



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, sierpień 2020 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Chiesi Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJĘ	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	13
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	13
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	18
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	18
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	19
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	19
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	23
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	40
3.7. DYSKONTOWANIE	47
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	47
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	50
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	54
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	54
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	56
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	63
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	63
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	63
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	63
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	65
7. DYSKUSJA	65
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	65
9. BIBLIOGRAFIA	67
10. SPIS TABEL	73
11. SPIS RYSUNKÓW	74
12. ANEKS.....	75
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	75
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	94
12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE.....	102
12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	105
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	119

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (tu: współczynnik kosztów-użyteczności)
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
FEV1	ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wskaźnik Tiffeneau)
FEV1%	W niniejszym opracowaniu skrót stosowany do oznaczenia <i>FEV1% predicted</i> , tj. wystandaryzowanego wskaźnika Tiffeneau (stosunku FEV1 do pojemności życiowej) – ilorazu wskaźnika Tiffeneau u danego pacjenta i średniej wartości wskaźnika w populacji osób w takim samym wieku, płci i budowie ciała
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardu
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (tu: inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Względne ryzyko
■	■
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; analiza wrażliwości
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą po niepowodzeniu leczenia kolistyną i tobramycyną. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez stosowania wziewnego antybiotyku; schemat „placebo”) oraz stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej – aztreonamu sprowadzanego w trybie importu docelowego.
- ❖ Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności względem „placebo” oraz analizę minimalizacji kosztów względem aztreonamu w horyzoncie 20-letnim. W analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [redacted] oraz cenę aztreonamu (import docelowy) określoną na podstawie informacji przedstawionych przez AOTMiT [108]. Założono refundację wnioskowanej technologii w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej (lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy).
- ❖ W ramach analizy wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do stosowania aztreonamu. Stosowanie leku Quinsair® we wnioskowanym wskazaniu związane było z:
 - niższym kosztem niż stosowanie aztreonamu z obydwu perspektyw ekonomicznych (o około [redacted])
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej (w ramach żadnego z 85 scenariuszy analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej). Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku:
 - zmiany parametrów określających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, zmiany długości horyzontu czasowego analizy i pominięcia korelacji redukcji liczby zaostrzeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu (ICER względem „placebo”) lub
 - zmiany wysokości ceny aztreonamu, długości horyzontu czasowego i uwzględnienia nieistotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi antybiotykami wziewnymi (koszt inkrementalny względem aztreonamu).W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad schematem „placebo” z prawdopodobieństwem nieprzekraczającym [redacted]
- ❖ Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne chorych na mukowiscydozę, u których leczenie dostępnymi w Polsce wziewnymi antybiotykami jest nieskuteczne lub nietolerowane.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli chorzy na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Quinsair® (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez stosowania wziewnego antybiotyku; schemat „placebo”) oraz ze stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej – leku aztreonamu sprowadzanego w trybie importu docelowego (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo” pod postacią: wzrostu wystandaryzowanego wskaźnika Tiffeneau (FEV1%) i redukcji liczby zaostrzeń objawów płucnych (przeprowadzono analizę kosztów-efektywności); w przypadku porównania z aztreonamem założono brak dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio, CER*), inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, § 5 ust 4 i/lub § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Quinsair® na poziomie [REDACTED] za opakowanie zawierające 56 ampulek po 240 mg lewofloksacyny oraz [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41], w ramach którego zidentyfikowano meta-analizę sieciową wykorzystaną w ramach niniejszego opracowania [95].

Model analizy przygotowano *de novo* przy uwzględnieniu informacji dotyczących poprzednich modeli ekonomicznych dla chorych na mukowiscydozę [129], w tym również modeli dotyczących wziewnych antybiotyków [59], [60], [121]-[125], [127] i mannitolu [75]. Uwzględniono bezpośredni wpływ wnioskowanej technologii na FEV1% i liczbę zaostrzeń płucnych (hospitalizacji z powodu choroby, konieczności rozpoczęcia dodatkowej antybiotykoterapii) określony na podstawie wyników przeglądów systematycznych [41], [95]. Efekty te skorelowano z jakością i długością życia pacjentów z analizowanej populacji. Z uwagi na oczekiwany wpływ wnioskowanej technologii na długość życia pacjenta z analizowanej populacji, analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (20 lat, po których przeżywa mniej niż 0,2% pacjentów z analizowanej populacji, zgodnie z wynikami modelowania).

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

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

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Quinsair® w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie 20 lat, związane było z:

- większą o 0,951 liczbą lat życia skorygowanych o jakość względem „placebo”;
- podobną liczbą lat życia skorygowanych o jakość jak w przypadku stosowania aztreonamu;
- dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego względem „placebo” wynoszącym: [REDACTED]
- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż stosowanie aztreonamu o: [REDACTED]
- dodatkowym kosztem z perspektywy wspólnej względem „placebo” wynoszącym: [REDACTED]
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej niż stosowanie aztreonamu o: [REDACTED]

Stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej (aztreonam w trybie importu docelowego), gdyż było związane z niższym kosztem, przy takich samych efektach klinicznych.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” przekraczał próg opłacalności (147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) niezależnie od perspektywy ekonomicznej, obecności proponowanego RSS czy założeń modelowania.

ICER dla porównania z „placebo” wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego: [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmiany wniosków względem analizy podstawowej w ramach żadnego z 88 scenariuszy „deterministycznej” analizy wrażliwości. Również scenariusze uwzględniające nieistotne statystycznie różnice w skuteczności wnioskowanej technologii i aztreonamu (wyniki meta-analizy sieciowej [95]) nie spowodowały zmiany wniosku względem analizy podstawowej. W ramach scenariusza uwzględniającego wszystkie potencjalne różnice (tj. w osiąganym FEV1%, we wpływie na częstotliwość zaostrzeń, ryzyku dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn) wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii było związane z niższą o 0,536 liczbą lat życia skorygowanych o jakość względem aztreonamu, ale również znacząco niższym kosztem zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej:

- z perspektywy płatnika publicznego o: [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej o: [REDACTED]

Oszczędności związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii były na tyle wysokie, iż kompensowały zawiązką potencjalnie niższe efekty kliniczne – ICER określony dla aztreonamu względem wnioskowanej technologii przekraczał próg opłacalności (147 024 PLN/QALY) i mieścił się w zakresie od [REDACTED] zależności od perspektywy ekonomicznej i obecności RSS.

Najwyższy wpływ na ICER względem „placebo” (zmiana ICER przekraczająca $\pm 25\%$ wyniku analizy podstawowej) miały:

- wysokość wskaźnika adherencji do zalecanego schematu stosowania wnioskowanej technologii (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -26% do +20%);
- wartości parametrów określających wpływ wnioskowanej technologii na częstotliwość występowania zaostrzeń (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -13% do +40%);
- źródła danych określających zależne od FEV1% wagi użyteczności (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -7% do +33%);
- założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy (zmiana ICER względem analizy podstawowej wyniosła do +573% dla jednorocznego horyzontu czasowego);
- założenia dotyczące korelacji redukcji liczby zaostrzeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu (pominięcie tego aspektu podwyższyło ICER o 97%-106% względem analizy podstawowej).

Najwyższy wpływ na różnice w kosztach całkowitych porównywanych technologii lekowych (zmiana kosztu inkrementalnego przekraczająca $\pm 25\%$ wyniku analizy podstawowej) miały założenia dotyczące: ceny aztreonamu; wskaźnika adherencji; obecności nieistotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej porównywanych antybiotyków i ryzyka dyskontynuacji porównywanych antybiotyków; długości horyzontu czasowego.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano opłacalność wnioskowanej technologii względem schematu „placebo” z prawdopodobieństwem wynoszącym: [REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne chorych na mukowiscydozę, u których leczenie dostępnymi w Polsce wziewnymi antybiotykami jest nieskuteczne lub nietolerowane.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Quinsair® (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez stosowania wziewnego antybiotyku; schemat „placebo”) oraz stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej – aztreonamu sprowadzanego w trybie importu docelowego (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo” pod postacią: wzrostu wystandaryzowanego wskaźnika Tiffeneau (FEV1%) i redukcji liczby zaostrzeń objawów płucnych (przeprowadzono analizę kosztów-efektywności); w przypadku porównania z aztreonamem założono brak dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio, CER*), inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, § 5 ust 4 i/lub § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Chiesi Poland Sp. z o.o. wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Quinsair® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną, w ramach proponowanego programu lekowego [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie, gdyż nie istnieje opcjonalna technologia refundowana w ramach Wykazu. Jedyną opcjonalną technologią refundowaną jest aztreonam, który jest sprowadzany w trybie importu docelowego na indywidualne wnioski i nie jest ujęty w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37].

Na tej podstawie uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Quinsair® na poziomie [REDACTED] za opakowanie zawierające 56 ampulek po 240 mg lewofloksacyny oraz [REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Wyznacza limit	Grupa limitowa	Kategoria
Quinsair® 56 amp.,240 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [146].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJĘ

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną, w ramach proponowanego programu lekowego.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem:

- aztreonamu sprowadzanego w trybie importu docelowego;
- opieki standardowej nieuwzględniającej podawania wziewnych antybiotyków (schemat „placebo”) – dotyczy większości pacjentów z analizowanej populacji.

Ww. komparatory zostały wybrane przy uwzględnieniu zaleceń klinicznych i praktyki klinicznej w Polsce. Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

W opracowaniu uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii w zalecanych dawkach (2 ampułki po 240 mg na dobę przez 28 dni 56-dniowego cyklu, tj. 28 dni leczenia i 28 dni przerwy w leczeniu) [109].

W opracowaniu uwzględniono stosowanie aztreonamu w zalecanych dawkach (3 fiołki i ampułki na dobę przez 28 dni 56-dniowego cyklu) [110].

Mając na uwadze dostępne informacje wskazujące, że pacjenci z analizowanej populacji często nie przestrzegają zalecanego schematu dawkowania [128], w opracowaniu uwzględniono wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania w celu określenia realnego zużycia wnioskowanej technologii i aztreonamu.

W badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii, których wyniki wykorzystano w opracowaniu (MPEX-207 [99], MPEX-204 [100] i MPEX-209 [96]) brakuje dokładnych danych na temat wskaźnika adherencji czy innego parametru zużycia wnioskowanej technologii (np. odsetka przyjętych dawek z zalecanych; % dni terapii z zalecanych).

W badaniu MPEX-204 [100] wskazano, że od 92,3% do 97,3% pacjentów z grupy badanej przyjmowało $\geq 80\%$ zalecanych dawek. Na podstawie tej informacji można stwierdzić (przyjmując maksymalne i minimalne odsetki przyjętych dawek dla grup przyjmujących $\geq 80\%$ i $< 80\%$ zalecanych dawek), że wskaźnik adherencji, definiowany jako średni odsetek przyjmowanych dawek, mieścił się w zakresie od 73,8% do 99,5%.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Analogicznie, na podstawie informacji przedstawionych w [124] (68,5% pacjentów z grupy badanej MPEX-209 przyjmowało $\geq 80\%$ zalecanych dawek) można stwierdzić, że średni odsetek przyjmowanych dawek wnioskowanej technologii w badaniu MPEX-209, mieścił się w zakresie od 54,8% do 93,7%. Średnia z obydwu ww. źródeł wyniosła 80,4%, z zakresem od 54,8% do 99,5% (szczegóły obliczeń przedstawiono w części 11. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania). Wartości te uwzględniono w ramach niniejszego opracowania.

W opracowaniu założono, że wskaźnik adherencji wpływa wyłącznie na wysokość zużycia wnioskowanej technologii i nie ma wpływu na wyniki zdrowotne – brakuje danych umożliwiających określenie korelacji pomiędzy wysokością wskaźnika adherencji a obserwowanymi efektami klinicznymi. Niemniej jednak, w analizie podstawowej wykorzystano dane pochodzące z tego samego źródła – zarówno wskaźnik adherencji jak i dodatkowe efekty kliniczne wnioskowanej technologii zostały określone na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii.

W analizie podstawowej przyjęto taki sam wskaźnik adherencji do zalecanego schematu leczenia oraz taką samą skuteczność aztreonamu (i tym samym taki sam okres jego stosowania) jak w przypadku wnioskowanej technologii, zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41]. Różnice we wskaźniku adherencji oraz skuteczności klinicznej testowano w ramach analizy wrażliwości.

W analizie wrażliwości uwzględniono wskaźniki adherencji pochodzące z badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [128]. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testującym dane z przeglądu [128] uwzględniono różnice we wskaźniku adherencji pomiędzy wnioskowaną technologią a aztreonamem wynikające z różnej liczby jednostek przyjmowanych dziennie w ramach każdej opcji leczenia.

Założono przewlekłe stosowanie wnioskowanej technologii: do wystąpienia zgonu, nietolerancji lub braku skuteczności leczenia.

Średni okres stosowania wnioskowanej technologii w danym roku określono na podstawie modelowania, które uwzględniało zależne m.in. od FEV1% i liczby zaostrzeń ryzyko zgonu oraz ryzyko dyskontynuacji leczenia z innych przyczyn określone na podstawie syntezy danych z badań klinicznych MPEX-207 (vs placebo) [99], MPEX-204 (vs placebo) [100] i MPEX-209 (vs tobramycyna) [96] (szczegóły w rozdziale 3.5.).

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji w celu kalkulacji specyficznego dla analizowanej populacji ryzyka zgonu.

Średni wejściowy wiek pacjentów oraz odsetek kobiet ustalono na podstawie meta-analizy wyników badań klinicznych dla wnioskowanej technologii – badań o akronimach MPEX-207 [99], MPEX-204 [100] i MPEX-209 [96].

Ustalono, że średni wiek pacjenta wynosi 28,89 lat; 44,7% pacjentów stanowiły kobiety (por. część 8. arkusza „Dane” modelu).

Uwzględnione dane zbliżone są do charakterystyk chorych wskazanych przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (por. rozdział 12.3.). Eksperti wskazali, że: średni wiek w momencie potencjalnej kwalifikacji do stosowania lewofloksacyny wziewnej wynosi w Polsce 22 – 24 lat; 45%-50% pacjentów z analizowanej populacji stanowią kobiety.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość parametrów określających charakterystyki analizowanych pacjentów w zakresie 95% przedziałów ufności (wiek: 27,99-29,79 lat; odsetek kobiet: 41,0%-48,4%).

W opracowaniu uwzględniono wejściową wartość FEV1% określoną na podstawie meta-analizy wyników badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (MPEX-207 [99], MPEX-204 [100] i MPEX-209 [96]). W pierwszej kolejności połączono dane z porównywanych grup z poszczególnych badań (lewofloksacyna i placebo lub tobramycyna). Łączne wyniki w grupach poszczególnych badań następnie zsyntezowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych ze względu na wysoką heterogenność danych ($I^2=81,4\%$; Cochrane Q $p<0,001$; por. informacje w części 4. arkusza „Dane” modelu). Ustalono, że wejściowa wartość FEV1% wśród pacjentów włączonych do badań dla wnioskowanej technologii wyniosła 54,04% (95% CI: 50,97% – 57,10%). Wartość tą przypisano pacjentom ze wszystkich grup w punkcie początkowym modelowania (pierwszy cykl horyzontu czasowego analizy).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [146].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że:

- wnioskowana technologia jest istotnie bardziej skuteczna od schematu „placebo” (placebo w badaniach klinicznych; brak stosowania wziewnego antybiotyku w praktyce klinicznej);
- nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad aztreonamem [41].

Powyższe wnioski oparto przede wszystkim na wynikach dwóch randomizowanych, 4-tygodniowych badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z placebo: MPEX-207 [99], MPEX-204 [100]. Badanie te wskazywały na dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii w różnym stopniu (np. inny dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod postacią różnicy z placebo we względnej zmianie FEV1%: +2,42% [99], +10,9% [100]; brak wpływu na czas do i/lub liczbę zaostrzeń objawów płucnych w badaniu [99], ale redukcja odsetka pacjentów wymagających dodatkowej antybiotykoterapii, najczęściej związanej z zaostrzeniami, w grupie wnioskowanej technologii w badaniu [100]).

Jak opisano w [99] obserwowane różnice we wnioskach i wynikach tych badań mogły być rezultatem definicji zaostrzenia objawów płucnych przyjętych na potrzeby badań (niezweryfikowana definicja, niewykorzystywana w praktyce klinicznej) oraz większego w grupie badanej odsetka pacjentów z trzema lub więcej zaostrzeniami przed włączeniem do badania (ta dysproporcja zwiększała ryzyko zaostrzenia w grupie badanej). Co więcej, dane dotyczą wyłącznie 4-tygodniowej obserwacji (1 cykl leczenia wnioskowaną technologią), co stanowi niewątpliwie ograniczenie w przypadku przewlekłego leczenia.

Niemniej jednak, zidentyfikowano przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową [95]*, który pozwolił na określenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii względem placebo po 24 tygodniach obserwacji. Meta-analiza dla 24 tygodni uwzględniała wyniki badania MPEX-209 [96], które porównywało wnioskowaną technologię z tobramycyną. Wyniki badania klinicznego MPEX-209 [96] wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a tobramycyną w większości ocenianych punktów końcowych z wyjątkiem liczby zaostrzeń objawów płucnych. Wyniki tego badania wskazywały, że stosowanie wnioskowanej technologii może wiązać się z niższą liczbą zaostrzeń objawów płucnych niż stosowanie tobramycyny. W ramach meta-analizy sieciowej [95] określono dodatkowy efekt wnioskowanej technologii względem placebo na podstawie pośredniego porównania z grupą kontrolną badań klinicznych dla innych antybiotyków wziewnych. Takie podejście pozwoliło potwierdzić dodatkowe efekty wnioskowanej technologii względem placebo w dłuższym okresie obserwacji. Ustalono, że po 24 tygodniach stosowanie wnioskowanej technologii zamiast placebo związane jest z istotnym wzrostem FEV1% (liczbowo wyższym od wzrostu obserwowanego po 4 tygodniach) i związane jest ze zmniejszoną częstotliwością i/lub wydłużonym czasem do zaostrzeń

* przegląd uwzględniał dane ze szczegółowych raportów z badań dla wnioskowanej technologii; uwzględniał więc niepublikowane informacje w zakresie np. takich punktów końcowych jak różnica między grupami badania w absolutnej zmianie FEV1%, które nie są dostępne w publikacji [100].

objawów płucnych oceniając na podstawie zastępczych punktów końcowych takich jak: liczba hospitalizacji i konieczność stosowania dodatkowego antybiotyku. Meta-analiza sieciowa [95] pozwoliła również na syntezę dostępnych danych dla 4-tygodniowego okresu obserwacji.

Nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu [41]. Wnioski dotyczące porównania skuteczności klinicznej tych wziewnych antybiotykoterapii określono przede wszystkim na podstawie wyników przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową [95]. W ramach meta-analizy sieciowej ustalono, że różnica między wnioskowaną technologią a aztreonamem w osiąganym FEV1%, częstotliwości zaostrzeń objawów płucnych i ryzyku dyskontynuacji leczenia nie jest istotna statystycznie.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej pominięto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii i aztreonamu i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem różnicy między wnioskowaną technologią a aztreonamem dotyczącej wyłącznie kosztów). Również w analizach przedkładanych agencji HTA ze Szkocji [124] założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu. Taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu również sugerowały agencje HTA z Walii [124] i z Kanady [125].

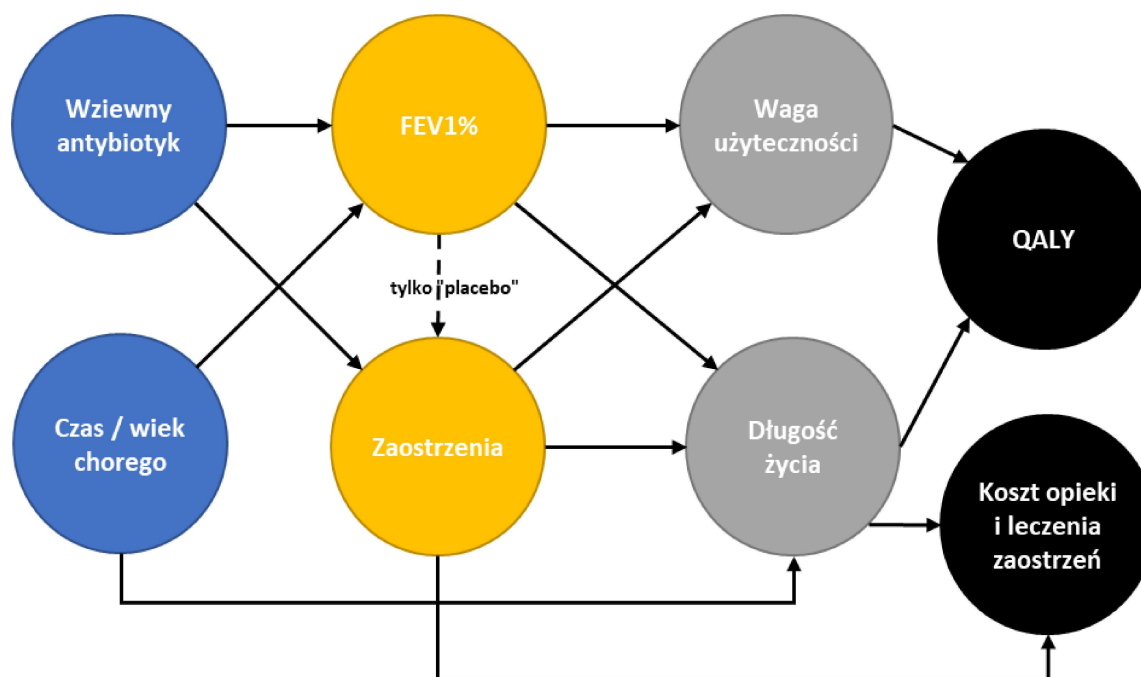
W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze schematem „placebo” uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wykazane w ramach Analizy klinicznej [41] i przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej [95] w zakresie: różnicy w absolutnej zmianie FEV1% po 4 i 24 tygodniach leczenia oraz redukcji liczby zaostrzeń objawów płucnych ocenianych na podstawie zastępczych punktów końcowych (liczba hospitalizacji i konieczność stosowania dodatkowego antybiotyku) z uwagi na brak zweryfikowanej definicji zaostrzenia w praktyce klinicznej. Ze względu na stosunkowo niską liczbę zaostrzeń w krótkich okresach obserwacji badań klinicznych, przy ocenie wpływu wnioskowanej technologii na liczbę zaostrzeń wykorzystano dane [95] dotyczące najdłuższych z dostępnych okresów obserwacji.

W opracowaniu uwzględniono również ryzyko dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią niezależnie od przyczyny. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji określono w ramach meta-analizy danych grup pacjentów stosujących wziewną lewofloksacynę w dawce 240 mg, włączonych do badań MPEX-207 (vs placebo) [99], MPEX-204 (vs placebo) [100] i MPEX-209 (vs tobramycyna) [96].

Podsumowując, w analizie uwzględniono bezpośredni wpływ wnioskowanej technologii na FEV1% i liczbę zaostrzeń płucnych (tj. hospitalizacji z powodu choroby w przypadku poważnych zaostrzeń, konieczności rozpoczęcia dodatkowej antybiotykoterapii w przypadku zaostrzeń łagodnych) określony

na podstawie meta-analizy sieciowej [95]. Nie wykorzystano danych pochodzących z poszczególnych badań klinicznych MPEX-207 [99] i MPEX-204 [100] z uwagi na ograniczenia tych badań i brak możliwości uwzględnienia w ramach takiego scenariusza dowodu naukowego potwierdzającego skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii w długim okresie obserwacji – badania MPEX-209 [96] cechującego się znacznie dłuższym okresem obserwacji niż ww. badania oraz wyższą wiarygodnością wewnętrzną (brak zaobserwowanych różnic w charakterystykach porównywanych grup w badaniu).

Przy uwzględnieniu informacji dotyczących poprzednich modeli ekonomicznych dla chorych na mukowiscydozę [129] (w tym również modeli dotyczących wziewnych antybiotyków [59], [60], [121]-[125], [127] i mannitolu [75]), uwzględnione efekty stosowania wziewnych antybiotyków (FEV1%, liczba zaostrzeń) skorelowano z jakością i długością życia pacjentów z analizowanej populacji. Uproszczony schemat korelacji modelowanych w opracowaniu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Diagram wpływu wnioskowanej technologii na wyniki zdrowotne i koszty.

W grupie wnioskowanej technologii uwzględniono wzrost FEV1% w okresie badań klinicznych (do 24 tygodnia) i następnie utrzymanie tego dodatkowego efektu klinicznego do zaprzestania leczenia. W opracowaniu uwzględniono zmianę FEV1% wraz z upływem czasu [101]-[104]. Założono, że zależne od upływu czasu obniżenie FEV1% będzie takie same zarówno w grupie pacjentów stosujących wziewne

antybiotyki jak i w grupie „placebo” (nie uwzględniono wpływu wnioskowanej technologii na tempo progresji choroby, gdyż wnioskowana technologia nie stanowi leczenia przyczynowego).

W ramach niniejszego opracowania bazową liczbę zaostrzeń (liczbę zaostrzeń obserwowanych w grupie „placebo”) określono na podstawie wartości FEV1% w grupie „placebo” oraz algorytmu zaproponowanego w [58]. W grupie wnioskowanej technologii bazową liczbę zaostrzeń zredukowano z uwzględnieniem wyników meta-analizy sieciowej [95].

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (por. rozdział 12.1.) w opracowaniu uwzględniono wpływ wartości FEV1% i obecności zaostrzenia objawów płucnych na wagę użyteczności. Opierając się na założeniach innych modeli ekonomicznych, w opracowaniu skorelowano również wartość FEV1% i obecność zaostrzenia z ryzykiem zgonu.

Uwzględnione punkty końcowe badań klinicznych (FEV1%, liczba zaostrzeń) skorelowano z jakością i długością życia chorych z analizowanej populacji z uwzględnieniem algorytmów powszechnie wykorzystywanych w analizach kosztów-efektywności schematów leczenia pacjentów z mukowiscydozą [129] (w tym również modeli dotyczących wziewnych antybiotyków [59], [60], [121]-[125], [127], mannitolu [75] i modeli dla iwakaftoru lub połączenia iwakaftoru z lumifaktorem [58], [94], [107], [129]). Eksperci kliniczni (por. rozdział 12.3. i informacje w arkuszu „Ankiety” modelu) potwierdzili, że skuteczne leczenie przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych chorych na mukowiscydozę może przekładać się na: mniejszą liczbę zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego, dłuższe życie pacjenta i poprawę jakości życia pacjenta.

W opracowaniu pominięto różnice w bezpieczeństwie stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów – w Analizie klinicznej [41] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii nie wiąże się z istotnym wzrostem częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych, które wiązałyby się z istotnym kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/lub istotnym wpływem na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji. Obserwowane różnice względem placebo z reguły dotyczyły zdarzeń rzadkich i/lub zdarzeń niezwiązanych z istotnym kosztem czy wpływem na jakość życia pacjenta (np. zaburzenia smaku u 33%-35% grupy badanej, ból głowy u 6%-10% grupy badanej, gorączka u 7%-15% grupy badanej, nudności u 6%-8% grupy badanej; tylko część w/w zdarzeń związana z leczeniem [41]).

W przypadku porównania z aztreonamem nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych [41].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Model przygotowano *de novo* przy uwzględnieniu informacji dotyczących poprzednich modeli ekonomicznych dla chorych na mukowiscydozę [129], w tym również modeli dotyczących wziewnych antybiotyków [59], [60], [121]-[125], [127] i mannitolu [75].

Większość dotychczasowych modeli dla wziewnych antybiotyków oparta była na stanach klinicznych różniących się FEV1% (zazwyczaj: <40%; 40-69%; ≥70%). Modele te uwzględniały prawdopodobieństwa przejść między stanami określone z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów z wybranych badań klinicznych [121]-[125].

Z uwagi na brak dostępu do danych pacjentów z badań, niniejszy model został opracowany na podstawie zagregowanych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych i cyklicznej zmianie parametru FEV1%, analogicznie jak w przypadku niektórych modeli dotyczących chorych na mukowiscydozę [58], [75], [94], [107], [129].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

Zarówno analizę podstawową jak i wszystkie scenariusze analizy wrażliwości zostały przeprowadzone z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie mukowiscydozy w Polsce z oceną wpływu FEV1% lub zaostżenia).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Analizowane wziewne antybiotyki stosowane są przewlekłe, do zgonu, zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub decyzji świadczeniobiorcy o zaprzestaniu leczenia [40].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem będzie związane z przedłużeniem życia chorych z analizowanej populacji (por. rozdział 2.4.).

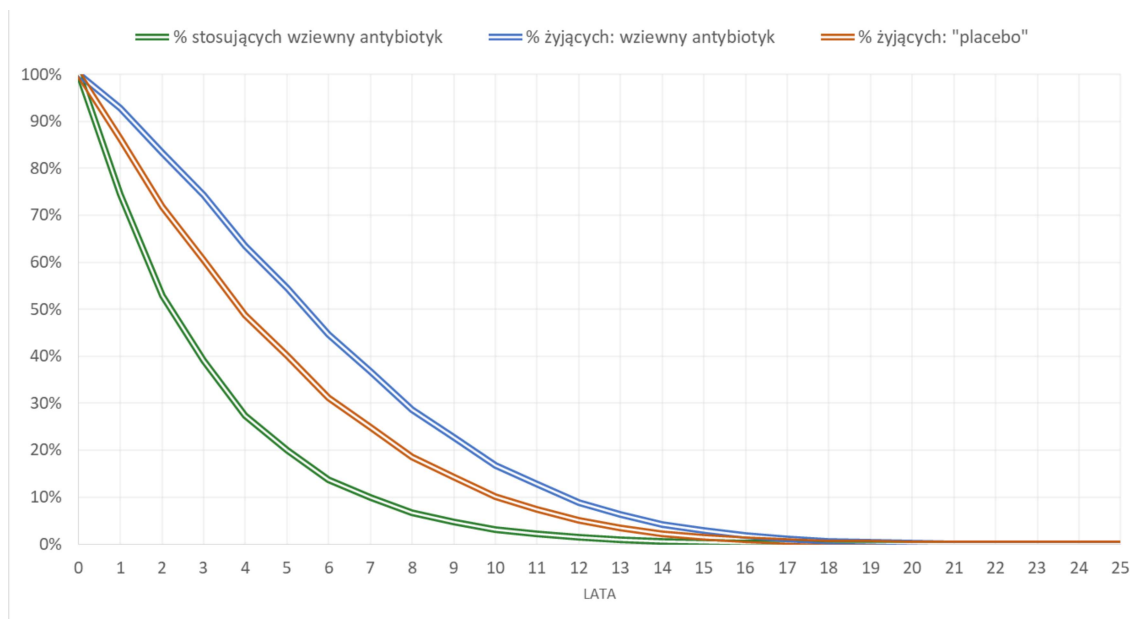
Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres występowania efektów i generowania kosztów różniących stosowanie porównywanych technologii medycznych. U większości pacjentów, może to być okres do zgonu.

Zidentyfikowane modele ekonomiczne dla wnioskowanej technologii lekowej (porównanie z aztreonamem) uwzględniały horyzont czasowy na poziomie 3 lat, 5 lat i/lub dożywni [121]-[125].

Zgodnie z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszym opracowaniu:

- tylko 0,031% pacjentów kontynuuje stosowanie wnioskowanej technologii po 20 latach;

- tylko około 0,1% pacjentów z wejściowej kohorty przeżywa okres dłuższy niż 20 lat (0,074% w grupie „placebo” i 0,188% w grupie wziewnej antybiotykoterapii; rysunek poniżej).



Rysunek 2. Wyniki modelowania – odsetek pacjentów żyjących w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Eksperti kliniczni (por. rozdział 12.3. i informacje w arkuszu „Ankiety” modelu) wskazali, że wziewne antybiotyki w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą stosowane są przewlekłe, nierzadko przez kilkadziesiąt miesięcy.

Tym samym, horyzont czasowy analizy podstawowej określono na poziomie 20 lat.

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od 1 roku (okres obserwacji badań klinicznych, łącznie z fazą przedłużoną [41]) do 40 lat (maksymalny techniczny horyzont czasowy).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo”. W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze stosowaniem aztreonamu ustalono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.4.).

Rozpatrywane w ramach niniejszego opracowania stany kliniczne, charakterystyki pacjentów i ich wyniki zdrowotne mają wpływ na jakość życia i jego długość.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną, polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 147 024 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2015 – 2017) [30], [36].

Dodatkowo przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem różnicy między wnioskowaną technologią a aztreonamem dotyczącej wyłącznie kosztów (analiza minimalizacji kosztów).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem aztreonamu.

Na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Przedstawiono iloraz kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) w przypadku wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii refundowanej (aztreonam).

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość dla porównywanych interwencji) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA_AE”, „DSA_AE_wykresy” i „PSA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range, IQR*),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne, polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne, uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54], jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego (estymacje parametryczne wraz z oceną istotności różnicy między interwencjami przedstawiono wyłącznie w arkuszu „PSA” modelu).

Mając na uwadze technikę analityczną porównania wnioskowanej technologii z aztreonamem (analiza minimalizacji kosztów), nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości dla tego porównania [1].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby (dyskontynuacja wziewnej antybiotykoterapii, zaostrzenie, zgon) w horyzoncie 20 lat.

3.5.1. STRUKTURA I OPIS MODELU

W opracowaniu uwzględniono model kohortowy Markowa składający się z 5 podstawowych stanów:

- „Wziewny antybiotyk” skupiający pacjentów w trakcie stosowania wnioskowanej technologii lub aztreonamu;
- „Brak wziewnego antybiotyku” skupiający pacjentów po zakończonym leczeniu wnioskowanej technologii lub aztreonamu, lub pacjentów z grupy „placebo”;
- „Przeszczep płuc” uwzględniający pacjentów w trakcie przeszczepu płuc;
- „Po przeszczepie płuc” uwzględniający pacjentów po przeszczepie płuc oraz
- „Zgon” uwzględniający pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn.

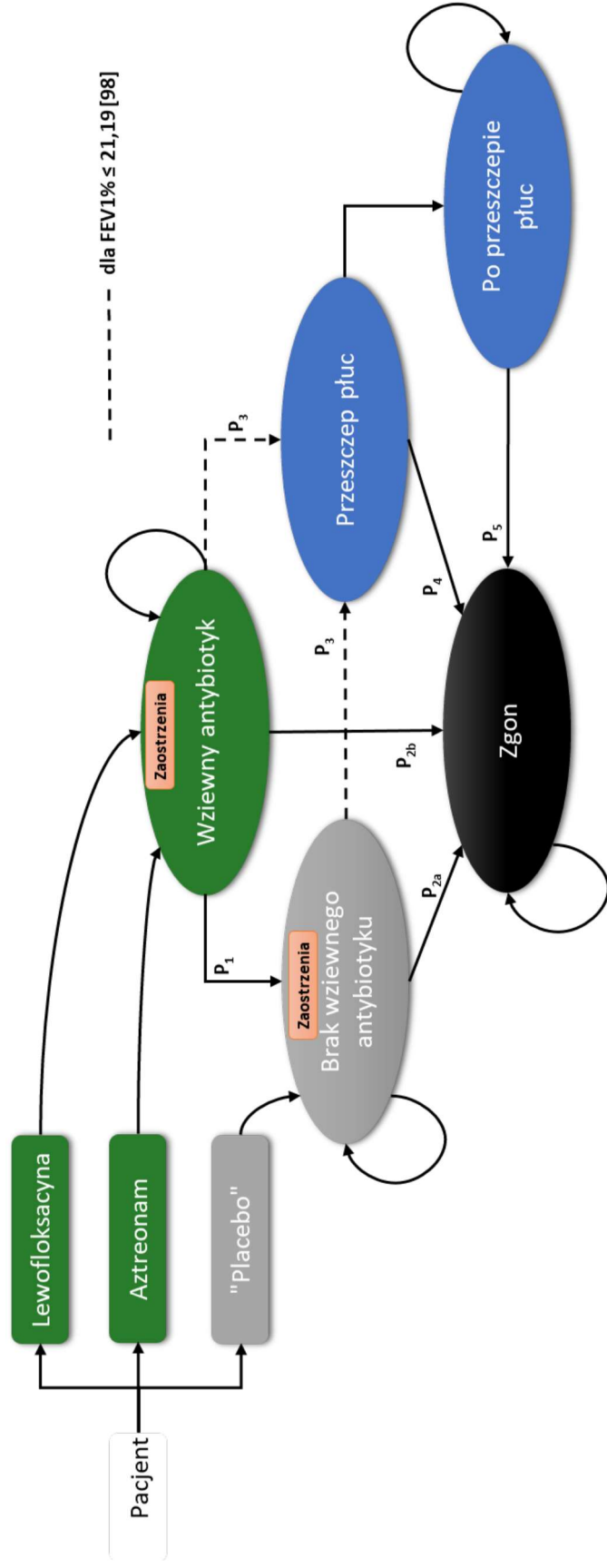
W stanach „Wziewny antybiotyk” i „Brak wziewnego antybiotyku” uwzględniono możliwość wystąpienia zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego. W obrębie tych stanów modelowano cykliczną zmianę charakterystyk pacjentów: FEV1%, wieku chorego i wypadkowej liczby zaostrzeń. Na podstawie zmiany tych charakterystyk określono następnie wagę użyteczności chorego w danym cyklu oraz specyficzne dla danego chorego prawdopodobieństwo zgonu.

Przeszczep płuc został w opracowaniu uwzględniony tylko u niektórych pacjentów. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród pacjentów z analizowanej populacji zostało określone przy uwzględnieniu dostępnych danych na temat przeszczepu płuc w Polsce (biuletyn POLTRANSPLANT z 2018 roku) [92] i badania obejmującego obserwacją 41 pacjentów z mukowiscydozą z Polski, od momentu kwalifikacji do przeszczepu płuc (przeszczep przeprowadzono u 32 pacjentów) [98].

Założono, że kwalifikacja do przeszczepu płuc następuje w momencie osiągnięcia przez pacjenta wartości FEV1% na poziomie średniej FEV1% w momencie kwalifikacji do przeszczepu pacjentów z Polski (średnia 21,19%, SD: 6,21%, n=41) [98].

Strukturę modelu przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła kliniczna, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Rysunek 3. Schemat modelu.

W opracowaniu uwzględniono cykl o długości 8 tygodni, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania analizowanych wziewnych antybiotyków [109], [110]. Ze względu na krótki cykl nie zastosowano korekty połowy cyklu w obliczeniach.

3.5.2. FEV1%

Wejściową wartość FEV1% (54,04%; 95% CI: 50,97% – 57,10%; por. rozdział 2.3.) przypisano pacjentom w stanie „Brak wziewnego antybiotyku”.

W stanie „Wziewny antybiotyk” uwzględniono wzrost FEV1% w okresie badań klinicznych (do 24 tygodnia).

Dostępne informacje kliniczne wskazują na absolutny wzrost FEV1% po 4 i 24 tygodniach po zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast placebo [95].

Tabela 2. Absolutny wzrost FEV1% [95].

czas w tyg.	Placebo vs lewofloksacyna				Aztreonam vs lewofloksacyna			
	Średnia	SE	95% CrI	95% CrI	Średnia	SE	95% CrI	95% CrI
4	-2,68	2,36	-7,49	1,76	2,24	4,69	-6,94	11,44
24	-6,43	1,23	-8,84	-4,02	-0,65	1,26	-3,12	1,82

W opracowaniu uwzględniono liniowy wzrost dodatkowego efektu pod postacią FEV1% względem „placebo” od momentu rozpoczęcia leczenia do 4 tygodnia oraz od 4 tygodnia do 24 tygodnia okresu obserwacji. W celu określenia średniego, wypadkowego wzrostu FEV1% w każdym kolejnym 8-tygodniowym cyklu zastosowano twierdzenie o wartości średniej w rachunku całkowym pozwalające na podstawie dopasowanych funkcji liniowych określić średni, ważony liczbą dni w cyklu wzrost FEV1% (szczegóły w części 4. arkusza „Dane” modelu).

Założono, że ze względu na charakter rozpatrywanych opcji terapeutycznych (brak leczenia przyczynowego) efekt stosowania wziewnych antybiotyków będzie polegał na utrzymaniu dodatkowego efektu klinicznego po 24 tygodniu okresu obserwacji do momentu zaprzestania leczenia – nie uwzględniono wpływu wziewnych antybiotyków na tempo progresji choroby. W analizie wrażliwości testowano założenia ekstrapolacji wpływu wnioskowanej technologii na FEV1% po okresie obserwacji badań klinicznych poprzez uwzględnienie dodatkowego efektu na poziomie redukcji wynikającej z naturalnego przebiegu choroby (1,45% rocznie, czyli około 0,22 na cykl) – testowano stopniowe zrównoważenie przez wnioskowaną technologię dalszej progresji choroby pod względem FEV1% (-0,22% na cykl) lub dwukrotnie silniejszy spadek FEV1% niż wynikałoby z naturalnego przebiegu choroby po okresie obserwacji (+0,22% na cykl).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W przypadku porównania z aztreonamem przyjęto takie same efekty kliniczne – absolutna zmiana FEV1% między aztreonamem i wnioskowaną technologią na poziomie 0.

W opracowaniu uwzględniono zmianę FEV1% wraz z upływem czasu [101]-[104]. Założono, że zależne od upływu czasu obniżenie FEV1% będzie takie same zarówno w grupie pacjentów stosujących wziewne antybiotyki jak i w grupie „placebo”. Również w tym przypadku nie uwzględniono wpływu wnioskowanej technologii na tempo progresji choroby, gdyż wnioskowana technologia nie stanowi leczenia przyczynowego.

Dostępne informacje na temat tempa zmian FEV1% wśród dorosłych chorych na mukowiscydozę przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Tempo progresji FEV1% wśród dorosłych chorych na mukowiscydozę.

	Wiek w latach	Średnia roczna zmiana	95% LCI/min	95% UCI/max	Liczba chorych
Konstan i wsp. (2012) [101]	18-24	-1,92	-2,04	-1,81	2793
	25+	-1,45	-1,62	-1,27	1368
Boer i wsp. (2014) [104]	≥18	-2,47*	-10,1	-1,69	446
Vandenbranden i wsp. (2012) [103] (do 22 lat)	≥18	-2,68	-2,88	-2,49	2267

* średnia ważona z zakresem dla trzech grup pacjentów opisanych w [104], tj. $-(4,85\%/2,17*140+5,44\%/2,27*160+6,49\%/2,34*146)/(140+160+146)$

W analizie podstawowej uwzględniono źródło danych o najwyższej liczebności [101]. Pozostałe źródła danych oraz zakres niepewności testowano w analizie wrażliwości.

Opierając się na pozostałych modelach ekonomicznych dla chorych na mukowiscydozę w opracowaniu założono, że docelowe FEV1% wśród żyjących pacjentów nie może spaść poniżej 15% [58], [75], [94], [107], [129].

3.5.3. LICZBA ZAOSTRZEŃ

Mając na uwadze uwzględnienie wyników zdrowotnych charakterystycznych dla pacjentów z analizowanej populacji, bazową liczbę rocznych zaostrzeń wśród analizowanych pacjentów w stanie „Brak wziewnego antybiotyku” określono na podstawie wartości FEV1% określonej w poprzednim rozdziale oraz algorytmu zaproponowanego przez ekspertów brytyjskich w opracowaniu [58]: $3,7885 \cdot \text{Exp}(-0,026 \cdot \text{FEV1}\%)$.

Wpływ wziewnych antybiotyków na liczbę zaostrzeń określono na podstawie wyników meta-analizy sieciowej uwzględniając dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (24 tyg. gdzie możliwe, 4 tyg. w innym przypadku).

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Parametry określające wpływ wziewnych antybiotyków na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia.

		Średnia	95% CrI	95% CrI
Aztreonam vs lewofloksacyna				
poważne zaostrzenia (hospitalizacje)	RR	0,96	0,05	18,06
łagodne zaostrzenia (dodatkowe antybiotyki)	OR	0,76	0,35	1,47
Placebo vs lewofloksacyna				
poważne zaostrzenia (hospitalizacje)	OR	3,16	1,53	5,78
łagodne zaostrzenia (dodatkowe antybiotyki)	OR	2,86	1,49	5,03

W analizie podstawowej uwzględniono średnie wyniki ilorazu (OR) szans dla porównania z „placebo”; w przypadku porównania z aztreonamem przyjęto taką samą skuteczność obydwu wziewnych antybiotyków (OR/RR=1).

Odsetek poważnych zaostrzeń wśród wszystkich zaostrzeń określono na podstawie tego samego źródła, które wykorzystano przy ocenie wpływu zaostrzenia na wagi użyteczności (por. rozdział 3.5.7.) – badania STRIVE [78], [79].

Dostępne źródła na temat tego parametru przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Odsetek poważnych zaostrzeń.

	Poważne zaostrzenia	Wszystkie zaostrzenia	Odsetek poważnych zaostrzeń
Bradley 2013 [93] (tabela 3)	150	367	40,9%
STRIVE [78], [79] (analiza podstawowa)	52	146	35,6%
TRAFFIC I TRANSPORT [61]	207	576	35,9%
HTA dla kolistymetatu sodu [59], [60]	Brak danych	Brak danych	66%

Wszystkie z ww. źródeł danych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowe informacje na temat parametrów związanych z liczbą zaostrzeń znajdują się w części 6. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



3.5.4. DYSKONTYNUACJA LECZENIA WZIEWNYM ANTYBIOTYKIEM Z PRZYCZYN INNYCH NIŻ ZGON

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią z przyczyn innych niż zgon zostało określone w ramach meta-analizy wskaźników występowania tego zdarzenia określonych dla grup pacjentów stosujących wziewną lewofloksacynę w dawce 240 mg włączonych do badań MPEX-207 (vs placebo) [99], MPEX-204 (vs placebo) [100] i MPEX-209 (vs tobramycyna) [96]. Wypadkowy wskaźnik dyskontynuacji leczenia wyniósł 0,04 zdarzeń na jeden osobo-cykl (95% CI: 0,02 – 0,06; test Q, $p = 0,145$, $I^2 = 6\%$).

Konwertując tak określone wskaźniki na prawdopodobieństwo ustalono, że wynosi ono 3,66% każdego cyklu horyzontu czasowego analizy.

Przedstawione obliczenia zakładają stały hazard wystąpienia dyskontynuacji leczenia – brakuje wiarygodnych danych pozwalających stwierdzić, że w jakimś okresie leczenia wzrasta ryzyko jego zakończenia.

Określony na podstawie wyników meta-analizy sieciowej [95] iloraz szans dyskontynuacji leczenia aztreonamem w odniesieniu do wnioskowanej technologii wyniósł OR=0,51 (95% CI: 0,15 – 1,27). W analizie podstawowej uwzględniono takie same efekty obydwu wziewnych antybiotyków (przyjęto OR dyskontynuacji na poziomie 1).

Szczegółowe informacje na temat parametrów związanych z dyskontynuacją wziewnej antybiotykoterapii znajdują się w części 5. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.5. PRZESZCZEP PŁUC

Na podstawie biuletynu POLTRANSPLANT z 2018 roku [92] ustalono, że średni czas do przeprowadzenia przeszczepu płuc wśród chorych u których przeprowadzono przeszczep w 2018 roku wynosi 1 dzień w trybie pilnym i 216 dni w trybie planowym. Z informacji na temat liczby oczekujących na przeszczep w 2018 roku ustalono, że wśród 220 dorosłych chorych (228 pacjentów ogółem, w tym 8 pacjentów pediatrycznych) przeszczep płuc przeprowadzono u 41 chorych (43 chorych ogółem, w tym 2 chorych pediatrycznych), w tym 1 w trybie pilnym.

Na podstawie powyższych informacji ustalono, że 2,4% przeszczepów przeprowadzono w trybie pilnym (95% CI: 0,1% – 8,8%), a roczny wskaźnik przeprowadzenia przeszczepu płuc w 2018 roku wyniósł 0,186 (95% CI: 0,138 – 0,240).

Zakładając, że czas do przeszczepu cechuje się rozkładem wykładniczym (stały hazard), na podstawie średniego czasu do przeszczepu można określić prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu w cyklu wśród pacjentów, u których został on przeprowadzony w 2018 roku. Prawdopodobieństwo to wyniosło 23,33%.

Prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w cyklu ustalono na podstawie iloczynu prawdopodobieństwa przeszczepienia w 2018 roku (konwersja rocznego wskaźnika, tj. 0,186 do prawdopodobieństwa w cyklu) i prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu w cyklu wśród pacjentów, u których został on przeprowadzony w 2018 roku (23,33%).

Ustalono, że ogólne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu płuc wynosi 0,66% w cyklu (od 0,48% do 0,89%).

Tak obliczoną wartość prawdopodobieństwa przypisano pacjentom zakwalifikowanym do przeszczepu płuc. Opierając się na wynikach badania [98] założono, że kwalifikacja do przeszczepu płuc następuje wśród pacjentów z FEV1% na poziomie nieprzekraczającym 21,19% (SD, 6,21%; 41 pacjentów z mukowiscydozą; 95% CI: 19,29% – 23,09%) [98]. W analizie wrażliwości testowano zmianę wartości tego proggu w zakresie 95% przedziału ufności wyników badania [98] oraz dla wartości 30%-40% uwzględnianych w analogicznych modelach ekonomicznych [58], [75], [94], [107], [129].

Szczegółowe informacje na temat parametrów związanych z przeszczepem płuc znajdują się w części 1. i 2. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.6. RYZYKO ZGONU

Ryzyko zgonu wśród pacjentów po przeszczepie płuc określono na podstawie danych z biuletynu POLTRANSPLANT z 2018 roku (dane 260 przeszczepów płuc przeprowadzonych w latach 1997-2018) [92]. W biuletynie zamieszczono informacje na temat warunkowego prawdopodobieństwa przeżycia w danym okresie (np. odsetek żyjących 5 lat wśród pacjentów żyjących co najmniej rok od przeszczepu płuc) – tabela poniżej. Szczegóły przedstawiono w części 3. arkusza „Dane” modelu.

Tabela 6. Przeżycie po przeszczepie płuc w Polsce.

	N	Żyjący	Przeżycie warunkowe	Przeżycie całkowite	Prawd. zgonu w cyklu	Maksymalny okres obserwacji
3 mies.	260	194	74,6%	74,6%*	16,4%	1,63
12 mies.	217	139	64,1%	47,8%**	8,7%	4,89
5 lat	98	48	49,0%	23,4%	2,7%	26,09
10 lat	27	8	29,6%	6,9%	3,7%	32,61

* 76-78% w badaniu [98]; ** około 40% od 2. roku w badaniu [98].

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Informacje dotyczące ryzyka zgonu w pierwszych 3 miesiącach od przeszczepu płuc (zgon u 25,4% chorych) przypisano pacjentom w stanie „Przeszczep płuc”. Wśród pacjentów w stanie „Po przeszczepie płuc” przypisano średnie, ważone maksymalnym okresem obserwacji prawdopodobieństwo zgonu w okresie od 3 miesięcy do 10 lat od przeprowadzenia przeszczepu płuc. Prawdopodobieństwo to wyniosło 4,3% na każdy cykl leczenia.

Prawdopodobieństwo zgonu ze stanów „Wziewny antybiotyk” i „Brak wziewnego antybiotyku” określono na podstawie:

- tablic trwania życia w 2018 roku opublikowanych przez GUS [62] w przypadku zgonu z innych przyczyn niż mukowiscydoza;
- zależnego od wieku modelu Weibull'a przeżycia całkowitego pacjenta z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii w latach 1985-2008 [94] skorygowanego o parametru modelu Cox'a zaprezentowanego przez Liou, 2001 [105] (model opracowany na podstawie wyników 5820 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych) w celu dostosowania ryzyka zgonu do charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji w poszczególnych stanach klinicznych, w każdym cyklu horyzontu czasowego analizy.

Przy braku możliwości oceny przeżycia polskich pacjentów z mukowiscydozą, braku możliwości oceny przeżycia pacjentów w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii, w analizie uwzględniono dane dotyczące warunków brytyjskich skorygowanych o dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji ogólnej Polski.

Uwzględnione prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji ogólnej Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji polskiej [62].

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - osoby z populacji generalnej, 2018	
	mężczyźni	kobiety
18	0,00060	0,00023
19	0,00070	0,00024
20	0,00077	0,00023
21	0,00082	0,00023
22	0,00086	0,00023
23	0,00090	0,00023
24	0,00095	0,00024
25	0,00100	0,00025
26	0,00104	0,00025
27	0,00109	0,00026
28	0,00115	0,00028

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - osoby z populacji generalnej, 2018	
	mężczyźni	kobiety
29	0,00123	0,00030
30	0,00132	0,00032
31	0,00142	0,00035
32	0,00152	0,00038
33	0,00161	0,00041
34	0,00170	0,00045
35	0,00179	0,00050
36	0,00189	0,00055
37	0,00201	0,00060
38	0,00214	0,00066
39	0,00229	0,00073
40	0,00247	0,00080
41	0,00268	0,00089
42	0,00293	0,00100
43	0,00321	0,00113
44	0,00353	0,00127
45	0,00389	0,00144
46	0,00430	0,00161
47	0,00475	0,00180
48	0,00526	0,00200
49	0,00581	0,00220
50	0,00639	0,00241
51	0,00701	0,00264
52	0,00768	0,00288
53	0,00840	0,00317
54	0,00921	0,00350
55	0,01013	0,00389
56	0,01117	0,00434
57	0,01231	0,00485
58	0,01353	0,00543
59	0,01480	0,00606
60	0,01613	0,00672
61	0,01754	0,00739
62	0,01907	0,00808
63	0,02075	0,00880
64	0,02255	0,00958
65	0,02441	0,01044
66	0,02625	0,01137
67	0,02804	0,01239
68	0,02978	0,01349
69	0,03155	0,01469
70	0,03342	0,01603
71	0,03548	0,01752
72	0,03778	0,01921
73	0,04029	0,02105

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - osoby z populacji generalnej, 2018	
	mężczyźni	kobiety
74	0,04313	0,02312
75	0,04629	0,02537
76	0,04980	0,02776
77	0,05371	0,03037
78	0,05813	0,03338
79	0,06331	0,03710
80	0,06946	0,04186
81	0,07674	0,04794
82	0,08541	0,05564
83	0,09506	0,06463
84	0,10515	0,07441
85	0,11528	0,08453
86	0,12517	0,09471
87	0,13501	0,10497
88	0,14521	0,11563
89	0,15624	0,12711
90	0,16838	0,13962
91	0,18217	0,15386
92	0,19681	0,16907
93	0,21230	0,18528
94	0,22864	0,20247
95	0,24582	0,22065
96	0,26384	0,23979
97	0,28267	0,25988
98	0,30229	0,28088
99	0,32267	0,30276
100+	0,34377	0,32546

Parametry bazowego modelu przeżycia całkowitego chorego na mukowiscydozę określono na podstawie analiz dla połączenia iwakaftoru z lumifaktorem (dane z lat 1985-2008) [94].

Tabela 8. Model przeżycia bazowego chorego na mukowiscydozę [94].

Parametr	Wartość*
λ	3,938E-06
γ	3,2577

*model przeżycia Weibull'a: $(t)=\text{Exp}(-\lambda t^\gamma)$; funkcja hazardu: $h(t)=\lambda\gamma t^{\gamma-1}$

Przedstawione powyżej parametry bazowej funkcji hazardu zostały uwzględnione do oceny wejściowego, zależnego od wieku hazardu zgonu pacjenta z mukowiscydozą w pierwszym cyklu horyzontu czasowego analizy. Następnie wejściowy hazard został wykorzystany do oceny specyficznego dla danej grupy pacjentów (stan „Brak wziewnego antybiotyku” lub stan „Wziewny antybiotyk” dla

wnioskowanej technologii lub dla aztreonamu) hazardu w pierwszym cyklu horyzontu czasowego. W tym celu uwzględniono modele określające czynniki predykcyjne przeżycia całkowitego chorych na mukowiscydozę.

Dostępne są 3 warianty korelacji charakterystyk pacjentów z przeżyciem całkowitym:

- model Cox'a zaprezentowany przez Liou, 2001 [105] (model opracowany na podstawie wyników 5820 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych);
- pełny model logistyczny opracowany przez Buzzetti, 2012 [106] (model opracowany na podstawie wyników 945 pacjentów z Włoch);
- uproszczony model logistyczny – Buzzetti, 2012 [106] (model opracowany na podstawie wyników 945 pacjentów z Włoch; uwzględniający tylko wybrane czynniki predykcyjne).

Uwzględnione modele stanowią najbardziej aktualne i wiarygodne źródło informacji (pełny wykaz modeli predykcyjnych uwzględniających FEV1% zawiera tabela 38. opracowania [60]). Wyniki uwzględniające modele logistyczne zaproponowane przez Buzzetti, 2012 [106] (Buzzetti i wsp. nie raportowali danych dotyczących modeli Cox'a) są bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii, cechują się dodatkowymi zaletami (warunki europejskie – dane z Włoch, bardziej aktualne od wyników badania przez Liou, 2001 [105]), ale również ograniczeniami (niższa liczebność obserwowanej grupy niż Liou, 2001 [105]; model parametryczny wykorzystany do oceny czynników predykcyjnych w miejsce semiparametrycznego modelu Cox'a).

Niemniej jednak, wyniki analogicznej oceny technologii medycznej [107] świadczą o tym, że uwzględnienie modeli Buzzetti, 2012 [106] nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (zbliżony ICER dla iwakafatoru niezależnie od wykorzystanego modelu korelującego charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym). Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania nie testowano wpływu uwzględnienia modeli Buzzetti, 2012 [106] na wyniki analizy.

Informacje na temat parametrów modeli korelacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Tabela 9. Modele korelujące charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym.

Zmienna	Model Cox'a - Liou, 2001 [105]			Pełny model logistyczny [106]			Uproszczony model logistyczny [106]			Populacja UK [94]
	Średnia z populacji badania	Beta	Błąd standardowy	Średnia z populacji badania	Beta	Błąd standardowy	Średnia z populacji badania	Beta	Błąd standardowy	
Wiek	17,58	0,011	0,049	18,49	0,0156	0,0192	-	-	-	19,6
FEV1%	67,70%	-0,0420	0,0025	82,00%	0,0726	0,0107	82,00%	0,0722	0,0090	73,2%
Kobieta	47%	0,1500	0,0740	48%	-0,2348	0,3284	-	-	-	0,467
Wystandaryzowany współczynnik wagi do wieku	-0,85	-0,2800	0,0410	-0,7	0,1195	0,1585	-	-	-	-0,850
Wystarczalna wydajność trzustki	5,3%	-0,1400	0,2300	19,0%	0,9253	0,6841	-	-	-	0,126
Cukrzyca	6,1%	0,4400	0,0980	12,1%	-0,4936	0,3766	-	-	-	0,187
<i>Staphylococcus aureus</i>	30,6%	-0,2500	0,0900	60,4%	0,7132	0,3342	60,4%	0,7124	0,3244	0,179
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,2%	1,4100	0,1900	9,4%	-1,3900	0,5802	9,4%	-1,0997	0,3506	0,034
Zaostrzenia	1,1	0,3500	0,0240	1,53	-0,2855	0,0811	1,53	-0,2473	0,0686	1,1
Interakcja <i>Burkholderia cepacia</i> i zaostrzeń	-	-0,2800	0,0600	-	0,1673	0,1593	-	-	-	0,037

W pierwszym cyklu dokonano korekty bazowego hazardu zgonu przy uwzględnieniu różnicy w charakterystyce analizowanych pacjentów (FEV1%, liczba zaostrzeń) i średniej charakterystyce pacjentów, na podstawie których określono bazowe przeżycie (dane z Wielkiej Brytanii [94]) i przy uwzględnieniu współczynników modelu Cox'a przedstawionych w tabeli powyżej – w pierwszym cyklu skorygowano hazard wystąpienia zgonu dla różnicy pomiędzy charakterystykami pacjentów z analizowanej populacji w pierwszym cyklu leczenia i pacjentów na podstawie których oceniono zależne od wieku bazowe przeżycie. Tym sposobem określono charakterystyczne dla danej grupy pacjentów (stan „Brak wziewnego antybiotyku”, tj. „placebo”, stan „Wziewny antybiotyk” z wnioskowaną technologią oraz stan „Wziewny antybiotyk” z aztreonamem) ilorazy hazardu (ang. *Hazard Ratio*, HR) w pierwszym cyklu leczenia.

W kolejnych cyklach leczenia bazową wartość hazardu modyfikowano o HR z pierwszego cyklu i dodatkowy HR określony na podstawie zmiany charakterystyk pacjentów (zmiana FEV1%, wieku, liczby zaostrzeń) pomiędzy 1. a danym cyklem horyzontu czasowego analizy (aktualizując wyniki zdrowotne względem zmiany charakterystyk pacjentów od punktu początkowego analizy).

Tak określony charakterystyczny dla danej grupy pacjentów (stan „Brak wziewnego antybiotyku”, tj. „placebo”, stan „Wziewny antybiotyk” z wnioskowaną technologią oraz stan „Wziewny antybiotyk” z aztreonamem) hazard wystąpienia zgonu został skonwertowany do prawdopodobieństwa z wykorzystaniem standardowych przekształceń współczynnika zapadalności do prawdopodobieństwa.

Wykorzystany algorytm szczegółowo został szczegółowo opisany na stronach 135-137 analizy ekonomicznej [94]. Szczegóły dotyczące parametrów oceny ryzyka przedstawiono w części 7. arkusza „Dane” modelu.

3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeglądu systematycznego danych dotyczących wag użyteczności zidentyfikowano łącznie 17 badań (przedstawionych w 21 rekordach) będących źródłami na temat wagi użyteczności. Odnaleziono 13 badań pierwotnych (przedstawionych w odrębnych publikacjach lub w źródłach wtórnych) oraz 4 opracowania wtórne [58], [59], [60], [61], [63], [87], [64], [65], [66], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [93], [126] (rozdział 12.1.).

Ustalono, że punkty końcowe randomizowanych badań klinicznych (zmiana FEV1%; wystąpienie zaostrzeń) mają istotny wpływ na jakość życia [58], [59], [60], [61], [63], [66], [73], [75], [76], [80], [86], [78], [79].

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W ramach niniejszego opracowania uwzględniono wagi użyteczności skorelowane z FEV1% i/lub możliwością wystąpienia zaostrzenia. Nie uwzględniono danych dotyczących wag użyteczności dla chorych z łagodną, umiarkowaną lub poważną chorobą definiowaną wg wartości FEV1%, gdyż dane te są nieodpowiednie do uwzględnionego modelu ekonomicznego. Dostępne były wyłącznie dane zagregowane, a do oceny odsetka pacjentów w kolejnych stanach różniących się FEV1% lub prawdopodobieństw przejść pomiędzy takimi stanami niezbędne są indywidualne dane pacjentów z badań klinicznych (por. m.in. [55]). Tym samym, w ramach niniejszego modelowania kohortowego uwzględniono algorytmy korelacji FEV1% z wagą użyteczności, które były dostępne z dwóch źródeł: badania dla iwakaftoru (STRIVE) [78], [79] oraz badań dla połączenia iwakaftoru z lumakaftorem (TRAFFIC i TRANSPORT) [61], [94].

Wykorzystane w opracowaniu źródła danych dotyczących zależnych od FEV1% wag użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Uwzględnione źródła danych na temat zależnej od FEV1% wagi użyteczności.

Badanie	typ	stan 1	Waga	stan 2	Waga	stan 3	Waga	stan 4	Waga
Liniove: STRIVE [58], [63], EQ-5D normy UK, bez zaostżeń	liniowy	wyraz wolny	0,6696	Beta1 (FEV1%)	0,5796	Beta2 (FEV1%^2)	-0,3045	-	-
Liniove: STRIVE [78], [79]: EQ-5D, normy europejskie, z zaostżeniami (analiza podstawowa)	liniowy	wyraz wolny	0,6932	Beta1 (FEV1%)	0,4946	Beta2 (FEV1%^2)	-0,2480	-	-
Liniove: TRAFFIC i TRANSPORT [61], [94]: EQ-5D, normy UK	liniowy	wyraz wolny	0,773	Beta1 (FEV1%)	0,326	Beta2 (FEV1%^2)	-0,149	-	-
Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: TTO, nieadiustowane	stany	FEV1% > 79%	0,96	FEV1% 60-79%	0,97	FEV1% 40-59%	0,98	FEV1% < 40%	0,91
Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: SG, nieadiustowane	stany	FEV1% > 79%	0,92	FEV1% 60-79%	0,96	FEV1% 40-59%	0,96	FEV1% < 40%	0,8
Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: HUI2, nieadiustowane	stany	FEV1% > 79%	0,82	FEV1% 60-79%	0,85	FEV1% 40-59%	0,83	FEV1% < 40%	0,8
Stany kliniczne: STRIVE [58], [63]: EQ-5D	stany	FEV1% ≥ 90%	0,97	FEV1% 70-89%	0,95	FEV1% 40-69%	0,93	FEV1% < 40%	0,91
Stany kliniczne: TRAFFIC i TRANSPORT [61], [94]: EQ-5D	stany	FEV1% ≥ 90%	0,951	FEV1% 70-89%	0,933	FEV1% 40-69%	0,906	FEV1% < 40%	0,878
Stany kliniczne: EQ-5D [126]	stany	FEV1% > 70%	0,74	FEV1% 41-70%	0,7	FEV1% < 41%	0,54	-	-
Stany kliniczne: mapowane SF-36 z badania [86] do EQ-5D w [58]	stany	FEV1% > 70%	0,803	FEV1% 40-69%	0,749	FEV1% < 40%	0,688	-	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Wykorzystany w analizie podstawowej algorytm konwersji FEV1% do wagi użyteczności zawierał dodatkowy człon określający wystąpienie zaostrzenia choroby (-0,0263 w przypadku zaostrzenia choroby; normy europejskie EQ-5D) [67], [68].

Dostępne dane na temat wpływu zaostrzenia na wagę użyteczności oraz liczbę dni trwania wpływu zaostrzenia na tą wagę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Uwzględniony wpływ zaostrzenia na wagę użyteczności

Badanie	Wpływ na wagę użyteczności	Liczba dni zaostrzenia
Bradley 2013 [93], surowe dane	-0,1277*	Brak danych
Bradley 2010-2013 raportowane w [59], [60], adiustowane dane	-0,0734*	Brak danych
Badanie STRIVE [78], [79] (analiza podstawowa)	-0,0263	26,38
Badania TRAFFIC I TRANSPORT [61], [94]	-0,0430	21,70
HTA dla kolistymetatu sodu [59], [60]	Dane z Bradley 2013 [93]	14,39

* uwzględnia odsetek poważnych zaostrzeń na poziomie 35,6% [78], [79]

W analizie podstawowej uwzględniono wszystkie dane dotyczące wagi użyteczności (algorytm konwersji FEV1% i wystąpienia zaostrzenia do wagi użyteczności, odsetka poważnych zaostrzeń i okresu występowania zaostrzenia) pochodzące z jednego źródła – badania STRIVE [78], [79].

Uwzględniono również wypadkową jakość życia pacjentów po przeszczepie płuc ustaloną na poziomie 0,810 (95% CI: 0,726 – 0,882) [58], zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych [58], [59], [60], [75].

Wyniki badania [77] świadczą, że polskich pacjentów z mukowiscydozą w trakcie lub zaraz po zakończeniu poważnego zaostrzenia płucnego cechuje waga użyteczności wynosząca 0,61 (95% CI: 0,54 – 0,68) lub 0,59, w zależności od wyboru metody konwersji wyników kwestionariusza SF-36 na wagę użyteczności [84], [85].

Wykorzystany w opracowaniu ciągły model zmian wag użyteczności w zależności od wartości FEV1% wskazuje, że waga użyteczności standardowego pacjenta włączonego do badań dla wnioskowanej technologii wynosi około 0,89 bez zaostrzenia i około 0,86 w trakcie zaostrzenia (35,6% poważnych zaostrzeń).

Brak dokładnej charakterystyki pacjentów włączonych do badania [77] (np. brak podanych wartości FEV1%) oraz ograniczenia związane z konwersją wyników kwestionariusza SF-36 do wag użyteczności uniemożliwiają dokładną walidację ww. wartości. Niemniej jednak zaprezentowane wyniki mogą świadczyć, że w ramach analizy podstawowej nie uchwycono pełnego wpływu wystąpienia zaostrzeń na

jakość życia (redukcja wagi o około 0,03 vs. wyniki Bradley 2010-2013 [59], [60], [93] wskazujące na co najmniej kilkukrotnie wyższy wpływ). Wydaje się, że uwzględnienie dodatkowo obniżenia wagi użyteczności związanego z poważnym zaostrzeniem objawów płucnych (o około 0,13 [93]) zbliżyłoby wyniki założenia niniejszej analizy do danych raportowanych w badaniu [77].

Niemniej jednak, w ramach analizy podstawowej uwzględniono mniejszy wpływ zaostrzeń na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji. Należy to traktować jako założenie konserwatywne, gdyż uwzględnienie raportowanego w [59], [60] wpływu zaostrzeń na jakość życia, przy redukcji częstotliwości zaostrzeń w grupie wnioskowanej technologii, zwiększałoby dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii pod postacią lat życia skorygowanych o jakość.

Szczegóły na temat wartości poszczególnych wag użyteczności znajdują się w części 9. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.8. DODATKOWE INFORMACJE

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

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

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równy zdyskontowanemu kosztowi danego świadczenia, wg zasady:

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

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane. Założenia modelowania zostały potwierdzone w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3.).

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

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów stosowania porównywanych opcji wziewnej antybiotykoterapii przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą po niepowodzeniu leczenia kolistyną i tobramycyną, w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania preparatu Quinsair® w połączeniu z leczeniem standardowym w odniesieniu do:

- standardowego leczenia („placebo”) i
- stosowania aztreonamu (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

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

Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii;
- koszt stosowania aztreonamu;
- koszt opieki standardowej pacjenta z mukowiscydozą;
- koszt leczenia zaostrzeń objawów płucnych;
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego (koszt dodatkowy wyłącznie w ramach analizy wrażliwości);
- koszt przeszczepienia płuc i opieki po przeszczepie (w ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości; w ramach analizy podstawowej nie obserwowano przeszczepów płuc ze względu na niskie prawdopodobieństwo ich wystąpienia; por. rozdział 3.5.).

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2019 roku, z aktualizacją przeprowadzoną w sierpniu 2020 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusz „Dane”).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

Tabela 12. Kalkulacja cen i limitu produktu Quinsair® 56 amp., 240 mg. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.

	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Koszt dobowej dawki*

* koszt 2 ampułek na dobę z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej

Koszt dobowej dawki wnioskowanej technologii (2 ampułki) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców wyniósł: [REDACTED]

Ustalono, że pacjenci z analizowanej populacji mają dostęp do odpowiedniego sprzętu w celu administracji wnioskowanej technologii i aztreonamu. Niemniej jednak, na podstawie informacji od prof. Doroty Sands, przedstawicieli Fundacji MATIO i Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą nie udało się jednoznacznie potwierdzić tego aspektu. Tym samym, zgodnie z komentarzem AOTMiT w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt zakupu eFlow Rapid u 50% pacjentów z analizowanej populacji rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią lub aztreonamem, testując tym samym niepewność związaną z dostępnością do eFlow Rapid wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. Założono, że koszt tego sprzętu będzie pokrywany przez NFZ (do wysokości 800 PLN zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2019 r. poz. 1267)) i pacjenta lub jego opiekuna do wysokości 3 207,60 PLN (aktualna oferta dystrybutora eFlow Rapid: por. <https://allegro.pl/oferta/inhalator-nebulizator-mobilny-pari-eflow-rapid-9569872437>). Założono jednorazowy zakup eFlow Rapid wśród pacjentów z analizowanej populacji – w analizie wrażliwości testowano wpływ założenia wymiany sprzętu co 4 lata.

Mając na uwadze obecność inhalatora z głowicą w opakowaniu Quinsair®, w opracowaniu pominięto koszty eksploatacji sprzętu do nebulizacji.

3.6.2. KOSZT REALIZACJI PROPONOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii obejmuje pacjentów z mukowiscydozą, którzy ze względu na swój stan poddawani są zintensyfikowanemu leczeniu zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych. Pacjenci ci nie rzadziej niż co 3 miesiące poddawani są szczegółowym badaniom diagnostycznym, często w warunkach szpitalnych. Tak więc, z wysokim prawdopodobieństwem wydanie pacjentowi leku Quinsair® odbywać się będzie w ramach rutynowych pobytów w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych.

Projekt proponowanego programu lekowego uwzględnia standardowe badania diagnostyczne wykonywane obecnie wśród pacjentów z analizowanej populacji. W przypadku ustalenia rocznego ryczału za diagnostykę, realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie związana z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego – obserwowana będzie tylko alokacja zasobów finansowych z aktualnego sposobu rozliczania (np. w ramach JGP AOS, czy pobytu w szpitalu) do rozliczania w ramach świadczeń związanych z programem lekowym.

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

Tym samym, w ramach analizy podstawowej, wyodrębniono koszt realizacji proponowanego programu lekowego (przyjmując roczny ryczałt za diagnostykę w programie dla wnioskowanej technologii na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000034 „Diagnostyka w programie leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” [112] oraz 1 świadczenie pobytowe na cykl: 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w pierwszym cyklu oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w kolejnych cyklach [111]), ale założono, że nie będzie on zwiększał sumarycznego kosztu opieki standardowej pacjenta z analizowanej populacji. Wpływ tego założenia na wyniki niniejszej analizy był testowany w analizie wrażliwości.

3.6.3. KOSZT AZTREONAMU

Koszt aztreonamu określono na podstawie informacji przedstawionych przez analityków AOTMiT w opracowaniu [108]. Zgodnie z tymi informacjami kwota netto za 21 opakowań aztreonamu (84 ampułki) wyniosła od 266,65 tys. PLN do 355,76 tys. PLN, w zależności od ceny opakowania na wniosku.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią cenę opakowania z ww. zakresu (14 819,29 PLN), a wartości skrajne (12 697,62 PLN – 16 940,95 PLN) testowano w analizie wrażliwości. Przy ocenie kosztu aztreonamu uwzględniono zapisy ustawy o refundacji [30] zakładające 10% marżę hurtową za lek sprowadzany w trybie importu docelowego, marżę detaliczną liczoną jak dla leków refundowanych oraz odpłatność ryczałtową świadczeniobiorcy.

W analizie podstawowej koszt dobowej dawki aztreonamu (3 ampułki) ustalono na poziomie: 637,52 PLN (od 546,38 PLN do 728,67 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i 0,11 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.6.4. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI

Koszt opieki standardowej nad pacjentem z analizowanej populacji został określony na podstawie materiałów dotyczących oceny stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy [107]. Wykorzystane dane pochodziły z badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski; pokrywają się z wynikami innych badań dotyczących oceny kosztu opieki nad pacjentem z mukowiscydozą [114]-[117], [120], przy czym jako jedyne źródło danych wyodrębnia koszt leczenia zaostrzeń (tabela poniżej).

Tabela 13. Koszt (PLN) standardowej opieki nad pacjentem z mukowiscydozą [107].

	Średnia	95% LCI	95% UCI
Roczny koszt opieki standardowej bez leczenia zaostrzeń			
NFZ	45 553,80	17 438,95	86 930,58
pacjent	6 548,52	5 476,89	7 714,47
Koszt leczenia zaostrzenia			
NFZ	2 695,72	878,17	5 514,28
pacjent	1 437,58	645,88	2 540,60

Uwzględnione dane stosunkowo dobrze pokrywają się z informacjami z opublikowanych badań klinicznych.

Tabela 14. Źródła danych na temat kosztów opieki medycznej nad pacjentami z mukowiscydozą w Polsce. Dane w PLN.

Badanie, rok	Typ badania, metody	Roczny koszt farmakoterapii (PLN)		Roczny koszt innych świadczeń bezpośrednich medycznych (PLN)		Całkowity roczny koszt (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Ameljańczyk, 2011 [116], [117]	Badanie ankietowe wśród opiekunów pacjentów w wieku <18 lat (ankieta zamknięta; pytania bezpośrednio dotyczące wysokości kosztu rocznego)	23 856 (zakres: 21 432 - 26 808)	8 970 (zakres: 7 188 - 10 752)	376* (zakres: 136 - 581)	10 114* (zakres: 7 276 - 12 860)	24 232 (zakres: 21 568 - 27 389)	19 084 (zakres: 14 464 - 23 611)
Steinmach, 2004 [120]	Analiza danych z 1 ośrodka medycznego; wszyscy pacjenci leczeni w ośrodku; uwzględniono tylko koszty farmakoterapii	26 595,91	6 059,53 (zakres: 979,67 - 10 805,57)	-	-	-	-
Kopciuch, 2017 [114], [115]	Analiza danych z 1 ośrodka medycznego; wszyscy dorośli pacjenci leczeni w ośrodku (2013 rok); cena hurtowa brutto leków	41 367,41		-	-	55 883,30	

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Uwzględnione dane są zgodne z opublikowanymi informacjami [114], [115], [116], [117], [120], przy czym należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy danymi z materiałów dotyczących oceny stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy [107] i wynikami badania ankietowego wśród opiekunów dzieci [116], [117] w zakresie całkowitych kosztów (obserwowana jest alokacja kosztów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniobiorcą przy praktycznie niezmiennym łącznym koszcie).

Należy zwrócić uwagę również na fakt, iż w badaniu [116], [117] opiekunowie wskazywali zakresy które w ich ocenie odpowiadają poszczególnym kategoriom kosztu, podczas gdy dane z materiałów dotyczących oceny stosowania iwakaftoru w leczeniu mukowiscydozy [107] pochodzą z badania kwestionariuszowego (ankieta otwarta wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski), w którym określono średnie zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z mukowiscydozą w Polsce.

Mając na uwadze, iż brakuje dokładnych danych potwierdzających korelację kosztu opieki z wysokością FEV1% wśród pacjentów z Polski (wyniki badania [120] świadczą o występowaniu korelacji, ale brakuje dokładnych danych umożliwiających implementację tej korelacji do analizy) w opracowaniu uwzględniono wyłącznie stały, niezmienny w czasie (niezależny od wieku i wartości FEV1%) roczny koszt opieki standardowej.

O istotności wpływu FEV1% na wysokość kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji świadczą również informacje z innych krajów [118], [119].

Pomimo braku możliwości implementacji wpływu FEV1% na wysokość kosztu opieki standardowej, wykorzystując dane z [107] umożliwiono ocenę wpływu wnioskowanej technologii na koszt całkowity opieki standardowej poprzez: przedłużenie życia pacjenta względem schematu „placebo” (w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię okres generowania kosztu opieki jest dłuższy) i zmniejszoną liczbę zaostrzeń (w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię obserwowana jest mniejsza liczba zaostrzeń i tym samym niższy koszt całkowity leczenia zaostrzeń).

W analizie uwzględniono również koszt przeszczepienia płuc (5.54.01.0000019 o wartości 325 933 PLN, zgodnie z [98], [113]), ale pominięto koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie [107] (z uwagi na niskie prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu, założenie ma zanedbywalny wpływ na wyniki).

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% (brak dyskontowania kosztów i efektów) [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 02	Cena netto aztreonamu	minimalna
DSA 03		maksymalna
DSA 04	Wskaźnik adherencji	minimalna z RCT
DSA 05		maksymalna z RCT
DSA 06		85% (bad. prospektywne) [128]
DSA 07		92% (2/dobę) i 88% (3/dobę) (bad. prospektywne) [128]
DSA 08		65% (bad. retrospektywne) [128]
DSA 09		60% (bad. retrospektywne) [128]
DSA 10		70% (bad. retrospektywne) [128]
DSA 11	Absolutna zmiana FEV1% między grupami pacjentów	95% LCI
DSA 12		95% UCI
DSA 13	Vs. aztreonam: wszystkie nieistotne różnice uwzględnione	
DSA 14	Dodatkowy wpływ wnioskowanej technologii na FEV1% (vs "placebo") po 24 tygodniach	+2,68
DSA 15		-2,68
DSA 16	Wejściowa wartość FEV1%	95% LCI
DSA 17		95% UCI
DSA 18	Roczna zmiana FEV1% - 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	Roczna zmiana FEV1% - źródło danych	Spadek FEV1%: Konstan i wsp. (2012) [101]
DSA 21		Spadek FEV1%: Boer i wsp. (2014) [104]
DSA 22		Spadek FEV1%: Vandenbranden i wsp. (2012) [103] (do 22 lat)

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 23	FEV1% przy kwalifikacji do przeszczepu	95% LCI
DSA 24		95% UCI
DSA 25		FEV1% 30
DSA 26		FEV1% 40
DSA 27	Parametry oceny prawdopodobieństwa przeszczepu	95% LCI
DSA 28		95% UCI
DSA 29	Ryzyko dyskontynuacji, Quinsair®	95% LCI
DSA 30		95% UCI
DSA 31	OR dyskontynuacji, aztreonam vs Quinsair®	95% LCI
DSA 32		95% UCI
DSA 33	Parametry redukcji liczby zaostrzeń	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	% poważnych zaostrzeń - 95% CI	95% LCI
DSA 36		95% UCI
DSA 37	% poważnych zaostrzeń - źródła	Bradley 2013 [93] (tabela 3)
DSA 38		STRIVE [78], [79]
DSA 39		TRAFFIC i TRANSPORT [61]
DSA 40		HTA dla kolistymetatu sodu [59], [60]
DSA 41	Parametry modelu Liou [105] (ryzyko zgonu)	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	Zależne od FEV1% wagi użyteczności - źródła danych	Liniowe: STRIVE [58], [63], EQ-5D normy UK, bez zaostrzeń
DSA 44		Liniowe: STRIVE [78], [79]: EQ-5D, normy europejskie, z zaostrzeniami
DSA 45		Liniowe: TRAFFIC i TRANSPORT [61], [94]: EQ-5D, normy UK
DSA 46		Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: TTO, nieadiustowane
DSA 47		Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: SG, nieadiustowane
DSA 48		Stany kliniczne: Yi MS 2003 [66]: HUI2, nieadiustowane
DSA 49		Stany kliniczne: STRIVE [58], [63]: EQ-5D
DSA 50		Stany kliniczne: TRAFFIC i TRANSPORT [61], [94]: EQ-5D
DSA 51		Stany kliniczne: EQ-5D [126]
DSA 52		Stany kliniczne: mapowane SF-36 z badania [86] do EQ-5D w [58]
DSA 53	Użyteczności: wyraz wolny	95% LCI
DSA 54		95% UCI
DSA 55	Użyteczności: Beta1 (FEV1%)	95% LCI
DSA 56		95% UCI
DSA 57	Użyteczności: Beta2 (FEV1%^2)	95% LCI
DSA 58		95% UCI
DSA 59	Waga użyteczności po przeszczepie	95% LCI
DSA 60		95% UCI
DSA 61	Użyteczność: zaostrzenie - 95% CI	95% LCI
DSA 62		95% UCI
DSA 63	Użyteczność: zaostrzenie - źródło	Bradley 2013 [93], surowe dane

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 64		Bradley 2010-2013 raportowane w [59], [60], adiustowane dane
DSA 65		Badanie STRIVE [78], [79]
DSA 66		Badania TRAFFIC I TRANSPORT [61], [94]
DSA 67	Liczba dni zaostżenia - 95% CI	95% LCI
DSA 68		95% UCI
DSA 69	Liczba dni zaostżenia - źródła	Badania TRAFFIC I TRANSPORT [61], [94]
DSA 70		Badanie STRIVE [78], [79]
DSA 71		HTA dla kolistymetatu sodu [59], [60]
DSA 72	Wejściowy wiek, odsetek kobiet - 95% CI	95% LCI
DSA 73		95% UCI
DSA 74	Koszt opieki standardowej, dodatkowy koszt leczenia zaostżeń	95% LCI
DSA 75		95% UCI
DSA 76	Świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) uwzględnione osobno (dodatkowy koszt)	
DSA 77	Horyzont czasowy	1 rok
DSA 78		3 lata
DSA 79		5 lat
DSA 80		10 lat
DSA 81		30 lat
DSA 82		40 lat
DSA 83	Wzrost FEV1% po antybiotyku nie wpływa na ryzyko zgonu	
DSA 84	Redukcja liczby zaostżeń po antybiotyku nie wpływa na ryzyko zgonu	
DSA 85	Redukcja liczby zaostżeń po antybiotyku nie wpływa na wagę użyteczności	
DSA 86	Odsetek pacjentów wymagających zakupu sprzętu = 0%	
DSA 87	Odsetek pacjentów wymagających zakupu sprzętu = 100%	
DSA 88	Częstotliwość zakupu sprzętu: co 4 lata	

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

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen leków, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Dane”).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	20 lat	Założenia
Próg opłacalności	147 024 PLN	[1], [3], [30]
Ryzyko zgonu z przyczyn innych niż mukowiscydoza	Tablica trwania życia Polaka w 2018 roku	[62]
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Nowa grupa limitowa, bezpłatny do limitu	Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [30]
Perspektywa ekonomiczna	NFZ i wspólna	Założenie, Wytyczne AOTMIT [1]
Stopa dyskontowa	3,5% efekty; 5% koszty	Wytyczne AOTMIT [1]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	Informacje uzyskane od Wnioskodawcy
Dodatkowy efekt aztreonamu	Wskaźnik adherencji, FEV1%, liczba zaostrzeń, ryzyko dyskontynuacji antybiotykoterapii: takie same jak wnioskowanej technologii	Założenie, [41], [95]
Schemat dawkowania wnioskowanej technologii (aztreonamu)	2 ampułki (3 ampułki) przez 28 dni 56-dniowego cyklu	Badania kliniczne, ChPL [109], [110]
Wskaźnik adherencji	80,4%	Dane z badań klinicznych [100], [124]
Cena netto aztreonamu	14 819,29 PLN + 10% marży hurtowej + marża detaliczna; odpłatność ryczałtowa pacjenta (3,20 PLN)	Dane Min.Zdr., 2017-2018 [108], Ustawa o refundacji [30]
Zmiana FEV1% w grupie wnioskowanej technologii	+2,68 po 4 tyg.; +6,43% po 24 tygodniach; liniowy wzrost między okresami; stały dodatkowy efekt wśród kontynuujących leczenie po 24 tygodniach	Założenia, NMA [95]
Wejściowa wartość FEV1% w grupie "placebo"	54,04%	meta-analiza [96], [99], [100] (model RE)
Roczna zmiana FEV1%	-1,92% (wiek 18-24 lata) i -1,45% (wiek 25+ lat)	Konstan i wsp. (2012) [101]
Średni FEV1% w momencie kwalifikacji do przeszczepu płuc	21,19%	Badanie 41 pacjentów z mukowiscydozą z Polski [98]
Prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w cyklu od kwalifikacji	0,66% na cykl	Na podstawie biuletynu POLTRANSPLANT z 2018 roku [92]
Ryzyko zgonu po przeszczepie	25,38% („Przeszczep płuc”), 4,30% na cykl („Po przeszczepie płuc”)	POLTRANSPLANT z 2018 roku [92], zgodny z [98]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią niezależnie od przyczyny	3,66%	meta-analiza [96], [99], [100] (model RE)
Redukcja liczby zaostrzeń po zastosowaniu wnioskowanej technologii względem „placebo"	OR, placebo vs lewofloksacyna	Założenia, NMA [95]
	Poważne	3,16
	Łagodne	2,86

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Parametr	Wartość	Źródło								
Odsetek poważnych zaostrzeń	35,6%	STRIVE [78], [79]								
Bazowa, roczna liczba zaostrzeń w grupie „placebo”	$3,7885 \cdot \text{Exp}(-0,026 \cdot \text{FEV1}\%)$	[58]								
Zależne od charakterystyk pacjentów prawdopodobieństwo zgonu z powodu mukowiscydozy	Zależne od wieku bazowe przeżycie ($\lambda=3,938E-06$; $\gamma=3,2577$) modyfikowane przez HR, określony na podstawie zmian charakterystyk pacjentów (FEV1%, wiek, liczba zaostrzeń) i parametrów model Cox'a z badania Liou, 2001	Założenia, [94], [105]								
Zależne od FEV1% wagi użyteczności	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wyraz wolny</td> <td>0,6932</td> </tr> <tr> <td>Beta1 (FEV1%)</td> <td>0,4946</td> </tr> <tr> <td>Beta2 (FEV1%^2)</td> <td>-0,2480</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	wyraz wolny	0,6932	Beta1 (FEV1%)	0,4946	Beta2 (FEV1%^2)	-0,2480	STRIVE [78], [79]: EQ-5D, normy europejskie, z zastrzeceniami
Parametr	Wartość									
wyraz wolny	0,6932									
Beta1 (FEV1%)	0,4946									
Beta2 (FEV1%^2)	-0,2480									
Waga użyteczności po przeszczepie płuc	0,81	[58] (agregacja danych z badania [72])								
Wpływ zaostrzenia na wagi użyteczności	-0,0263	STRIVE [78], [79]: EQ-5D, normy europejskie								
Liczba dni zaostrzenia	26,38	STRIVE [78], [79]								
Wejściowy wiek w latach	28,89	meta-analiza [96], [99], [100] (model RE)								
Odsetek kobiet	44,7%	agregacja danych z badań [96], [99], [100]								
Roczny koszt standardowej opieki bez zaostrzeń	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NFZ</th> <th>Wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45 553,80 PLN</td> <td>52 102,32 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	NFZ	Wspólna	45 553,80 PLN	52 102,32 PLN	[107]				
NFZ	Wspólna									
45 553,80 PLN	52 102,32 PLN									
Koszt leczenia zaostrzeń	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NFZ</th> <th>Wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 695,72 PLN</td> <td>4 133,30 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	NFZ	Wspólna	2 695,72 PLN	4 133,30 PLN	[107]				
NFZ	Wspólna									
2 695,72 PLN	4 133,30 PLN									
Dodatkowy koszt zakupu odpowiedniego sprzętu	<p>U 50% pacjentów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NFZ</th> <th>Wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>800 PLN</td> <td>3 207,60 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	NFZ	Wspólna	800 PLN	3 207,60 PLN	Założenie, oferta dystrybutora (https://allegro.pl/oferta/inhalator-nebulizator-mobilny-pari-eflow-rapid-9569872437), Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów				
NFZ	Wspólna									
800 PLN	3 207,60 PLN									

3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



Parametr	Wartość	Źródło
Koszt przeszczepu i opieki po przeszczepie dni ; koszt opieki po przeszczepie		medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2019 r. poz. 1267)
Roczny koszt diagnostyki w analizowanym programie	325 933 PLN; 0 PLN	Założenie, [98], [113]
Koszt świadczeń pobytowych w programie	711,15 PLN (świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) nie zwiększają kosztu opieki nad pacjentem) 486,72 PLN (1. cykl); 108,16 PLN (kolejne cykle); świadczenia towarzyszące realizacji programu (diagnostyka, pobyt) nie zwiększają kosztu opieki nad pacjentem	założenie, [112]

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2019 zawierającym model decyzyjny.

	Quinsair®	"Placebo"	Aztreonam
	I		

Tabela 18. Progowe ceny zbytu netto Quinsair®, 240 mg, 56 amp.

Perspektywa (wariant)	art 13 ust 3 [30]	vs "Placebo"	vs Aztreonam

* zakłada zależną od ceny zbytu 10% redukcję kosztu

W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Quinsair® w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie 20 lat, związane było z:

- większą o 0,951 liczbą lat życia skorygowanych o jakość względem „placebo”;
- podobną liczbą lat życia skorygowanych o jakość jak w przypadku stosowania aztreonamu;
- dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego względem „placebo” wynoszącym: [REDACTED]
- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż stosowanie aztreonamu o: [REDACTED]
- dodatkowym kosztem z perspektywy wspólnej względem „placebo” wynoszącym: [REDACTED]
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej niż stosowanie aztreonamu o: [REDACTED]

Stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej (aztreonam w trybie importu docelowego), gdyż było związane z niższym kosztem, przy takich samych efektach klinicznych.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” przekraczał próg opłacalności (147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) niezależnie od perspektywy ekonomicznej, obecności [REDACTED] czy założeń modelowania.

ICER dla porównania z „placebo” wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego: [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



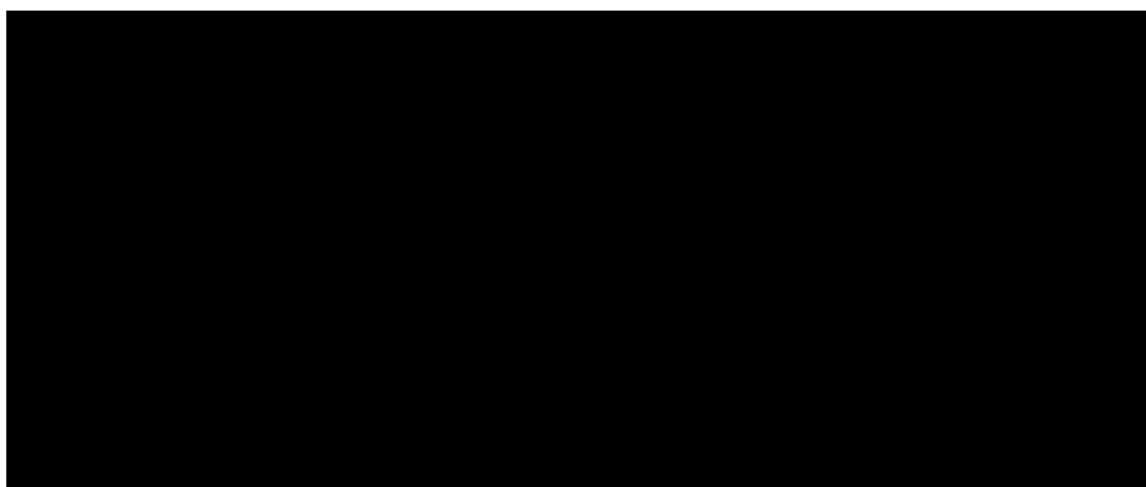
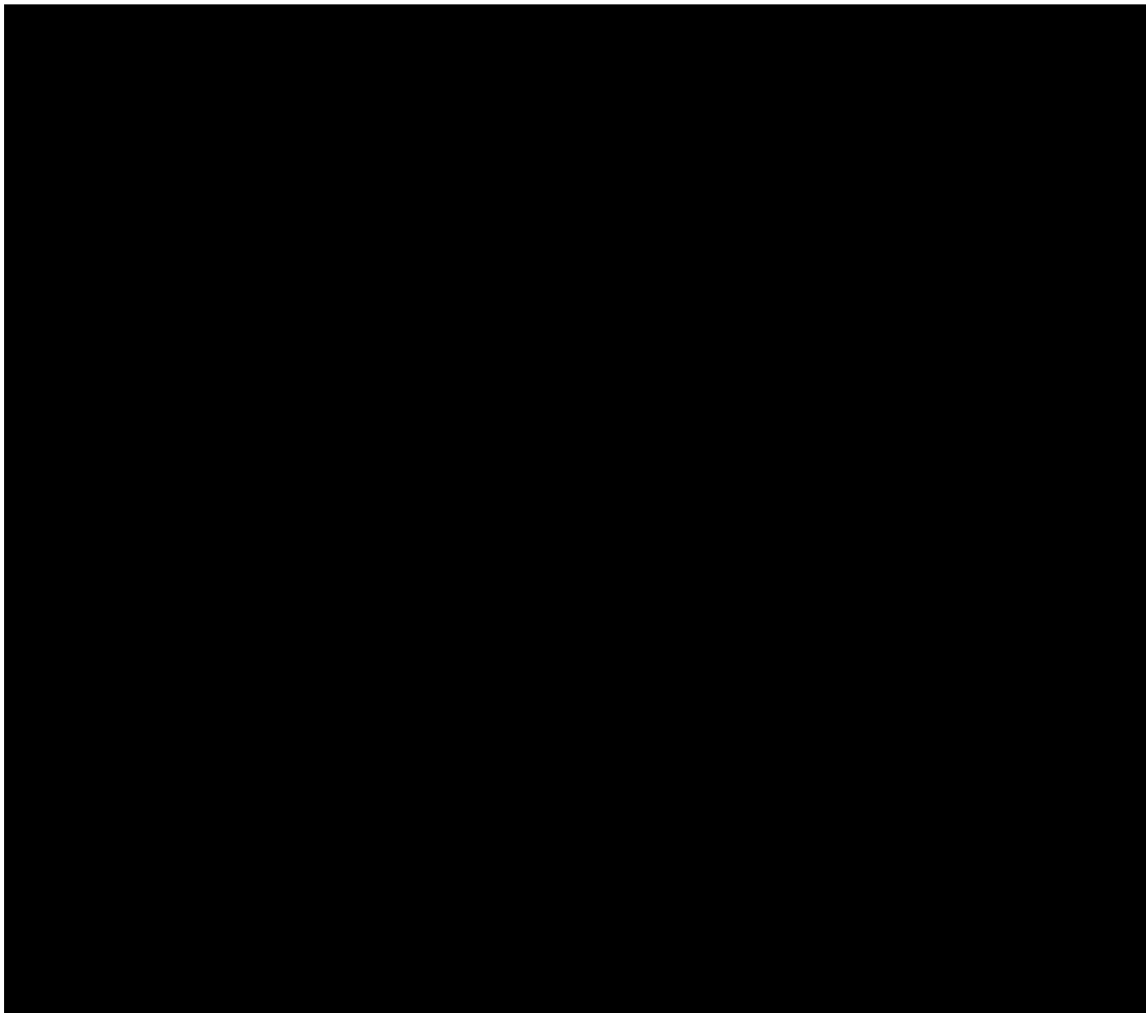
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. „DETERMINISTYCZNA” ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

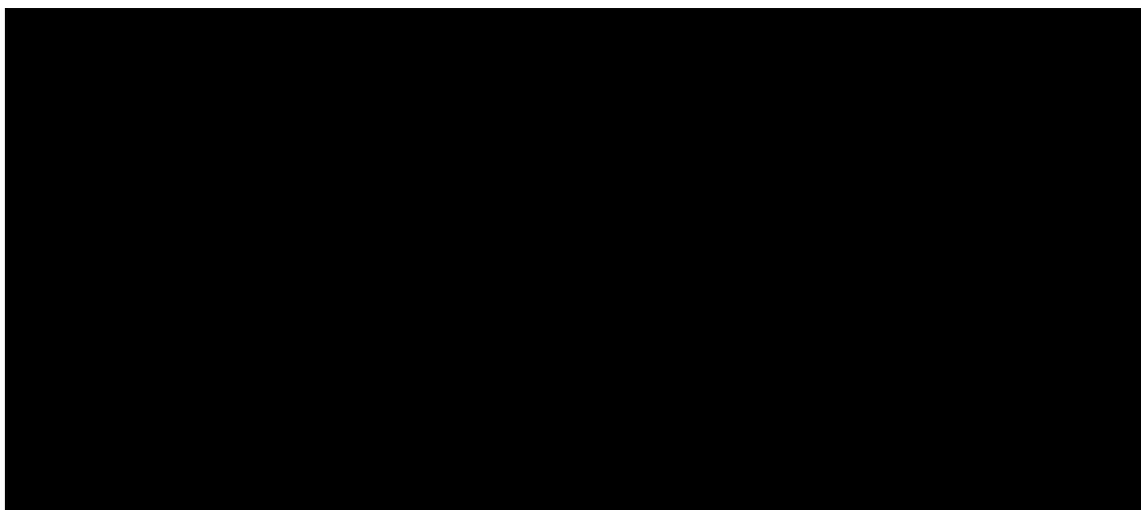
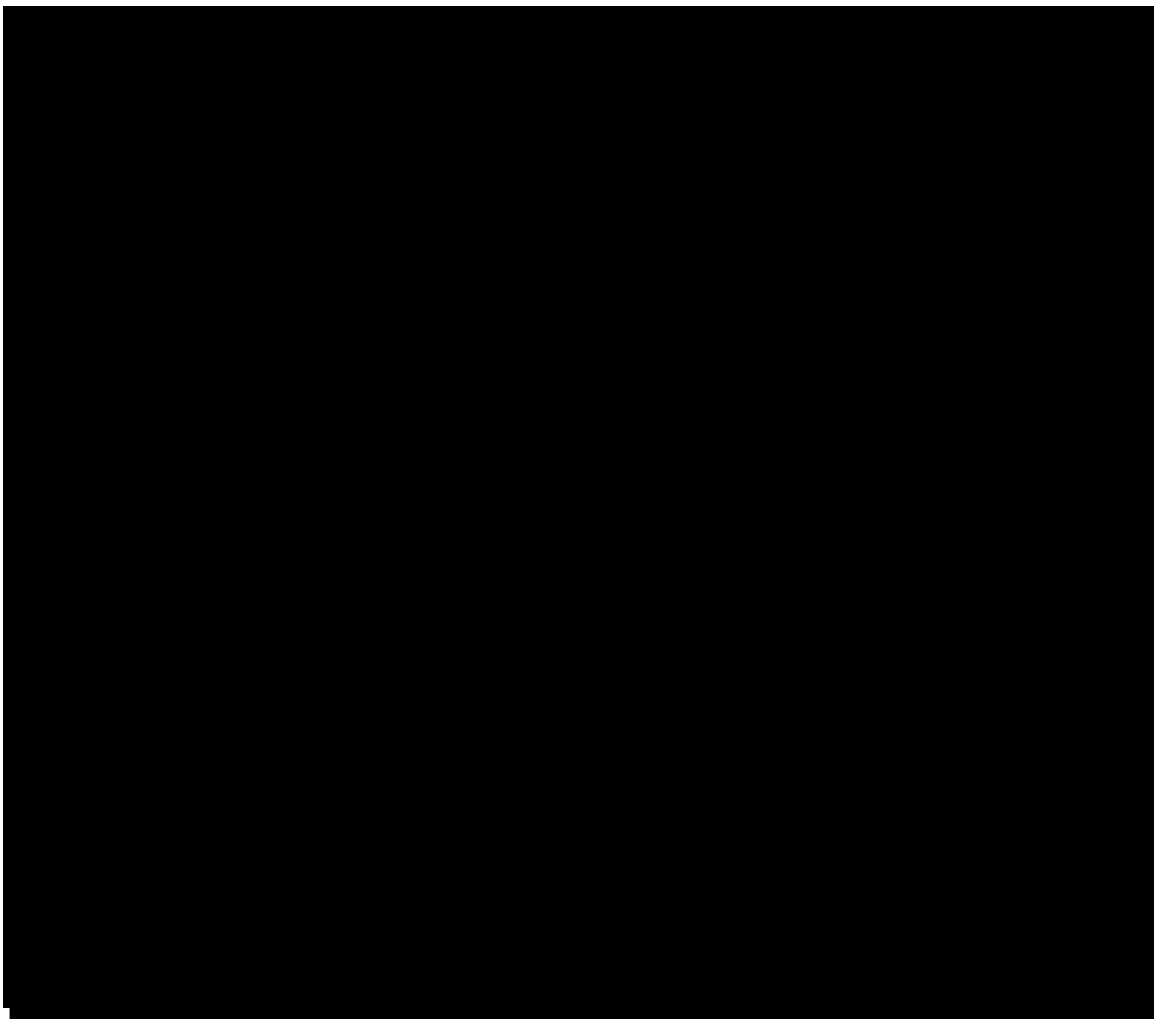
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA_AE” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszej analizy.

[Redacted text]

[Redacted text]



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmiany wniosków względem analizy podstawowej w ramach żadnego z 88 scenariuszy „deterministycznej” analizy wrażliwości. Również scenariusze uwzględniające nieistotne statystycznie różnice w skuteczności wnioskowanej technologii i aztreonamu (wyniki meta-analizy sieciowej [95]) nie spowodowały zmiany wniosku względem analizy podstawowej. W ramach scenariusza uwzględniającego wszystkie potencjalne różnice (tj. w osiąganym FEV1%, we wpływie na częstotliwość zaostrzeń, ryzyku dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn) wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii było związane z niższą o 0,536 liczbą lat życia skorygowanych o jakość względem aztreonamu, ale również znacząco niższym kosztem zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej:

- z perspektywy płatnika publicznego o: [REDACTED]

- z perspektywy wspólnej o: [REDACTED]

Oszczędności związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii były na tyle wysokie, iż kompensowały zawiązką potencjalnie niższe efekty kliniczne – ICER określony dla aztreonamu względem wnioskowanej technologii przekraczał próg opłacalności (147 024 PLN/QALY) i mieścił się w zakresie od [REDACTED]

Najwyższy wpływ na ICER względem „placebo” (zmiana ICER przekraczająca $\pm 25\%$ wyniku analizy podstawowej) miały:

- wysokość wskaźnika adherencji do zalecanego schematu stosowania wnioskowanej technologii (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -26% do $+20\%$);
- wartości parametrów określających wpływ wnioskowanej technologii na częstotliwość występowania zaostrzeń (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -13% do $+40\%$);
- źródła danych określających zależne od FEV1% wagi użyteczności (zmiana ICER względem analizy podstawowej od -7% do $+33\%$);
- założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy (zmiana ICER względem analizy podstawowej wyniosła do $+573\%$ dla jednorocznego horyzontu czasowego);
- założenia dotyczące korelacji redukcji liczby zaostrzeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu (pominięcie tego aspektu podwyższyło ICER o 97% - 106% względem analizy podstawowej).

Najwyższy wpływ na różnice w kosztach całkowitych porównywanych technologii lekowych (zmiana kosztu inkrementalnego przekraczająca $\pm 25\%$ wyniku analizy podstawowej) miały założenia dotyczące: ceny aztreonamu; wskaźnika adherencji; obecności nieistotnych statystycznie różnic w skuteczności

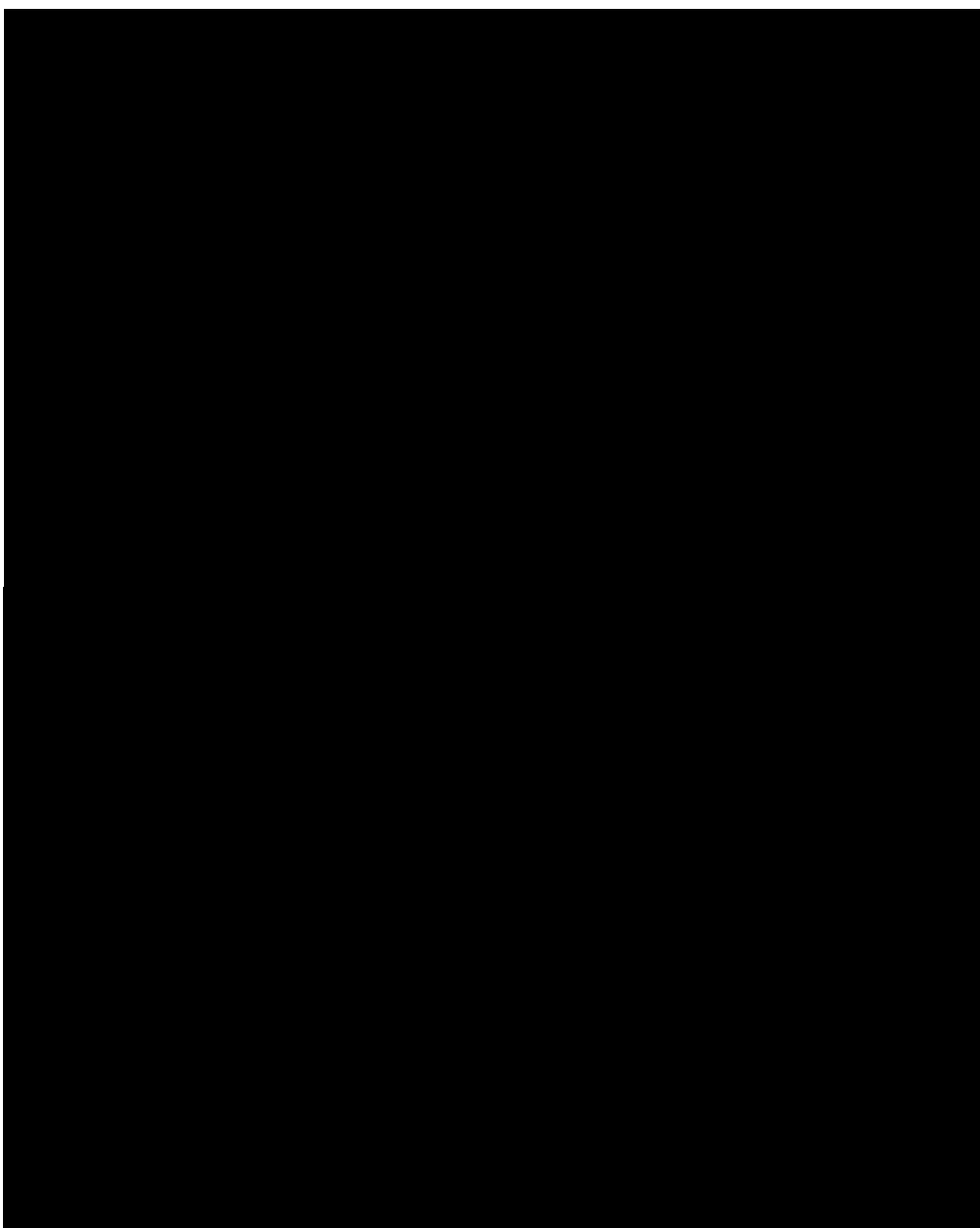
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.

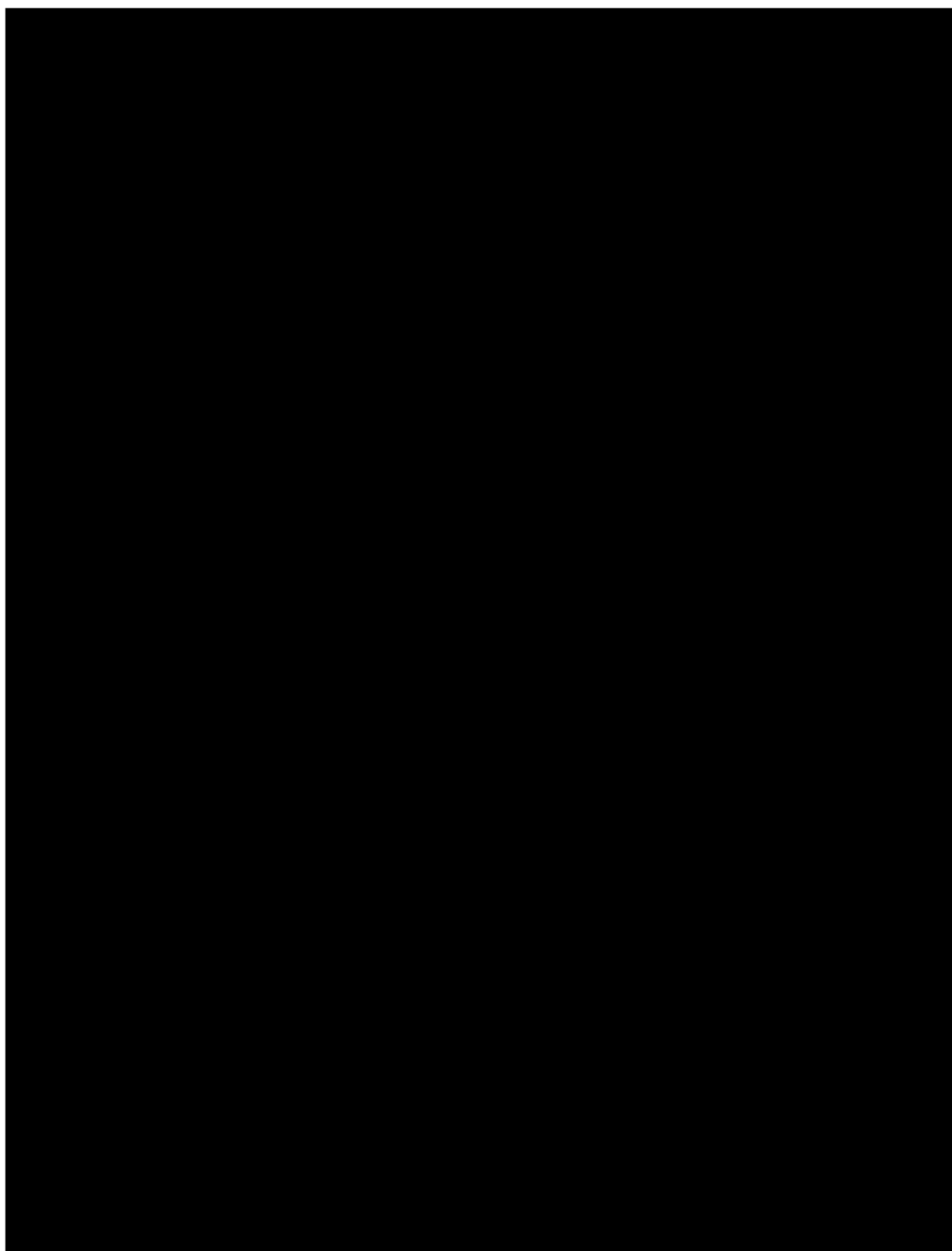


klinicznej porównywanych antybiotyków i ryzyka dyskontynuacji porównywanych antybiotyków; długości horyzontu czasowego.

4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI


Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		95% LCI	95% UCI
Perspektywa NFZ, 			
QALY	Quinsair®	3,244	6,794
	„Placebo”	2,500	5,476
	Różnica	0,527	1,702

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



		95% LCI	95% UCI
Koszt całkowity, PLN	Quinsair®		
	„Placebo”		
	Różnica		
ICER (PLN/QALYG)			
Cena progowa: ICER			
Perspektywa indywidualna, [redacted]			
QALY	Quinsair®	3,244	6,794
	„Placebo”	2,500	5,476
	Różnica	0,527	1,702
Koszt całkowity, PLN	Quinsair®		
	„Placebo”		
	Różnica		
ICER (PLN/QALYG)			
Cena progowa: ICER			
Perspektywa wspólna, [redacted]			
QALY	Quinsair®	3,244	6,794
	„Placebo”	2,500	5,476
	Różnica	0,527	1,702
Koszt całkowity, PLN	Quinsair®		
	„Placebo”		
	Różnica		
ICER (PLN/QALYG)			
Cena progowa: ICER			

Wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem schematu „placebo” wynosi: [redacted]

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

- 6.1. Walidacja wewnętrzna
- 6.2. Zgodność wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych analiz
- 6.3. Walidacja zewnętrzna



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z jedyną opcjonalną technologią refundowaną.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do maksymalnie około 1 roku); odnaleziono badania kliniczne dotyczyły szerszego wskazania niż wnioskowane [41].

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu nie uwzględniono korelacji wysokości kosztu opieki ze stanem klinicznym pacjenta, np. wartością FEV1%, co z wysokim prawdopodobieństwem obniżyłoby wysokość obserwowanych inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (por. rozdział 3.6.).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 5 badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii: dwa plakaty prezentowane na konferencji ISPOR [121], [122] i 3 streszczenia oceny analiz ekonomicznych przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [123]-[125].

Wszystkie badania opisywały ten sam model centralny porównujący stosowanie wnioskowanej technologii z aztreonamem. Różnice pomiędzy modelami dotyczyły warunków, dla których je

przeprowadzono (Belgia [121], Szwecja [122], Szkocja [123], Walia [124], Kanada [125]) oraz podstawowych założeń w zakresie różnic w skuteczności klinicznej między wnioskowaną technologią a aztreonamem. W doniesieniach konferencyjnych [121], [122] i analizach przedkładanych agencjom HTA z Walii [124] i z Kanady [125] uwzględniono wyższą skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii od aztreonamu opierając się na zestawieniu wyników klinicznych poszczególnych badań lub ich meta-analiz. W analizie przedkładanej agencji HTA ze Szkocji [124] założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu, co również sugerowały agencje HTA z Walii [124] i z Kanady [125]. Model centralny opierał się na indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania MPEX-209 (vs tobramycyna) [96] i nie nadawał się do porównania wnioskowanej technologii ze schematem „placebo”. Dane wejściowe dotyczyły przede wszystkim grupy badanej badania MPEX-209 i zostały przekształcone na prawdopodobieństwa przejść między stanami różniącymi się FEV1% (<40%, 40%-69%, 70% i więcej). Jediną możliwością porównania z „placebo” w ramach tego typu modelu byłoby przeprowadzenie analogicznych obliczeń na indywidualnych danych pacjentów z grup placebo badań klinicznych i następnie adjustacja określonych prawdopodobieństw między grupami względem potencjalnych różnic w wejściowych charakterystykach. Nie dysponowano dostępem do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych, dlatego przeprowadzono niniejszą analizę na podstawie zagregowanych danych dostępnych w publikacjach z badań klinicznych i/lub opracowań wtórnych (por. rozdziały 2.4. i 3.5.).

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych wskazywały, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się:

- z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie aztreonamu [123] lub ze wzrostem liczby QALY względem aztreonamu wynoszącym od 0,117 w horyzoncie 3-letnim [121] do 0,934 w horyzoncie dożywotnim [122];
- z niższym kosztem niż stosowanie aztreonamu [121]-[124] lub nieznacznie wyższym kosztem od stosowania aztreonamu [125].

W ramach niniejszego opracowania, podobnie jak w przypadku opinii analityków agencji HTA [123]-[125], założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu.

Obserwowany w modelu centralnym wzrost liczby QALY względem aztreonamu (od 0,618 do 0,934 w horyzoncie dożywotnim [121], [122], [124], [125]) zbliżony był do wyników niniejszej analizy porównującej wnioskowaną technologię ze schematem „placebo” (dodatkowe 0,951 QALY w analizie podstawowej). Powyższe sugeruje, że implementacja modelu opartego na przejściach między stanami różniącymi się FEV1% zapewnia wyższy dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii. Oznacza to, że zastosowane w ramach niniejszego opracowania podejście analityczne stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

W niniejszej analizie wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania aztreonamu nawet w przypadku uwzględnienia minimalnej ceny jednostkowej aztreonamu z publikacji [108] lub uwzględnienia nieistotnych statystycznie różnic w skuteczności wnioskowanej technologii i aztreonamu. Wniosek ten pokrywa się z wynikami większości opublikowanych analiz ekonomicznych [121]-[124].

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, po niepowodzeniu leczenia kolistyną i tobramycyną.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano przede wszystkim opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od „placebo”, tak samo skuteczne jak stosowanie aztreonamu, ale tańsze od stosowania aztreonamu i związane z ICER względem „placebo” wyższym od progu opłacalności z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do stosowania aztreonamu. Stosowanie leku Quinsair® we wnioskowanym wskazaniu związane było z:

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



- niższym kosztem niż stosowanie aztreonamu z obydwu perspektyw ekonomicznych (o [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
- wyższym od progu opłacalności (147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]
[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej (w ramach żadnego z 88 scenariuszy analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej). Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku:

- zmiany parametrów określających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, zmiany długości horyzontu czasowego analizy i pominięcia korelacji redukcji liczby zaostrzeń wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii z ryzykiem zgonu (ICER względem „placebo”) lub
- zmiany wysokości ceny aztreonamu, długości horyzontu czasowego i uwzględnienia nieistotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi antybiotykami wziewnymi (koszt inkrementalny względem aztreonamu).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad schematem „placebo” z prawdopodobieństwem nieprzekraczającym [REDACTED]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne chorych na mukowiscydozę, u których leczenie dostępnymi w Polsce wziewnymi antybiotykami jest nieskuteczne lub nietolerowane.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: listopad 2019).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2019).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r..
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2019 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2019 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2019).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: październik 2019).
- [55] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [56] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ z dnia 28 czerwca 2019 r
- [57] Péntek M, Kosztolányi G, Melegh B. i wsp.L. Health related quality of life and disease burden of patients with cystic fibrosis and their caregivers: Results of the European BURQOL-RD survey in Hungary. *Orv Hetil.* 2014 Oct 1;155(42):1673-84. doi: 10.1556/OH.2014.30016. TYLKO ABSTRAKT.
- [58] Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18(18).
- [59] Sharma R, Florea VG, Bolger AP. i wsp. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001 Oct;56(10):746-50
- [60] Tappenden P, Harnan S, Uttley L, i wsp. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics.* 2014 Feb;32(2):159-72.
- [61] CT Solem, M Vera-Llonch, M Tai1, L O'Callaghan. PRS40 – Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, And Eq-5d Measures In Adolescents And Adults With Cystic Fibrosis And Homozygous For The F508del-Cfr Mutation. *Value in Health* Volume 19, Issue 3, May 2016, Pages A116–A117.
- [62] GUS. Trwanie życia w 2019 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [63] Solem C.T., Vera Llonch M., Liu S. i wsp.B. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. *Value in Health* 2014 17:3 (A178).
- [64] Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N i wsp.. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Mar;33(3):194-200.
- [65] Suri R, Metcalfe C, Lees B I wsp.Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Oct 20;358(9290):1316-21.
- [66] Yi MS, Britto MT, Wilmott RW i wsp Health values of adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003 Feb;142(2):133-40.
- [67] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34–57.
- [68] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [69] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [70] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [71] Komunikat DGL z 25-07-2019. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [72] Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax.* 2001 Mar;56(3):218-22.
- [73] Gorinova Y, Simonova O, Vinyarskaya I, Samsonova M, Chernikov V. PND49 The measurement of quality of life in children with cystic fibrosis with using Russian version of health utility index (HUI) questionnaire. *VALUE IN HEALTH* 15 (2012) A554
- [74] Simonova O., Gorinova Y., Vinyarskaya I., Samsonova M., Chernikov V. PND41 Dynamics of Quality of life in children with cystic fibrosis aged 5-16 years. *VALUE IN HEALTH* 16 (2013) A625.
- [75] Riemsma R, Al MJ, Armstrong N, Misso K, I wsp.Mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis: A Single Technology Appraisal. *Kleijnen Systematic Reviews Ltd.,* 2011. www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0008/82574/ERGReport-09-41-01.pdf

- [76] Simpson N, Anderson R, Sassi F, i wsp. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc.* 2005 Aug 9;3:8.
- [77] Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska G. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(1):10-7.
- [78] Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016 Apr 21;14:63.
- [79] Solem CT, Vera-Llonch MD, Liu S, et al. Impact of pulmonary exacerbations on EQ-5D measures in patients with cystic fibrosis. *ISPOR 17th Annual European Congress; November, 2014; Amsterdam, The Netherlands.* <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/52226>.
- [80] Johnson JA, Connolly M, Zuberbuhler P, Brown NE. Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy.* 2000 Oct;20(10):1167-74.
- [81] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [82] Dębska G, Cepuch G, Mazurek H. Quality of life in patients with cystic fibrosis depending on the severity of the disease and method of its treatment. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014 May 8;68(0):498-502.
- [83] Bodnar R, Kadar L, Holics K, i wsp. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr.* 2014 Jun 2;40:50.
- [84] Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health.* 2008 Dec;11(7):1131-43.
- [85] Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes.* 2009 Mar 31;7:27.
- [86] Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1:137-45.
- [87] Dewitt EM, Grussemeyer CA, Friedman JY, Dinan MA, Lin L, Schulman KA, Reed SD. Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. *Value Health.* 2012 Mar-Apr;15(2):277-83
- [88] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [89] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [90] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [91] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [92] Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf
- [93] Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):571-7. doi: 10.1183/09031936.00224911.
- [94] NICE. Materiały do zlecenia Orkambi. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/documents/committee-papers>
- [95] Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A I wsp.. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016 Oct;38(10):2204-2226. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.08.014.
- [96] Elborn SJ, Geller DE, Conrad D i wsp. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):507-514.
- [97] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 24/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [98] Ochman M, Latos M, Urlik M i wsp. Cystic Fibrosis: From Qualification to Lung Transplantation, a Single Center Experience. *Ann Transplant.* 2019 Apr;24:185-190. doi: 10.12659/AOT.914328.
- [99] Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE i wsp. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016;15(4):495-502.
- [100] Geller DE, Flume PA, Staab D i wsp. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1510-1516.
- [101] Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR i wsp. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep;11(5):405-11.

- [102] Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, i wsp. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2007 Aug;151(2):134-9.
- [103] Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, i wsp.. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Feb;47(2):135-43.
- [104] de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E i wsp. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011 Aug;66(8):680-5.
- [105] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC I wsp.. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):345-52.
- [106] Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L i wsp. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Jan;11(1):24-9
- [107] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 66/2015, czerwiec 2015 r. www.aotm.gov.pl
- [108] AOTMiT. Dokument nr OT.4311.31.2018. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację leku Orkambi. Październik 2018.
- [109] Charakterystyka produktu leczniczego Quinsair. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quinsair-epar-product-information_pl.pdf
- [110] Charakterystyka produktu leczniczego Cayston. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cayston-epar-product-information_pl.pdf
- [111] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r.; www.nfz.gov.pl
- [112] Katalog ryczałów za diagnostykę. Załącznik nr 2 do zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r.; www.nfz.gov.pl
- [113] Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.; www.nfz.gov.pl
- [114] Dorota Kopciuch, Tomasz Zaprutko, Anna Paczkowska, Elżbieta Nowakowska. Analysis of costs and regiment of cystic fibrosis treatment in adult patients in Poland. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 74 No. 4 pp. 1265-1271, 2017*
- [115] Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Nowakowska E. Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally. *Public Health.* 2017 Jul;148:49-55. doi: 10.1016/j.puhe.2017.03.003
- [116] Tomasz Ameljańczyk, Marcin Czech, Magdalena Bator Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients- reported data. *Journal of Health Policy and Outcomes Research, 2012, 2: 34-40*
- [117] Bator M. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Praca magisterska wykonana pod kierunkiem dr hab. Marcina Czecha. Poznań 2012. Warszawa 09.2011.
- [118] Gu Y, García-Pérez S, Massie J, van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur J Health Econ.* 2015 Sep;16(7):709-17.
- [119] Lieu TA, Ray GT, Farmer G, Shay GF. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6):e72.
- [120] Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Koszty leczenia farmakologicznego i ich uwarunkowania w opiece ambulatoryjnej nad chorymi na mukowiscydozę. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(9-10):415-9. PMID: 16021997
- [121] Medic G., Westen M., Wille M., Hemels M. Cost-effectiveness of levofloxacin inhalation solution Vs. Aztreonam inhalation solution in cystic fibrosis patients in Belgium. https://www.ispor.org/docs/default-source/ispor-19th-annual-european-congress/pnd42--strong-u-medic-g-u-strong-westen-m-wille-m-hemels-m-br-raptor-pharmaceuticals-europe-b-v-utrecht-the-netherlands.pdf?sfvrsn=8d048965_0
- [122] Medic G., Franck-Larsson K., Wille M., Rodahl S., Hemels M. Cost-effectiveness of levofloxacin inhalation solution vs. Aztreonam inhalation solution and tobramycin dry powder for inhalation in cystic fibrosis patients in Sweden. https://www.ispor.org/docs/default-source/ispor-19th-annual-european-congress/pnd38--strong-u-medic-g-u-strong-franck-larsson-k-wille-m-rodahl-s-hemels-m-br-raptor-pharmaceuticals-europe-b-v-utrecht-the-netherlands.pdf?sfvrsn=17dfc03e_0
- [123] SMC https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1930/levofloxacin_quinsair_final_june_2016_updated_300716_for_website.pdf
- [124] AWMSG <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1012>
- [125] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0493_Quinsair_PE_Report.pdf
- [126] Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2015;13:33.
- [127] AOTMiT. AWA do zlecenia 132/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/132/AWA/132_OT_4350_26_COLOBREATHE_kolistymetat_sodo_wy_mukowiscydoza_2015.11.20.pdf

- [128] Bodnár R, Mészáros Á, Oláh M, Ágh T. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Feb 16;10:183-93.
- [129] Mohindru B, Turner D, Sach T. i wsp.. Health economic modelling in Cystic Fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2019 Jul;18(4):452-460. doi: 10.1016/j.jcf.2019.01.007.
- [130] Harrison MJ, McCarthy M, Fleming C i wsp. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros*. 2014 Dec;13(6):692-8.
- [131] Sommerwerck U, Virella-Lowell I, Angyalosi G i wsp.. Long-term safety of tobramycin inhalation powder in patients with cystic fibrosis: phase IV (ETOILES) study. *Curr Med Res Opin*. 2016 Nov;32(11):1789-1795.
- [132] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH; Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):344-50. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202059.
- [133] Hamed K, Conti V, Tian H, Loeffroth E. Adherence to tobramycin inhaled powder vs inhaled solution in patients with cystic fibrosis: analysis of US insurance claims data. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Apr 27;11:831-838.
- [134] Greenwood J, Schwarz C, Sommerwerck U, Nash EF, Tamm M, Cao W, Mastoridis P, Debonnett L, Hamed K. Ease of use of tobramycin inhalation powder compared with nebulized tobramycin and colistimethate sodium: a crossover study in cystic fibrosis patients with pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2017 Jul;11(7):249-260. doi: 10.1177/1753465817710596.
- [135] Blasi F, Carnovale V, Cimino G, Lucidi V, Salvatore D, Messori B, Bartezaghi M, Muscianisi E, Porpiglia PA; FREE study group. Treatment compliance in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection treated with tobramycin inhalation powder: The FREE study. *Respir Med*. 2018 May;138:88-94.
- [136] Chuchalin A, Csisz E, Gyurkovics K. i wsp. Formulation of Aerosolized Tobramycin (Bramitob®) in the Treatment of Patients with Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* Infection A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Pediatr Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 21-31
- [137] Mazurek H, Chiron R, Kucerova T, i wsp. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300 mg/4 ml in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Nov;49(11):1076-89. doi: 10.1002/ppul.22989.
- [138] Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E, i wsp.. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2010 May;45(5):440-9.
- [139] Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):23-30.
- [140] Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2012. www.wbc.poznan.pl/Content/212709, January 2014.
- [141] Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Long-term benefits of inhaled tobramycin in children with cystic fibrosis: first clinical observations from Poland. *Respiration*. 2008;75(2):178-81.
- [142] Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, Colin AA. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Oct;38(4):314-20.
- [143] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [144] Komunikat DGL z 04-08-2020. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do maja 2020 r.; www.nfz.gov.pl.
- [145] Komunikat DGL z 26-06-2020. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do grudnia 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [146] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2020 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	10
Tabela 2. Absolutny wzrost FEV1% [95].	25
Tabela 3. Tempo progresji FEV1% wśród dorosłych chorych na mukowiscydozę.	26
Tabela 4. Parametry określające wpływ wziewnych antybiotyków na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia.	27
Tabela 5. Odsetek poważnych zaostrzeń.	27
Tabela 6. Przeżycie po przeszczepie płuc w Polsce.....	29
Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji polskiej [62]......	30
Tabela 8. Model przeżycia bazowego chorego na mukowiscydozę [94].....	32
Tabela 9. Modele korelujące charakterystyki pacjentów z przeżyciem całkowitym.	34
Tabela 10. Uwzględnione źródła danych na temat zależnej od FEV1% wagi użyteczności.....	37
Tabela 11. Uwzględniony wpływ zaostrzenia na wagę użyteczności	38
Tabela 12. Kalkulacja cen i limitu produktu Quinsair® 56 amp.,240 mg. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa. ..	42
Tabela 13. Koszt (PLN) standardowej opieki nad pacjentem z mukowiscydozą [107].	44
Tabela 14. Źródła danych na temat kosztów opieki medycznej nad pacjentami z mukowiscydożą w Polsce. Dane w PLN.	45
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.....	47
Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	51
Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej.	54
Tabela 18. Progowe ceny zbytu netto Quinsair®, 240 mg, 56 amp.....	55
Tabela 19. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	61
Tabela 20. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.	78
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.09.2019).....	80
Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	86
Tabela 23. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	97
Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 01.10.2019).	98
Tabela 25. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.	102
Tabela 26. Ankieta wykorzystana w opracowaniu	103
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości. Część 1.	105
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości. Część 2.	108
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości. Część 3.	113
Tabela 30. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	119

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram wpływu wnioskowanej technologii na wyniki zdrowotne i koszty.	16
Rysunek 2. Wyniki modelowania – odsetek pacjentów żyjących w kolejnych latach horyzontu czasowego.	20
Rysunek 3. Schemat modelu.	24
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy NFZ, ██████.	56
Rysunek 5. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy wspólnej, ██████.	56
Rysunek 6. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy NFZ, ██████.	57
Rysunek 7. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy wspólnej, ██████.	57
Rysunek 8. Diagram tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy NFZ, ██████.	57
Rysunek 9. Diagram tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej, ██████.	58
Rysunek 10. Diagram tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy NFZ, ██████.	58
Rysunek 11. Diagram tornado dla porównania z aztreonamem. Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej, ██████.	58
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ; ██████.	60
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna; ██████.	60
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ; ██████.	61
Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna; ██████.	61
Rysunek 16. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).	83
Rysunek 17. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	101

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

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

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła dotyczące pacjentów z innej populacji niż Polska i nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające

wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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

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

W opracowaniu wykorzystano kwerendę dla źródeł informacji dotyczących jakości życia stosowaną przez *Technology Assessment Group* (TAG; grupa ekspertów oceniająca m.in. wnioski o objęcie refundacją leków składane do NICE) przedstawione m.in. w raporcie [55]. Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP; wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [51] (opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com). Ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE) [48], [50].

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

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

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Tabela 20. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

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

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



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

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

Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.09.2019).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<p>Populacja</p> <p>PubMed: "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "pancreatic fibrosis" OR "fibrocystic disease of pancreas"</p> <p>EMBASE: 'cystic fibrosis' OR mucoviscidosis OR 'pancreatic fibrosis' OR 'fibrocystic disease of pancreas'</p> <p>Filtr TAG</p> <p>PubMed: ("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estimat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating</p>	52 051	87 753
#2		680 748	770 826

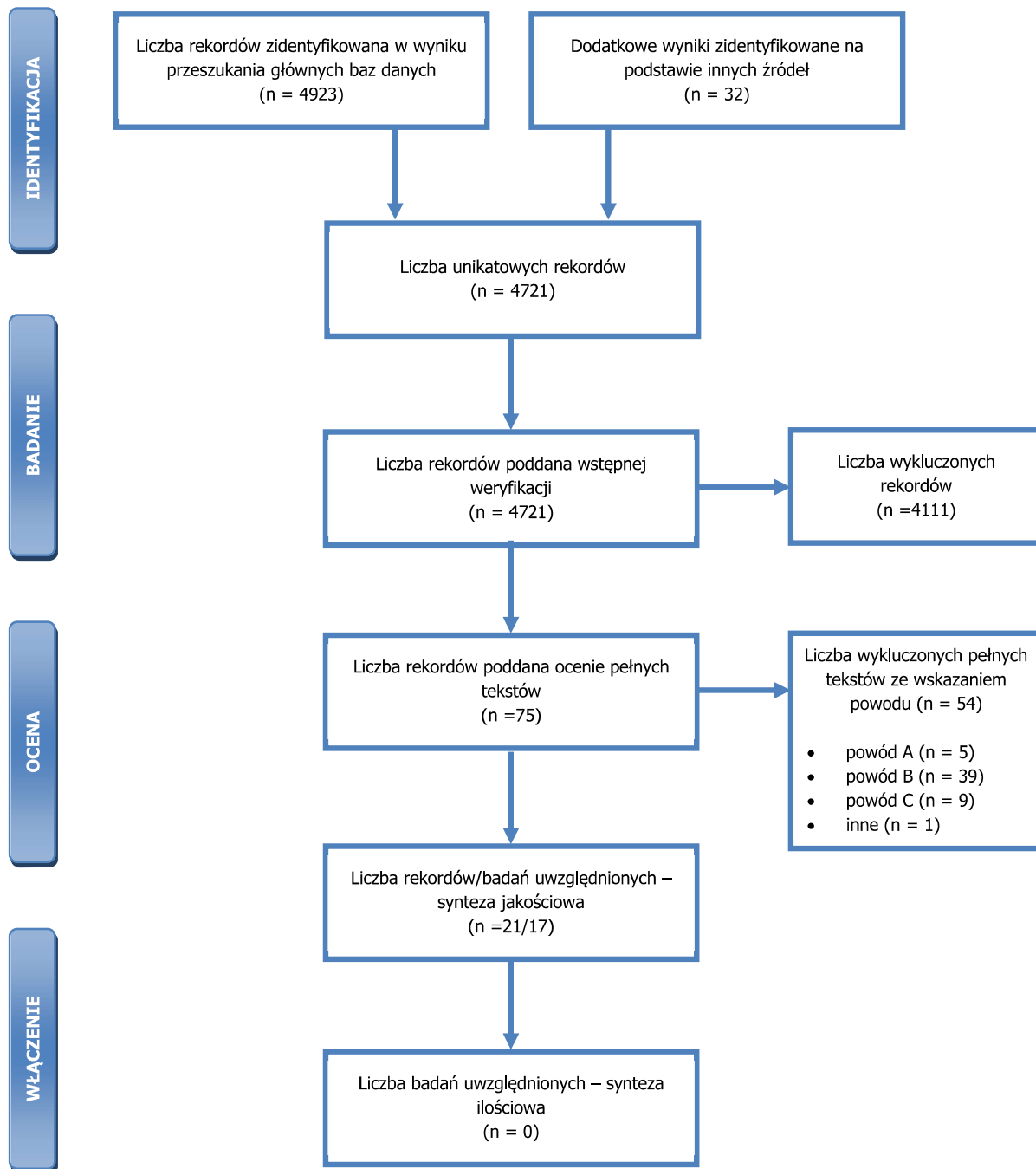
	Kwerendy	MEDLINE (PubMed)	Wynik	Embase
	<p>scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab] OR (multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utility* scale*[tiab] OR (gol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab] OR (willingness to pay[tiab]) OR (hyes[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab] OR (life table*[tiab] OR (health state*[tiab] OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab]) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</p> <p>EMBASE: (life table/exp OR quality of life/exp OR health status/de OR health status indicator/exp OR (utilit* approach* or health gain or hul or hul2 or hul3 or hul3 or hul3):ab,ti OR (health measurement* scale* or health measurement* questionnaire*)ab,ti OR (standard gamble* or categor* scal* or linear scal* or linear analog* or visual scal* or magnitude estmat*):ti,ab OR (time trade off* or rosser* classif* or rosser* matrix or rosser* distress* or hrqol):ab,ti OR (index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb):ab,ti OR (rating scale* or multiattribute* health ind* or multi attribute* health ind*):ab,ti OR (health utilit* index* OR health utilit* indices):ab,ti OR (multiattribute* theor* or multi attribute* theor* or multiattribute* analys* or multi attribute* analys*):ab,ti OR (health utilit* scale* or classification of illness state* or 15d or 15 d or 15 dimension):ab,ti OR (health state* utilit* or multi attribute* utilit*):ab,ti OR (well year*:ab,ti OR (multiattribute* utilit* or multi attribute* utilit*):ab,ti OR (gol or eq5d or eq 5d or euroqol):ab,ti OR (qualy or qaly or qualys or qalys or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol):ab,ti OR (person trade off* or person tradeoff* or time hyes or health* year* equivalent*):ab,ti OR (theory utilit*:ab,ti OR (life table*:ab,ti OR (life table*:ab,ti OR (short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or sf 36):ab,ti OR (short form thirtysix or shortform thirtysix or short form thirtysix or short form thirtysix):ab,ti OR (6d or 6-d or 6 dimension):ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR historical article:it OR comment:it) NOT (animal)/de NOT (animal)/de AND human/exp))</p>			

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#3	<p><u>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</u></p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE: #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p> <p>Suma rekordów</p> <p>Liczba unikatowych rekordów:</p> <p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:</p> <p>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2019, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA + MUKOWISCYDOZA</p> <p>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</p> <p>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</p> <p>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</p> <p>sumarycznie**:</p> <p>wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):</p> <p>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</p> <p>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</p> <p>inne:</p> <p>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</p>	2646	2277
			4923
			4689
		32	
		0	
		4721	
		4721	
		75	
		54	
		5	
		39	
		9	
		1 (brak dostępu do pełnego tekstu publikacji w języku węgierskim [57])	
			21 (17)

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



Rysunek 16. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 17 badań (przedstawionych w 21 rekordach) będących źródłami na temat wagi użyteczności; odnaleziono 13 badań pierwotnych

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



(przedstawionych w odrębnych publikacjach lub w źródłach wtórnych) i 4 to opracowania wtórne [58], [59], [60], [61], [63], [87], [64], [65], [66], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [93], [126].

W przeglądzie pominięto doniesienia wtórne dotyczące streszczeń oceny technologii medycznych stosowanych w leczeniu mukowiscydozy (głównie Kalydeco i Orkambi) dokonanych przez zagraniczne agencje, gdyż uwzględniały one albo wyniki uwzględnionych badań.

Na uwagę zasługuje, że z przeglądu wykluczono badanie Johnson 2000 [80], które zgodnie z wnioskami autorów stanowi dowód na możliwość predykcji wagi użyteczności ocenianej EQ-5D wśród pacjentów z mukowiscydozą na podstawie ciągłej zmiany wartości FEV1% ($p=0,005$). Jednakże dokładność raportowanych współczynników regresji (lub prawdopodobny błąd) uniemożliwiła wykorzystanie tego badania w opracowaniu (prezentowane w badaniu wartości beta dla zmiany FEV1% o 1%: średnia = 0,000; 95% CI 0,001 do 0,005; SD=0,001) [80].

Odrzucono również badania dotyczące warunków polskich (m.in. [82]), ze względu na brak możliwości konwersji wyników zagregowanych kwestionariusza CFQoL (*Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire*) na zależne od stanu zdrowia wagi użyteczności. Z analogicznego powodu odrzucono również ostatnio opublikowane badanie Bodnar i wsp. dotyczące pacjentów z Węgier [83].

Do przeglądu nie włączono również badania Péntek i wsp. [50] – do momentu zakończenia niniejszego opracowania nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu publikacji (publikacja w języku węgierskim).

Do przeglądu włączono jedno badanie przeprowadzone wśród polskich pacjentów z mukowiscydozą i ostrą formą zaostrzenia płucnego (SF-36; $n=30$) [77], w celu walidacji wag użyteczności uwzględnionych w opracowaniu.

Wśród wszystkich włączonych źródeł pierwotnych 7 z nich to oceny jakości życia dokonane w ramach randomizowanych badań klinicznych i 5 badania obserwacyjne w ramach, których oceniano głównie jakość życia pacjentów. Wśród wtórnych opracowań włączonych do przeglądu 4 stanowiły analizę ekonomiczną dla schematów leczenia pacjentów z mukowiscydozą z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia oraz jedna to analiza ekonomiczna dotycząca badań przesiewowych noworodków w celu wykrycia mukowiscydozy.

Najpopularniejszą metodą oceny jakości życia wśród wszystkich zidentyfikowanych źródeł jest EuroQuol (EQ-5D) oraz Health Utility Index Mark 2 lub 3 (HUI2/3). Przegląd systematyczny wskazał także, na

wykorzystanie instrumenty Quality of Well-Being (QWB) do oceny jakości życia. Jedna publikacja wykorzystwała wyniki konwersji z kwestionariusza Short-form 36 (SF-36) do EQ-5D [58].

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

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.

Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
	Badania pierwotne		
DeWitt 2012 [87]	<p>Typ: Podwójnie zaslepione badanie z randomizacją dla defunol przeprowadzone w 61 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w 1 w Kanadzie pomiędzy lipcem 2006, a październikiem 2007, zbierające informacje na temat jakości życia uczestników</p> <p>Kryteria włączenia do badania: pacjenci w wieku > 5 lat z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy z FEV1% > 75%.</p> <p>Kryteria wyłączenia: dysfunkcja lub transplantacja nerek lub wątroby; miana leków do 28 dni przed oceną; zakażenie <i>Burkholderia cepacia</i>; użycie hipertonicznego roztworu soli do 2 tygodni przed oceną; użycie kortykosteroidów powyżej 10 mg na dzień lub 20 mg co drugi dzień.</p> <p>Populacja: 352 pacjentów o średnim wieku 14,6 lat z czego 51,4% stanowiły kobiety. Średnia wartość wskaźnika BMI wyniosła 19,5.</p> <p>Metodologia: <i>Health Utilities Index Mark 2/3</i> (HUI2/3) wypełniane przez pacjentów w momencie randomizacji oraz co 12 tygodnia trwania badania przez pacjentów w wieku powyżej 14 lat lub opiekunów pacjentów w wieku poniżej 14 lat.</p>	<p>Średnia waga użyteczności w momencie włączenia do badania (FEV1% > 75%): 0,9 (SD: 0,14); mediana: 0,95 (rozstęp kwartylny: 0,88 do 1,00)</p> <p>W ciągu okresu trwania badania (48 tygodni) użyteczności nie zmieniły się istotnie, średnia zmiana użyteczności wyniosła 0,01 (95% CI: -0,013 – 0,031).</p> <p>Nie przeprowadzono oceny czynników predykcyjnych wagi użyteczności</p>	<p>Wartość FEV1% została uwzględniona w badaniu, ale nie został zaprezentowany jej wpływ na jakość życia.</p>
Uchmanowicz 2014 [77]	<p>Typ: ocena jakości życia wśród pacjentów z Polaki hospitalizowanych z ostrym epizodem zaostrzeń choroby</p> <p>Kryteria włączenia do badania: obecność w placówce medycznej badaczy; ostra forma zaostrzenia płucnego; wiek 16 – 42 lata</p> <p>Populacja: 30 pacjentów (63,3% płci żeńskiej); średni wiek 25 lat</p>	<p>Zaobserwowano wpływ wieku na poszczególne domeny SF-36 i istotnie niższe wartości domen oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą i wśród zdrowych osobników.</p> <p>Średnia waga użyteczności (indeks EQ-5D; normy amerykańskie) określona z wykorzystaniem algorytmu [84]: 0,61 (95% CI: 0,54 – 0,68)</p> <p>Średnia waga użyteczności (indeks EQ-5D; normy amerykańskie) określona z wykorzystaniem algorytmu [85]: 0,59</p>	<p>Dotyczy pacjentów z Polaki w trakcie lub po zakończeniu trwania zaostrzenia objawów płucnych choroby; uwzględniono mapowanie na podstawie zagregowanych danych; brak oceny wpływu FEV1% na wagi użyteczności</p>

Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
<p>Bradley J 2010; Bradley J 2013 [93]</p>	<p>Metodologia: kwestionariusz SF-36; jednorazowy pomiar (brak danych o momencie badania)</p> <p>Typ: prospektywne badanie przeprowadzone w warunkach brytyjskich i zaplanowane pod kątem oceny wyników spirometrycznych, CFQ-R i EQ-5D wśród pacjentów z mukowiscydą rekrutowanych w trakcie wziewnej antybiotykoterapii lub standardowej antybiotykoterapii przeciw <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Populacja: pacjenci z Wielkiej Brytanii, w wieku ≥ 16 lat, z zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; przyjmowanie wziewnych antybiotyków lub antybiotyków w postaci tabletek;</p> <p>Metodologia: EQ-5D</p>	<p>Zmiana wagi użyteczności w trakcie zaostżeń (<i>disutility</i>) [59], [60] – epizody wymagające i niewymagające hospitalizacji łącznie: -0,17 (duże zaostżenia) -0,02 (małe zaostżenia)</p> <p>Zależne od FEV1% wagi użyteczności [59], [60]: FEV1 > 70%: 0,86; FEV1 40 – 69%: 0,81; FEV1 < 40%: 0,64</p> <p>Wagi w okresie trwania zaostżeń [75]: Ciężkie zaostżenie wymagające hospitalizacji: 0,61 (95% CI: 0,45 – 0,76) Umiarkowane zaostżenie nie wymagające hospitalizacji: 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,91) Brak zaostżenia: 0,84 (95% CI: 0,78 – 0,89)</p> <p>Wagi w okresie trwania zaostżeń, n = 94 [93]: Brak zaostżenia: 0,85 (0,80–0,89), łagodne zaostżenie: 0,79 (0,67–0,91) poważne zaostżenie: 0,60 (0,44–0,76)</p>	<p>Dane z niedostępnej prezentacji konferencyjnej (plakat Bradley J 2010) i materiałów aplikacji refundacyjnej Novartis, raportowane w opracowaniu wtórnym [59], [60], [75]</p>
<p>Selvadurai 2002 [64]</p>	<p>Typ: Badanie z randomizacją do jednej z trzech grup: trening aerobowy (A), trening wytrzymałościowy (W) i grupa kontrolna (K). W każdej grupie pacjenci otrzymywali standardową opiekę.</p> <p>Kryteria włączenia: ostra infekcja płucna.</p> <p>Kryteria wyłączenia: nadciśnienie płucne; codzienna tlenoterapia.</p> <p>Populacja: 66 pacjentów w wieku 8 – 16 lat z potwierdzoną mukowiscydą. Średni wiek pacjenta wyniósł 13,2, 13,2 oraz 13,2 lata odpowiednio w grupach A, W, K. Stosunek mężczyzn do kobiet wyniósł odpowiednio 9/13, 10/12 oraz 9/13. Średnia wartość FEV1% wyniosła odpowiednio 56,8%, 58,0% oraz 57,4%.</p>	<p>Średnia waga użyteczności w grupach przy przyjęciu do szpitala (średnia FEV1% z zakresu 56,8 – 58,0%): A: 0,62 (SD: 0,28) W: 0,60 (SD: 0,26) K: 0,62 (SD: 0,29)</p> <p>Po jednym miesiącu zmiana wagi użyteczności wyniosła średnio: 0,09 (p<0,01) w grupie A, 0,02 (p>0,05) w grupie W, -0,01 (p>0,05) w grupie K, przy istotnej zmianie FEV1% we wszystkich grupach.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny czynników predykcyjnych wagi użyteczności</p>	<p>Nie przeprowadzono oceny czynników predykcyjnych wagi użyteczności po zaostżeniach</p>

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
Suri R 2001 [65]	<p>Metodologia: ocena wag użyteczności została przeprowadzona przy wykorzystaniu kwestionariusza QWB. Ocena nastąpiła w momencie przyjęcia do szpitala oraz jeden miesiąc po wypisie.</p> <p>Typ: Badanie z randomizacją dla częstotliwości stosowania hipertonicznego roztworu soli</p> <p>Kryteria włączenia: wiek pomiędzy 5 a 18 lat; możliwość noszenia spirometru; FEV1 < 70% lub terapia rekombinowaną ludzką deoksyrybonukleazą.</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak możliwości przyjmowania ocenianej substancji (hipertonicznego roztworu soli); nadwrażliwość na deoksyrybonukleazę lub hipertoniczny roztwór soli; występowanie zakażenia <i>Burkholderia cepacia</i>; ciąża; karmienie piersią.</p> <p>Populacja: pacjenci z mukowiscydozą w wieku średnio 12,6 lat z czego 60% stanowią kobiety. Średnia wartość FEV1% wyniosła 48% (SD: 15%; zakres: 15% - 77%).</p> <p>Metodologia: ocena użyteczności została przeprowadzona przy wykorzystaniu kwestionariusza QWB wypełnianego przez pacjentów w asyście ich opiekunów.</p>	<p>Średnia wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów (FEV1% 15 – 77; średnia 48%) wyniosła 0,61 (SD: 0,12; zakres: 0,35 - 0,84)</p>	<p>Brak oceny stanów i czynników predykcyjnych uwzględnionych w opracowaniu</p>
Yi MS 2003 [66]	<p>Typ: Badanie obserwacyjne zaplanowane pod kątem oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z mukowiscydozą w wieku 12 – 18 lat</p> <p>Kryteria wyłączenia: przebyty przeszczep płuc.</p> <p>Populacja: 65 pacjentów w wieku średnio 15,1 lat, z których 53,8% stanowią mężczyźni. Średnie FEV1% wyniosła 72,8% (SD: 27%).</p>	<p>Średnie wagi użyteczności określone dla populacji badania: VAS: 0,76 (SD: 0,20; zakres: 0,20 - 0,99) TTO: 0,96 (SD: 0,07; zakres: 0,65-1,0) SG: 0,92 (SD: 0,15; zakres: 0,40-1,0) HUI2: 0,83 (SD: 0,16; zakres: 0,38-1,0)</p> <p>Zależne od FEV1% wagi użyteczności (SD): FEV1% >79%: VAS: 0,85 (0,14); TTO: 0,96 (0,08); SG: 0,92 (0,16); HUI2: 0,82 (0,15) FEV1% 60% – 79%: VAS: 0,79 (0,12); TTO: 0,97 (0,06); SG: 0,96 (0,08); HUI2: 0,85 (0,15) FEV1% 40% – 59%:</p>	<p>Tylko populacja pacjentów w wieku 12 – 18 lat; brak możliwości modelowania danych pacjentów do stanów uwzględnionych w tym badaniu (dostępne tylko zagregowane dane)</p>

Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
	<p>Metodologia: Użyteczności zostały określone z wykorzystaniem następujących instrumentów: CHQ, VAS, TTO, SG, HUI2 wypełnianego przez pacjentów.</p>	<p>VAS: 0,71 (0,12); TTO: 0,98 (0,03); SG: 0,96 (0,04); HUI2: 0,83 (0,19) FEV1% <40%: VAS: 0,47 (0,22); TTO: 0,91 (0,09); SG: 0,80 (0,21); HUI2: 0,80 (0,16)</p> <p>Zależne od odczuwalnego stanu ogólnego wagi użyteczności (SD): Bardzo dobre: VAS: 0,88 (0,09); TTO: 0,97 (0,07); SG: 0,96 (0,09); HUI2: 0,88 (0,11) Dobre: VAS: 0,73 (0,11); TTO: 0,96 (0,06); SG: 0,91 (0,16); HUI2: 0,78 (0,18) Złe: VAS: 0,42 (0,12); TTO: 0,91 (0,08); SG: 0,80 (0,20); HUI2: 0,74 (0,18)</p>	
Anyanwu AC 2001 [72]	<p>Typ: badanie obserwacyjne mające na celu ocenę jakości życia po przeszczepie płuc.</p> <p>Kryteria włączenia: przeszczep płuc.</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Populacja: 255 pacjentów po przeszczepie płuc, z czego 106 miało przeszczepione jedno płuco, 79 oba płuca oraz 70 serce i płuca; brak danych na temat liczby włączonych pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p>Wagi użyteczności po przeszczepie obu płuc w zależności od czasu jaki upłynął od zabiegu:</p> <p>0 – 6 miesięcy: 0,75 (SD: 0,17) 7 – 18 miesięcy: 0,83 (SD: 0,17) 19 – 36 miesięcy: 0,81 (SD: 0,19) >36 miesięcy: 0,82 (SD: 0,19)</p> <p>Średnia ważona: 0,81 (SE 0,040) [58]</p> <p>Zaobserwowano istotną poprawę jakości życia po przeprowadzonym przeszczepie płuc.</p>	<p>Wyniki badania wykorzystane w opracowaniach wtórny do oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą po przeszczepie płuc [58], [59], [60], [75]</p>
STRIVE [58], [63]	<p>Typ: badanie z randomizacją do grup leczonych iwakaftorem albo placebo (STRIVE).</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku \geq 12 lat z potwierdzoną diagnozą mukowiscydozy z mutacją G551D.</p> <p>Populacja: 161 pacjentów z mukowiscydozą dostarczyli 1 214 obserwacji przy czym 157 z nich dotyczy braku dysfunkcji płuc, 419 ze słabą dysfunkcją płuc, 572 z umiarkowaną dysfunkcją płuc oraz 66 z poważną dysfunkcją płuc.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wypełnianego</p>	<p>Wagi użyteczności w zależności od stopnia dysfunkcji (pierwotne wyniki badania STRIVE): brak (FEV1 >= 90%): 0,97; słaba (FEV1: 70 - 90%): 0,95; umiarkowana (FEV1: 40 - 70%): 0,93; poważna (FEV1 <40%): 0,91 [58]</p> <p>Wyniki nowszej analizy danych ze STRIVE, raportowane w [63]: US EQ-5D = 0,7523 + 0,4181*(FEV1%) - 0,2154*(FEV1%)^2 UK EQ-5D = 0,6696 + 0,5796*(FEV1%) - 0,3045*(FEV1%)^2</p>	<p>Tylko pacjenci z mutacją G551D; brak oceny wpływu zaostżenia</p>

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
STRIVE [78], [79]	<p>przez pacjentów podczas włączenia do badania, po 15 dniach oraz co 8 tygodni.</p> <p>Typ: badanie z randomizacją do grup leczonych iwakafotrem albo placebo (STRIVE).</p> <p>Populacja: 161 pacjentów z mutacją G551D w wieku >11 lat (146 zaostrzeń u 72 pacjentów); 1214 pomiarów jakości życia</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wypełnianego przez pacjentów podczas włączenia do badania, po 15 dniach oraz co 8 tygodni. Przeprowadzono analizę uwzględniającą wystąpienie zaostrzeń jako zmienną objaśniającą wysokość wagi użyteczności</p>	<p>Wykazano wpływ wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych i stopnia zaawansowania choroby na wagę użyteczności.</p> <p>Określono ciągły model korelujący ww. aspekty z wagą użyteczności:</p> <p>EQ5D (Europejski*) = 0.6932 (0.06505) + 0.4946 (0.1861)*FEV1%p - 0.2480 (0.1302)*FEV1%op² - 0.02632 (0.01245)*zaostrzenie.</p> <p>*dane z załącznika do badania [78]</p>	Tylko pacjenci z mutacją G551D
TRAFFIC i TRANSPORT [61], [94]	<p>Typ: badania TRAFFIC i TRANSPORT, z randomizacją do grup leczonych iwakafotrem/lumakafotrem albo placebo.</p> <p>Populacja: 1108 pacjentów z mutacją homozygotyczną F508del w wieku > 11 lat; 6580 pomiarów EQ5D, w tym 576 zaostrzeń u 393 pacjentów</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wypełnianego przez pacjentów podczas badania</p>	<p>Wykazano wpływ wystąpienia zaostrzeń objawów płucnych i stopnia zaawansowania choroby na wagę użyteczności.</p> <p>Wagi użyteczności w zależności od stopnia dysfunkcji: brak (FEV1 >= 90%): 0,951; słaba (FEV1: 70 - 90%): 0,933; umiarkowana (FEV1: 40 - 70%): 0,906; poważna (FEV1 < 40%): 0,878</p> <p>Redukcja wagi użyteczności w okresie tygodnia poprzedzającego zaostrzenie i tydzień po zaostrzeniu do poziomu około 0,85.</p> <p>Algorytm: 0,773 (0,033) + 0,326 (0,104)* FEV1%p - 0,149 (0,082)* FEV1%op²</p> <p>Średni wpływ zaostrzenia: - 0,043 (0,005; okres zaostrzenia 21,7 dni)</p>	Tylko pacjenci z mutacją homozygotyczną F508del
Gorinova Y 2012 [73]	<p>Typ: badanie pilotażowe zaplanowane pod kątem oceny jakości życia wśród pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Populacja: 45 pacjentów w wieku 6 – 17 lat z mukowiscydozą.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza HUI3 i HUI2 w wersji rosyjskiej, przy czym pacjenci w wieku powyżej 12 lat odpowiadało samemu, natomiast dane pacjentów w wieku poniżej 12 lat uzyskano od rodziców.</p>	<p>HUI3: Widzenie - 1, Słyszanie - 1; Mówienie - 0.96; Zdolności kognitywne - 0.93, Chodzenie - 0.98, Zręczność - 0.98, Emocje - 0.96; Ból - 0.94.</p> <p>HUI2: Uczucie - 0.93; Ruchliwość - 0.99; Zdolności kognitywne - 0.93; Samodzielność - 0.94; Emocje - 0.92; Ból - 0.95</p> <p>Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy pacjentami z ciężką (FEV1% < 40%) i umiarkowaną postacią choroby.</p>	Brak zależności od FEV1% wagi użyteczności

Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
Simonova O 2013 [74]	<p>Typ: Badanie kwestionariuszowe.</p> <p>Populacja: 70 pacjentów w wieku 5 – 16 lat z mukowiscydozą.</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza HUI3 i HUI2 w wersji rosyjskiej, przy czym pacjenci w wieku powyżej 12 lat odpowiadało samemu, natomiast dane pacjentów w wieku poniżej 12 lat uzyskano od rodziców.</p>	<p>HUI2: Pacjent 5 lat: 0,85 Pacjent 6 lat: 0,8 Pacjent 12 lat: 0,85 Pacjent 15 lat: 0,95 Pacjent 16 lat: 0,85.</p> <p>HUI3: Pacjent 6 lat: 0,75 Pacjent 12 lat: 0,75 Pacjent 16 lat: 0,77</p> <p>Zaobserwowano istotny wzrost wag użyteczności wraz z wiekiem respondentów</p>	Brak dokładnej zależności od FEV1%p
Acaster 2015 [126]	<p>Badanie obserwacyjne, przekrojowe 401 pacjentów z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii w celu określenia algorytmu mapowania EQ-5D i kwestionariusza specyficznego dla mukowiscydozy.</p>	<p>Łagodna (FEV1% \geq 70%): 0,74 \pm 0,27 (SD); Umiarkowana: 0,70 \pm 0,26 (SD); Poważna (FEV1% < 40%): 0,54 \pm 0,29 (SD)</p>	Dane z brakiem adjustacji względem czynników zakłócających
Opracowania wtórne			
[75]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla mannitolu analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja (dotyczy tylko wyników badania klinicznego dla mannitolu o akronimie DPM-CF-302): pacjenci z mukowiscydozą w wieku \geq 6 lat; 40% dorosłych; FEV1% 40 – 90%; bez przeszczepu</p> <p>Metodologia: Wartości użyteczności zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (Bradley J 2010) oraz HUI2 (wyniki randomizowanego badania dla mannitolu).</p>	<p>Wagi użyteczności na podstawie plakatu Bradley J 2010 (wpływ zastrzeń), wyników badania Anyanwu AC 2001 przy ocenie jakości życia po przeszczepie płuc (0,80; SD: 0,0203) oraz wyników badania klinicznego dla mannitolu (przedstawione poniżej).</p> <p><u>Wykorzystane w analizie ekonomicznej wagi użyteczności pochodzące z badania dla mannitolu o akronimie DPM-CF-302:</u></p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów leczonych Bronchitol przy polepszeniu symptomów oddechowych: 0,019 (SD: 0,116)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów w grupie kontrolnej przy polepszeniu symptomów oddechowych: 0,009 (SD: 0,071)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów leczonych Bronchitol bez polepszenia symptomów oddechowych: -0,022 (SD: 0,105)</p> <p>Zmiana użyteczności wśród pacjentów w grupie kontrolnej bez polepszenia symptomów oddechowych: -0,046 (SD: 0,166)</p> <p><u>Surowe wyniki z badania klinicznego:</u> Grupa kontrolna: Na włączeniu: 0,903 (SD: 0,094) Po 12 tygodniach: 0,897 (SD: 0,090) Po 26 tygodniach: 0,887 (SD: 0,121)</p>	Brak oceny zależności wagi użyteczności od FEV1%p

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
Simpson N 2005 [76]	<p>Typ: Analiza ekonomiczna dla testu przesiewowego noworodków na występowanie mukowiscydozy.</p> <p>Metodologia: Użyteczności dla bezobjawowych postaci choroby w przypadku wcześniejszej diagnozy zostały określone na podstawie badania w populacji generalnej, natomiast w przypadku późniejszej diagnozy zostały określone arbitralnie. Wartości użyteczności zostały obliczone na podstawie publikacji Orenstein DM 1989 oraz Watson EK 1992 (kwestionariusze QWB)</p>	<p>Bronchitol:</p> <p>Na włączeniu: 0,896 (SD: 0,107) Po 12 tygodniach: 0,906 (SD: 0,110) Po 26 tygodniach: 0,881 (SD: 0,133)</p> <p>Razem:</p> <p>Na włączeniu: 0,899 (SD: 0,102) Po 12 tygodniach: 0,902 (SD: 0,102) Po 26 tygodniach: 0,895 (SD: 0,103)</p> <p><u>Wyniki Bradley J 2010 uwzględnione w opracowaniu:</u></p> <p>Ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji: 0,61 (95% CI: 0,45 – 0,76) Umiarkowane zaostrzenie nie wymagające hospitalizacji: 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,91) Brak zaostrzenia: 0,84 (95% CI: 0,78 – 0,89)</p>	<p>Brak informacji na temat systematyczności przeglądu baz danych przeprowadzonego w celu określenia wag użyteczności</p>
[58]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla iwakaftoru analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja: pacjenci z mukowiscydozą</p> <p>Metodologia: przegląd systematyczny z datą ostatniej aktualizacji na maj 2012 roku; brak syntezy ilościowej; zastosowano konwersję wyników opublikowanego badania uwzględniającego SF-36</p>	<p>Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu dotyczące mukowiscydozy określono na podstawie własnych założeń i nieopublikowanych wyników badań Orenstein DM 1989 i Watson EK 1992.</p> <p>Wykorzystane wagi użyteczności:</p> <p>Bez objawów – późna diagnoza: 0,95 (w analizie wrażliwości, AW: 0,90) Bez objawów –wczesna diagnoza: 0,95 (w AW: 0,90) Z objawami (FEV1% = 60%, zakres 40%–80%): 0,75 (w AW: 0,65 – 0,90) Z ciężkimi, nieodwracalnymi objawami (FEV1% <30%): 0,68 (w AW: 0,58 – 0,78)</p> <p>Przedstawiono wstępne wyniki badania STRIVE w zakresie oceny jakości życia, wyniki badania Yi MS 2003 [66] oraz wyniki konwersji zagregowanych danych badania [86].</p> <p><u>Konwersja zagregowanych wyników SF-36 (wyniki badania [86]) do wagi użyteczności (nie podano metod):</u></p> <p>FEV1 > 70%: 0,803 FEV1: 40% - 69%: 0,749 FEV1 < 40%: 0,688</p>	<p>Badanie Gee i wsp. [86] dotyczyło 223 pacjentów w wieku ≥14 lat co potwierdza wiarygodność wyników SF-36; niemniej jednak procedura konwersji wyników zagregowanych do wag użyteczności, której wyniki przedstawiono w [58] stanowi istotne ograniczenie przedstawionego źródła (mapowanie indywidualnych danych pacjentów wiązało się z większą wianogodnością);</p>

Referencja	Metody	Wyniki badania pierwotnego / dane z opracowania wtórnego	Uwagi
[59], [60]	<p>Typ: Przeprowadzona w ramach HTA dla kolistymetatu sodu analiza ekonomiczna z przeglądem systematycznym danych dotyczących jakości życia</p> <p>Populacja: Pacjenci z mukowiscydozą i przewlekłą infekcją płuc.</p> <p>Metodologia: Użyteczności na podstawie nieopublikowanych danych.</p>	<p>Wykorzystano wagi użyteczności na podstawie plakatu Bradley J 2010 i wyniki badania Anyanwu AC 2001 przy ocenie jakości życia po przeszczepie płuc (0,83)</p>	<p>brak możliwości modelowania danych pacjentów do stanów uwzględnionych w [58] (dostępne tylko zagregowane dane)</p> <p>-</p>

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Informacje na temat wybranych źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.5.7. niniejszego opracowania.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

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

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

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

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

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



tłumaczenia wyrażen MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost\$ or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost\$ OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$.ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13-15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18-20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))	Łącznie	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economics:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomics:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ("historical article:it) NOT (animal'/de NOT ("animal'/de AND 'human'))

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

Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 01.10.2019).

Nr	Wynik zapytania – liczba rekordów	
	CRD	PubMed
Typ zapytania		
Zapytanie (data przeszukania)		
Interwencja		
<i>levofloxacin OR levofloxacinum OR quinsair OR aeroquin</i>	69	7506
Populacja		
<i>Embase.com</i>	371	52 072
		87 803

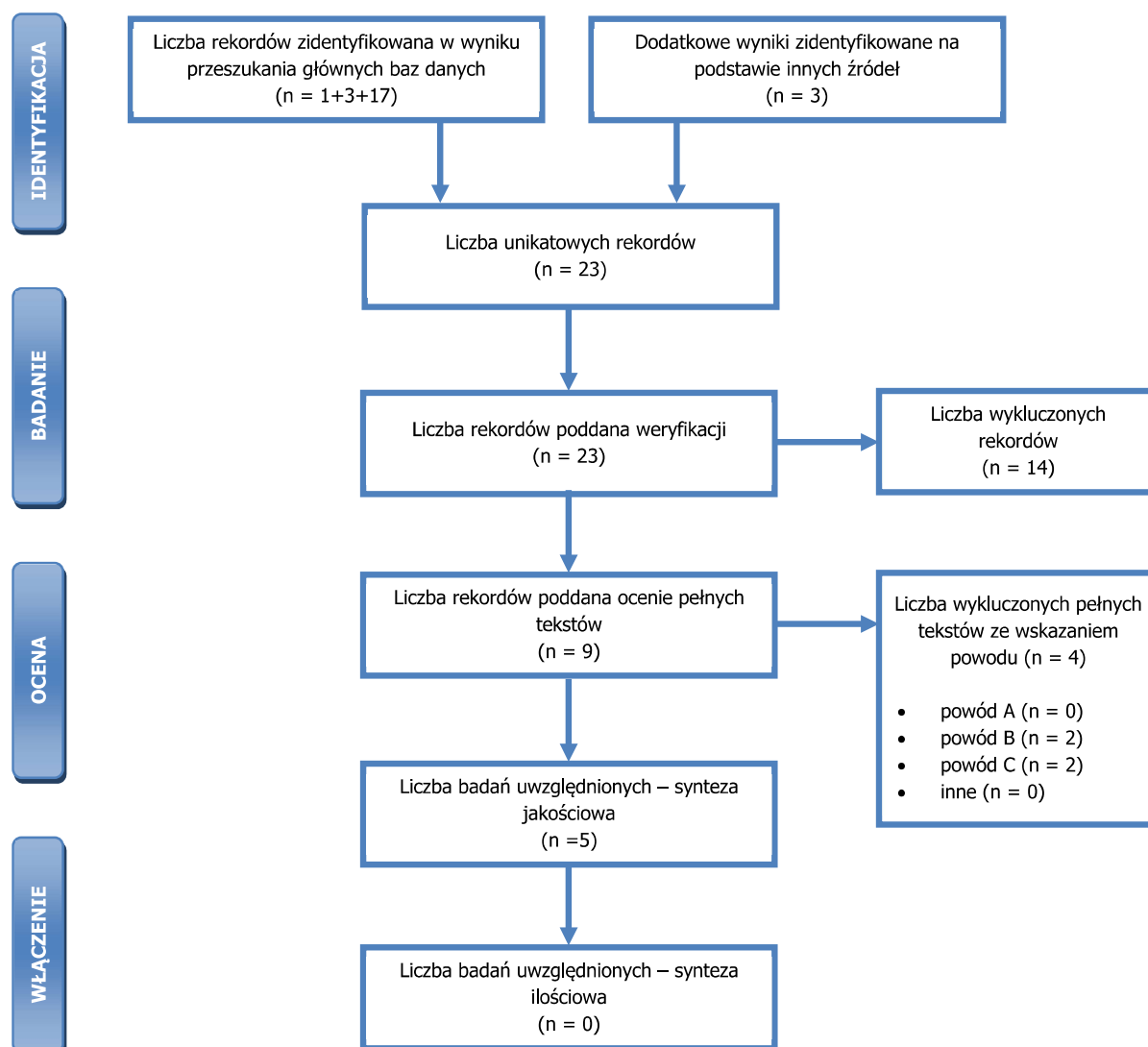
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	PubMed	Embase.com
#3	<p>CRD: cystic fibrosis OR mucoviscidosis OR pancreatic fibrosis PubMed: "cystic fibrosis" OR mucoviscidosis OR "pancreatic fibrosis" OR "fibrocystic disease of pancreas" EMBASE: 'cystic fibrosis' OR mucoviscidosis OR 'pancreatic fibrosis' OR 'fibrocystic disease of pancreas'</p> <p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR (expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaceutical*[tiab]))) OR "Economics, OR Pharmacological"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation';de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditures:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD) wykorzystuje filtr NHS EED)	800 319	1 114 462
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/ilm NOT [medline]/ilm</p>	1	3	17

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła kliniczna, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	PubMed Embase.com
	Suma rekordów		21
	Liczba unikatowych rekordów:		20
	Dodatkowe źródła informacji*:		3
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukiwania dodatkowych baz danych i portali:		23
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		23
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		9
	sumarycznie:		0
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		2
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		2
	• inne:		0
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		5 [121]-[125]

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



Rysunek 17. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu systematyczne opublikowanych analiz dla wnioskowanej technologii zidentyfikowano 5 badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii: dwa plakaty prezentowane na konferencji ISPOR [121], [122] i 3 streszczenia oceny analiz ekonomicznych przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [123]-[125].

Wszystkie badania opisywały ten sam model globalny porównujący stosowanie wnioskowanej technologii z aztreonamem. Różnice pomiędzy modelami dotyczyły warunków dla których je przeprowadzono oraz podstawowych założeń w zakresie różnic w skuteczności klinicznej między

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



wnioskowaną technologią a aztreonamem. W doniesieniach konferencyjnych [121], [122] i analizach przedkładanych w Walii [124] i w Kanadzie [125] uwzględniono wyższą skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii od aztreonamu opierając się na zestawieniu wyników klinicznych dwóch badań; w analizach przedkładanych agencji HTA ze Szkocji [124] założono taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i aztreonamu, co również sugerowały agencje HTA z Walii [124] i z Kanady [125].

Model opierał się na indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania MPEX-209 (vs tobramycyna) [96].

12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 2 ekspertów klinicznych (jeden ekspert udzielił odpowiedzi za pośrednictwem przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów).

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.

Ekspert	Informacje na temat eksperta
1.	[Redacted]
2.	[Redacted]

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Ankiety wykorzystaną w analizie przedstawiono poniżej. Wszystkie odpowiedzi ekspertów zamieszczono w arkuszu „Ankiety” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 26. Ankieta wykorzystana w opracowaniu

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Pani/Pana wiedzę dotyczącą epidemiologii i praktyki klinicznej leczenia pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*.

W ramach większości pytań kwestionariusza wyróżniono grupę chorych kwalifikujących się do leczenia **lewofloksacyną wziewną**, tj.:

- pacjentów dorosłych z mukowiscydozą (CF) i przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*;
- pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu **kolistyny wziewnej**;
- pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu **tobramycyny wziewnej**;

Stwierdzenia „*analizowane wskazanie*” i „*analizowana populacja*” odnoszą się do wyłączenia lewofloksacyny wziewnej zgodnie z w/w informacjami.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy jednostki reprezentowanej przez respondenta:

Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu.











































































































































































































































































































































Część I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego



























































































































































































































































































































































































Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1.	<p>W latach 2016-2018 tobramycynę wziewną stosowało w Polsce w ramach programu lekowego B.27, od 112 do 131 chorych rocznie.</p> <p>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące oceny liczebności analizowanej populacji</p>	
	<p>a. Jaki odsetek pacjentów stosujących tobramycynę w programie B.27, stanowią pacjenci dorośli? <i>Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów leczonych w programie B.27.</i></p>	
	<p>b. Czy dorośli chorzy z przewlekłym zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i po niepowodzeniu leczenia kolistyną wziewną (np. oporność, nietolerancja) stosują tobramycynę wziewną poza programem lekowym? Jeżeli tak, to:</p>	

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



	<p>b1. Jaki odsetek dorosłych chorych po <u>niepowodzeniu leczenia kolistyną wziewną</u> (np. oporność, nietolerancja) stosuje tobramycynę wziewną w programie lekowym (pozostali – poza programem)?</p> <p>b2. Jak finansowane są leki stosowane poza programem lekowym?</p>
	<p>c. Średnio przez jaki okres (w miesiącach) stosowana jest tobramycyna wziewna w praktyce klinicznej?</p>
	<p>a. U jakiego odsetka pacjentów stosujących tobramycynę wziewną po niepowodzeniu leczenia kolistyną wziewną rocznie występuje nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej?</p>
	<p>b. U jakiego odsetka pacjentów z „analizowanej populacji” stosowany jest aztreonam?</p>
	<p>c. U jakiego odsetka pacjentów z „analizowanej populacji” spodziewane jest stosowanie lewofloksacyny wziewnej, w przypadku objęcia refundacją tego leku (w „analizowanym wskazaniu”)?</p>
	<p>d. Średnio przez jaki okres (w miesiącach) stosowana będzie lewofloksacyna wziewna w praktyce klinicznej?</p>
2.	<p>Proszę o podanie podstawowych charakterystyk pacjentek z analizowanej populacji:</p>
	<p>a. średni wiek w momencie potencjalnej kwalifikacji do stosowania lewofloksacyny wziewnej</p>
	<p>b. odsetek kobiet:</p>
3.	<p>Czy w Pani/Pana opinii skuteczne leczenie przewlekłych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych chorych na mukowiscydozę może przekładać się na:</p>
	<p>a. Mniejszą liczbę zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego?</p>
	<p>b. Dłuższe życie pacjenta?</p>

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

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 30. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	listopad 2019, z aktualizacją w sierpniu 2020
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lutego 2020)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: wrzesień/październik 2019
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 17- Tabela 18.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 17- Tabela 18.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 17- Tabela 18.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 17- Tabela 18.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 17- Tabela 18.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 17- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 17- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	[REDAKTED]			
pkt 1	[REDAKTED]	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	[REDAKTED]	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	• uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	• brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których	TAK	Rozdział 4.2.	-

	ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	[REDAKCE]	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	[REDAKCE]	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rozdz. 12.1.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie 	TAK	Rysunek 17.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



	selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 16	-
§ 5. ust. 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.2	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z 	TAK	Rozdział 9.	

	zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną.



4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdział 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.