu interwencji charakteryzujący się łagodniejszą dynamiką jak w ramieniu komparatora (spadek w wysokości 66% spadku w ramieniu komparatora).

Wyniki analizy *Whiting 2014* zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Wyniki analizy ekonomicznej *Whiting 2014***

Scenariusz	Interwencja	Koszt całkowity (£)	Koszt całkowity (PLN)*	LY	QALY	ICER (£)/ ICUR (£)	ICER (PLN)/ ICUR (PLN)
Pesymistyczny	IWA z BSC	1 882 254	9 147 190	12,86	9,87	1 062 219/ 1 273 805	5 162 066/ 6 190 310
	BSC	267 393	1 299 450	11,34	8,60		

<sup>11</sup> "The available evidence suggests that ivacaftor is a clinically effective treatment for patients with CF and the G551D mutation; the high cost of ivacaftor may prove an obstacle in the uptake of this treatment. The main priority for further research is the long-term effectiveness of ivacaftor"; "The studies were generally well conducted and were rated as low or unclear on all risk of bias domains; limited details available on the study in children resulted in some domains being rated as unclear. All outcomes assessed in the review showed greater improvements in the ivacaftor group than in the placebo group."



[Redacted text block]

Podobny wpływ na wartość ICUR zaobserwowano w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej, a także w wariancie bez RSS.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w przypadku **nie uwzględnienia RSS**, współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za każde z opakowań leku Kalydeco® jest niższa niż:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przypadku **uwzględnienia RSS**, współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za każde z opakowań leku Kalydeco® jest niższa niż:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**MODELOWANIE ZALEŻNOŚCI WSKAŹNIKA ppFEV1 A PRZEŻYCIEM CHORYCH**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]


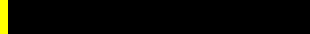
 





































---

## 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 jedną z mutacji bramkowania genu CFTR<sup>12</sup>;
- ⊕ **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*.

##### 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.

---

<sup>12</sup> 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

---

### 19.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania<sup>13</sup>, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 59.**

**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

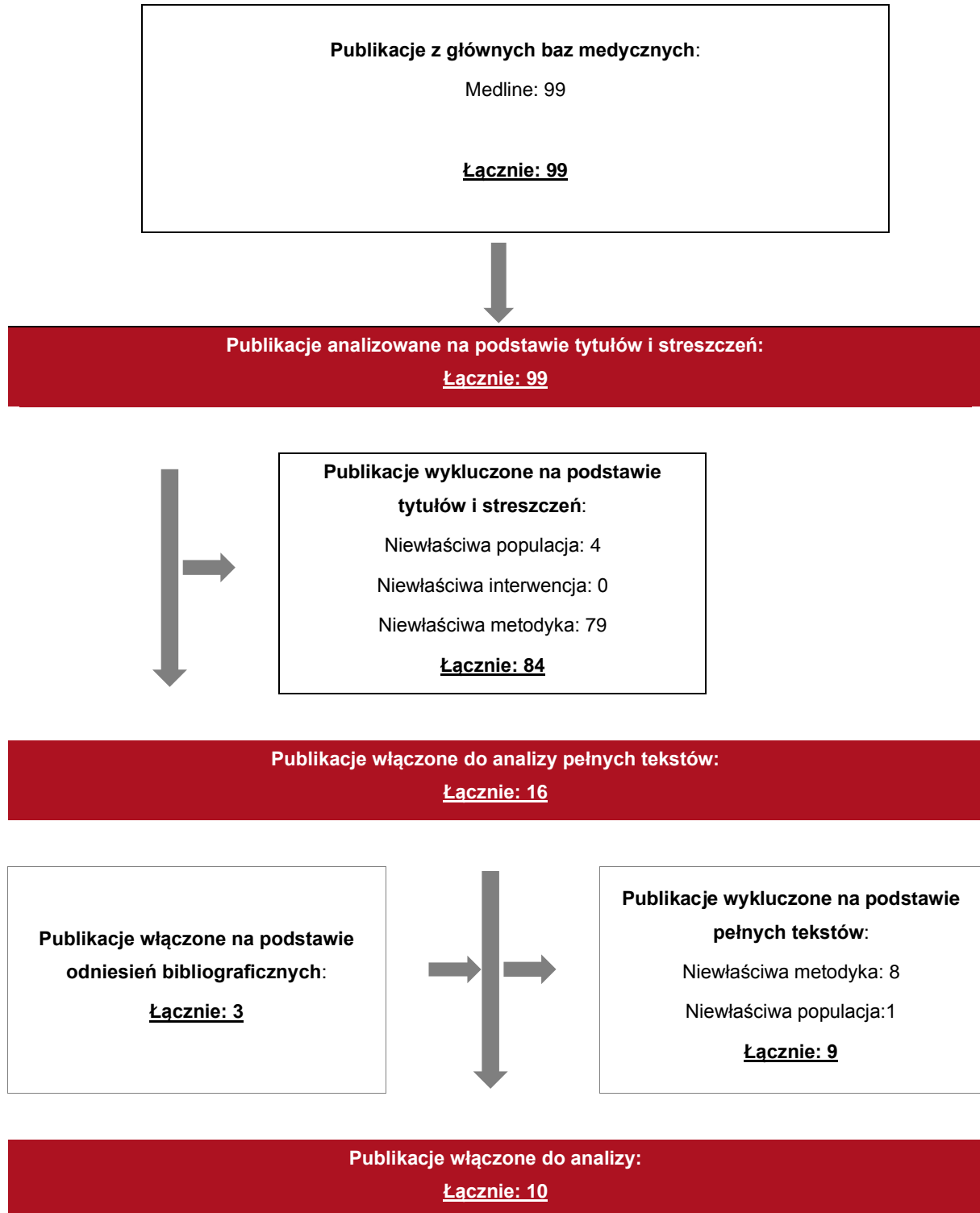
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted]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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [71], przedstawionym poniżej.

<sup>13</sup> 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.

Rysunek 13.

**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* [95], *Solem 2016* [83], *Chevreur 2016* [19], *Iskrov 2015* [43], *Angelis 2015* [9], *Chevreur 2015* [18], *Acaster 2015* [2], *Whiting 2014* [108], *Bradley 2012* [14], *Gee 2002* [36].

Publikacja *Tappenden 2017* zawiera wyniki analizy kosztów-użyteczności 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 2016* 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 iwakafator z terapią standardową w populacji chorych powyżej 12 roku życia z mutacją bramkowania 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 60.**

**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 <sup>2</sup>	-0,305	-0,294	-0,274

Parametr	Model 1: tylko ppFEV1	Model 2: ppFEV1 + liczba zaostżeń	Model 3: ppFEV1 + liczba zaostżeń danego typu
Wystąpienie zaostżenia (dowolnego typu)	n/d	-0,026	n/d
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 61.**  
**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  $16 \pm 10$  lat, przy czym u dzieci przyjmował wartość  $7 \pm 4$  lata a u dorosłych  $26 \pm 5$  lat. Wyniki zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**  
**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 *Chevreul 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 63.**  
**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 iwakaftoru 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 jedną z mutacji bramkowania genu CFTR;
- ⊗ **interwencja:** 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 64.**

**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
2	Kalydeco OR OR ivacaftor	282	488
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.

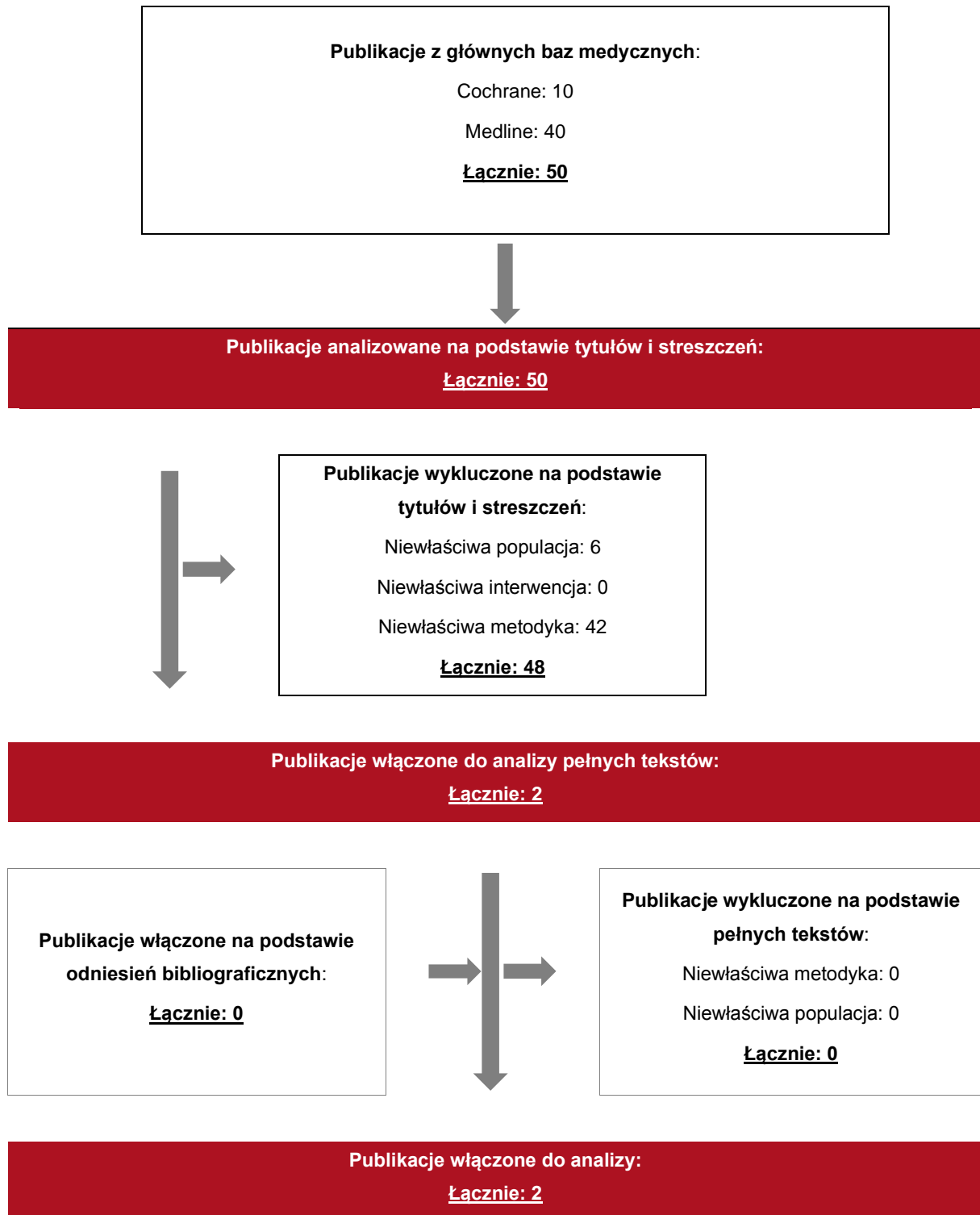
## 19.2.3. Selekcja badań

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 [71], przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.

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 2 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Dilokthornsakul 2016* [29] i *Whiting 2014* [108].

#### **19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania IWA w porównaniu z BSC w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z mutacji bramkowania 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* [48]; *Hulzebos 2014* [41]; *Zolin 2018* [113]; *Desai 2018* [28]; *McColley 2017* [56]; *Nkam 2017* [62]; *Flores 2015* [35]; *Aaron 2015* [1]; *Stephenson 2014* [86]; *Simmonds 2010* [82]; *Courtney 2007* [23]; *Belkin 2006* [13]; *Aurora 2000* [12]; *Hayllar 1997* [40]; *Mayer-Hamblet 2002* [55]; *Vieni 2012* [104]; *Pianosi 2005* [68]; *Waters 2013* [107]; *Keating 2016* [46]; *Stern 2008* [87]; *Texereau 2006* [96]; *Schluchter 2002* [81]; *Milla 1998* [59].

## 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 Kalydeco® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [100]. 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 IWA może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Kalydeco® 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 65.**

**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	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	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 dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu 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



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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.
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"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	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 mutacjami bramkowania genu CFTR.....	24
Tabela 2. Cena leku Kalydeco® (PLN).....	25
Tabela 3. Koszt terapii z wykorzystaniem IWA .....	26
Tabela 4. Koszt terapii z wykorzystaniem IWA z uwzględnieniem RSS .....	27
Tabela 5. Roczna utrata produktywności w wyniku przedwczesnego zgonu.....	33
Tabela 6. Punkty końcowe dla ramienia technologii wnioskowanej.....	39
Tabela 7. Dane demograficzne chorych we włączonych do analizy badaniach.....	43
Tabela 8. Liczebności chorych z poszczególnymi mutacjami bramkowania genu CFTR w podziale na grupy wiekowe.....	44
Tabela 9. Udziału poszczególnych podgrup chorych ujętych wskazaniem refundacyjnym dla leku Kalydeco®.....	44
Tabela 10. Współczynniki predykcji zgonu zgodnie z publikacją <i>Liou 2001</i> .....	46
Tabela 11. Ryzyko wystąpienia powikłań u chorych z CF w zależności od wieku .....	47
Tabela 12. Wartości median przeżycia oraz statystyk AIC i BIC w zależności od testowanej krzywej parametrycznej .....	53
Tabela 13. Średnie wartości czynników predykcyjnych z publikacji <i>Liou 2001</i> .....	57
Tabela 14. Stopy dyskontynuacji leczenia IWA (na jednego chorego na rok) .....	60
Tabela 15. Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w ciągu 24 tygodni leczenia .....	61
Tabela 16. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych.....	63
Tabela 17. Roczne wielkości spadku ppFEV1 w punktach procentowych dla BSC – analiza scenariuszy .....	63

---

Tabela 18. Zmiana wartości WFAZ w ciągu 24 tygodni leczenia .....	64
Tabela 19. Wielkości zmian parametru WFAZ – wariant analizy podstawowej .....	65
Tabela 20. Parametry funkcji określającej zależność liczby zaostrzeń od poziomu ppFEV1 .....	65
Tabela 21. Stopy redukcji zaostrzeń objawów płucnych przyjęte w modelu .....	66
Tabela 22. Roczne częstości występowania cukrzycy związanej z CF ze względu na wiek i płeć chorego .....	67
Tabela 23. Roczne częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych ramionach.....	71
Tabela 24. Współczynniki funkcji użyteczności z badania <i>Solem 2016</i> .....	73
Tabela 25. Dawkowanie IWA zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.....	78
Tabela 26. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	80
Tabela 27. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) ....	81
Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i weryfikacją skuteczności leczenia do kwalifikacji przed rozpoczęciem leczenia w PL oraz w trakcie monitorowania leczenia w PL .....	82
Tabela 29. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym .....	83
Tabela 30. Koszt badania genetycznego uwzględniony w analizie scenariuszy.....	84
Tabela 31. Koszty opieki standardowej (BSC) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz wykorzystane w niniejszej analizie po uwzględnieniu inflacji .....	85
Tabela 32. Koszty leczenia chorych w określonym wieku na podstawie publikacji Jackson 2017 oraz uwzględnione w niniejszej analizie oszacowane odsetki .....	86

---

---

Tabela 33.	Koszty leczenia chorych z określonym poziomem ppFEV1 na podstawie publikacji Jackson 2017 oraz uwzględnione w niniejszej analizie oszacowane odsetki .....	87
Tabela 34.	Oszacowanie rocznego kosztu leczenia BSC dla chorych z daną mutacją w określonym wieku i poziomie ppFEV .....	88
Tabela 35.	Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym.....	88
Tabela 36.	Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji .....	89
Tabela 37.	Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości .....	89
Tabela 38.	Wycena zdarzeń niepożądanych rozważanych w niniejszej analizie .....	90
Tabela 39.	Wycena zabiegu przeszczepienia płuc .....	91
Tabela 40.	Koszty leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie płuc przyjęte w niniejszej analizie.....	91
Tabela 41.	Koszty różniące porównywane technologie (PLN) .....	92
Tabela 42.	Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	94
Tabela 43.	Wynik zdrowotny oszacowany na podstawie modelu.....	95
Tabela 44.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	96
Tabela 45.	Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności wraz z cenami progowymi leku .....	98

---

---

Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną .....	100
Tabela 47. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	102
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Kalydeco® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	108
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Kalydeco® + BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	113
Tabela 50. Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	119
Tabela 51. Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	121
Tabela 52. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	124
Tabela 53. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	127
Tabela 54. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	133
Tabela 55. Wyniki analizy z publikacji <i>Whiting 2014</i> w porównaniu z wynikami niniejszej analizy .....	135
Tabela 56. Wyniki analizy przedłożonej w AOTMiT w 2015 roku dla technologii wnioskowanej w porównaniu z wynikami niniejszej analizy.....	137
Tabela 57. Wyniki analizy ekonomicznej <i>Dilokthornsakul 2016</i> .....	142
Tabela 58. Wyniki analizy ekonomicznej <i>Whiting 2014</i> .....	143

---

---

Tabela 59. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	150
Tabela 60. Wartość wskaźnika ppFEV1 wraz z liczbą zaostrzeń objawów płucnych a użyteczność w skali EQ-5D – Solem 2016.....	153
Tabela 61. Pomiar jakości życia – <i>Chevreur 2016</i> .....	154
Tabela 62. Pomiar jakości życia – <i>Iskrov 2015</i> .....	154
Tabela 63. Pomiar jakości życia – <i>Acaster 2015</i> .....	155
Tabela 64. Strategia wyszukiwania zastosowana w bibliotece Cochrane i bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	157
Tabela 65. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	161

---

## 21. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	49
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla chorych z CF na bazie rejestru amerykańskiego (dane w zależności od daty urodzenia chorych).....	52
Rysunek 3. Testowane funkcje parametryczne do danych Kaplana-Meiera .....	53
Rysunek 4. Parametryczna funkcja przeżycia całkowitego dla chorych na CF wraz z krzywą przeżycia dla populacji generalnej w Polsce .....	54
Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla chorych z CF na bazie rejestru brytyjskiego (dane w zależności od daty urodzenia chorych).....	55
Rysunek 6. Parametryczna funkcja przeżycia całkowitego dla chorych na CF wraz z krzywą przeżycia dla populacji generalnej w Polsce – wariant analizy wrażliwości .....	56
Rysunek 7. Krzywe przeżycia dla obu porównywanych interwencji będące wynikiem 2 000 symulacji.....	58
Rysunek 8. Wyniki przeszczepiania płuc w Polsce – dane Poltransplantu.....	69
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS .....	128
Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS..	129
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS .....	130
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS .....	131
Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	151

---

Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....158

---



## 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](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Advagraf.pdf)
  17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco® 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., *Żyć 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. Davies J., Cunningham S., Harris W.T., *Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study.* Lancet Respir Med 2016, 4(2):107-15
  26. Davies J.C., Wainwright C. E., Canny G. J. i in., *Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation,* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2013, 187 (11): 1219-1225
  27. De Boeck K., Munck A., Walker S. i in., *Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation,* Journal of Cystic Fibrosis, 2014, 13 (6): 674-680
  28. 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
  29. Dilokthornsakul P., Hansen R., Campbell J. i in., *Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation.* Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1697-705
  30. ██████████ Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. *Analiza kliniczna,* MAHTA 2019
  31. ██████████ Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. *Analiza problemu decyzyjnego,* MAHTA 2019
  32. European Medicines Agency, *Assessment report, Kalydeco, ivacaftor, Procedure No.: EMEA/H/C/002494/0000, EMA/473279/2012*
  33. European Medicines Agency, *Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis,* EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr, 2009
  34. 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content)
-

- t\_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce&jse  
nabled=true
35. 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
  36. 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  
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/>
  37. Goss C., Burns J., *Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis*. Thorax. Apr 2007;62(4):360-367
  38. GRADE Working Group, Grading quality of evidence and strength of recommendations; British Medical Journal 2004, 328: 1490
  39. 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
  40. 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
  41. 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
  42. Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01>
  43. Iskov 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
  44. 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
  45. ██████████ Kalydeco® (iwakافت) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S,

---

S1251N, S1255P, S549N lub S549R. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA 2019

46. 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
  47. 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
  48. 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
  49. 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
  50. 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
  51. 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.
  52. 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
  53. Łanda K. (red.) i in., *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*; CEESTAHC, Kraków 2008
  54. 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
  55. 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
  56. 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
  57. McKone E., Goss C., Aitken M., *CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis*. Chest. Nov 2006;130(5):1441-1447
-

- 
58. McKone E. F., Borowitz D., Drevinek P. i in., *Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST)*, The Lancet Respiratory Medicine 2014, 2 (11): 902-910
  59. Milla C., Warwick W., *Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function*. Chest. 1998 May;113(5):1230-4
  60. 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
  61. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  62. 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
  63. 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.
  64. 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
  65. Orlewska E., Podstawy farmakoekonomiki, Warszawa 1999, str. 180-192; Drummond M., Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
  66. Patient Registry, Annual Data Report 2011
  67. 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
  68. 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
  69. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych*, Warszawa 2016
  70. Poltransplant, Biuletyn Informacyjny Nr 1 (26), Czerwiec 2018, [https://www.poltransplant.org.pl/biuletyn\\_2018.html](https://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2018.html)
-



- 
71. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2018)
  72. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G. i in., *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*, The New England Journal of Medicine 2011, 365 (18): 1663-1672
  73. 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.
  74. 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"
  75. 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
  76. 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
  77. 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*, PEDIATRIA POLSKA 2017, 92: 431-445
  78. 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
  79. 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
-

- 
80. Sawicki G., McKone E.F., Pasta D.J. i in., *Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data*, Am J Respir Crit Care Med. 2015, 192(7):836-42
  81. 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
  82. 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
  83. 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
  84. Sprawne Państwo. Program EY, *Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia*, Warszawa 2013
  85. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
  86. 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
  87. 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
  88. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę*, Poznań 2011, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/212709/index.pdf>
  89. Strona internetowa Głównego Urzędu Statystycznego: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
  90. Strona internetowa Głównego Urzędu Statystycznego: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>
  91. Strona internetowa NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398>
  92. Strona internetowa Zakładu Ubezpieczeń Społecznych; <http://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/absencja-chorobowa>
  93. 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
-



- 
94. 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
  95. 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
  96. 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
  97. Turkovic L., Ranganathan S., *Structural determinants of long term functional outcomes in children with cystic fibrosis.* J Respir Crit Care Med. 2017;195:A4845
  98. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2008
  99. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual Data Report 2016
  100. 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.)
  101. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  102. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  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.
-