



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

ANALIZA RACJONALIZACYJNA



Wersja 1.1

Kraków, sierpień 2020

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
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Autorzy analizy ekonomicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	7
2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	7
2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	9
2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	16
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	17
3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE	17
3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	19
3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ	19
4. DYSKUSJA	20
5. WNIOSKI KOŃCOWE	20
6. BIBLIOGRAFIA	22
7. SPIS TABEL	28

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. Analiza racjonalizacyjna.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Minister Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> , Porozumienie podziału ryzyka

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [146], uwzględniającego finansowanie 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 trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3]. Horyzont czasowy analizy ustalono na okres dwóch pierwszych lat finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (perspektywa tożsama z perspektywą wspólną [146]).

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych, polegające na:

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i odpowiedników generycznych do Wykazu leków refundowanych w pierwszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia opublikowanym w okresie wyprzedzającym o co najmniej 3 miesiące moment zakończenia ochrony leków oryginalnych (uwzględniono potencjalne opóźnienie wynikające z procesów administracyjnych) [69].

WYNIKI I WNIOSKI

Określono, że realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDACTED]

[REDACTED] w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych [146]. Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [146] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2019 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 133 mln PLN w 2018 roku i około 436 mln PLN w 2019 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii, w tym wnioskowanej technologii.

1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu 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 [146].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [146].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją ceny produktu leczniczego Quinsair® [146].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3].

2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych). Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [146].

2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Horyzont czasowy analizy obejmuje taki sam okres jak ustalony w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego – dwa pierwsze lata refundacji wnioskowanej technologii (lata 2021 – 2022) [146].

2.3. Wysokość dodatkowych nakładów finansowych określona w ramach analizy wpływu na budżet

2.4. Propozycja 1 uwolnienia środków finansowych

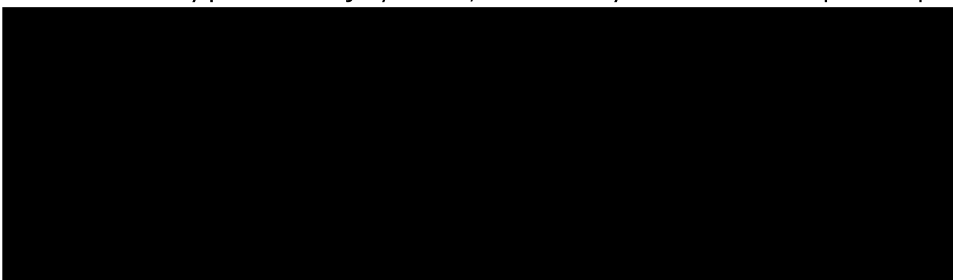


W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniono wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu decyzji refundacyjnej do zakończenia 2-letniego okresu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET


W ramach analizy wpływu na budżet [146] wykazano, że refundacja ceny produktu leczniczego Quinsair® wymagać dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

W ramach analizy podstawowej wykazano, że wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego wyniesie:



Wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego określony w ramach analizy wrażliwości nie przekraczał:



W ramach niniejszego opracowania, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu, uwzględniono maksymalne wyniki obserwowane w analizie wrażliwości (maksymalny wariant liczebności populacji docelowej, 

2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH



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. Analiza racjonalizacyjna.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4. Propozycja 1 uwolnienia środków finansowych

2.5. Propozycja 2 uwolnienia środków finansowych



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

2.5.1. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BIOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I ZASTOSOWANIE ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.2. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BIOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I BRAK ZASTOSOWANIA ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW (WIĘCEJ PREZENTACJI LEKU

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. Analiza racjonalizacyjna.



ORYGINALNEGO W GRUPIE – ≥ 2 ODPOWIEDNIKÓW W GRUPIE) LUB OSOBNA GRUPA LIMITOWA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

2.5.3. KALKULACJE PRZEPROWADZONE W RAMACH PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ

[Redacted content]

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. Analiza racjonalizacyjna.



Uwzględnione w obliczeniach parametry oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

2.5. Propozycja 2 uwolnienia środków finansowych

Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.

Nazwa i EAN leku oryginalnego	Wartość świadczeń w 2019 r. [145]	Wartość świadczeń w 2018 r. [49]	Wartość świadczeń w 2017 r. [42]	Wartość świadczeń w 2016 r. [43]	Uwzględniona wartość świadczeń*	Data wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej**	Data wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego redukcję kosztu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* uwzględniono dane z 2016 roku uwzględniające 5% marżę hurtową; ** na podstawie [69].

Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.

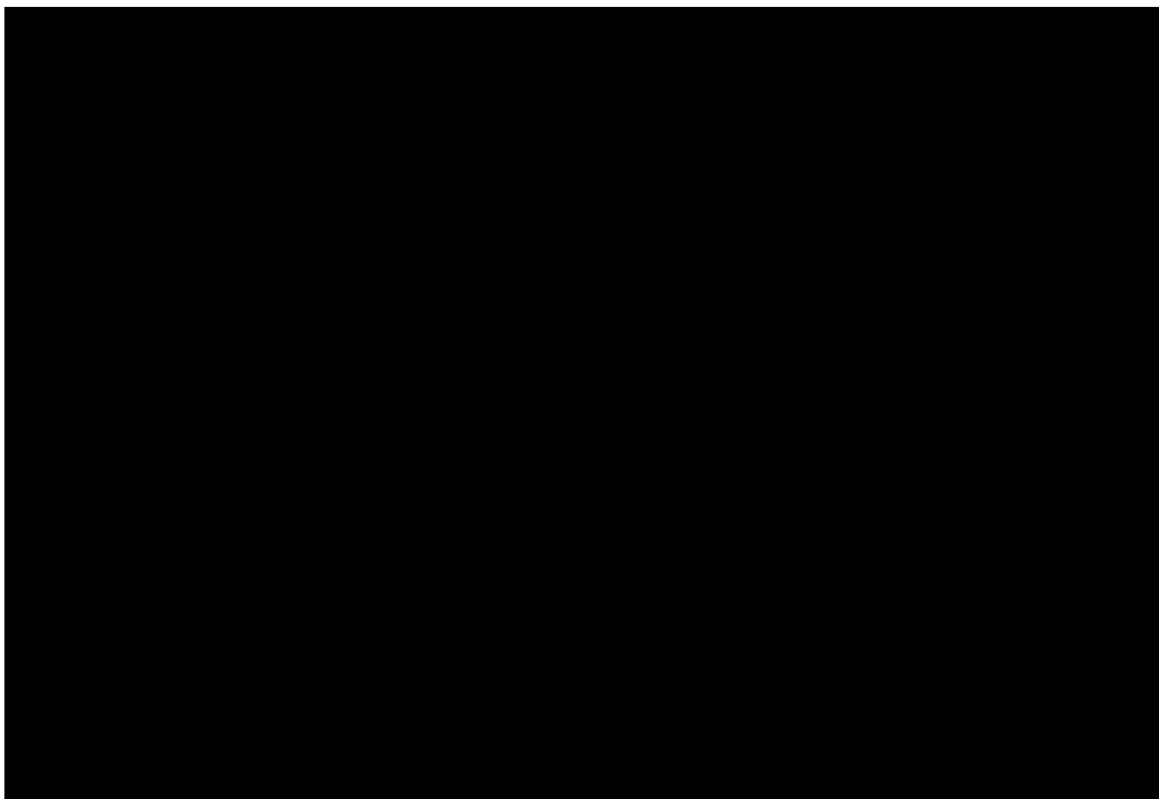
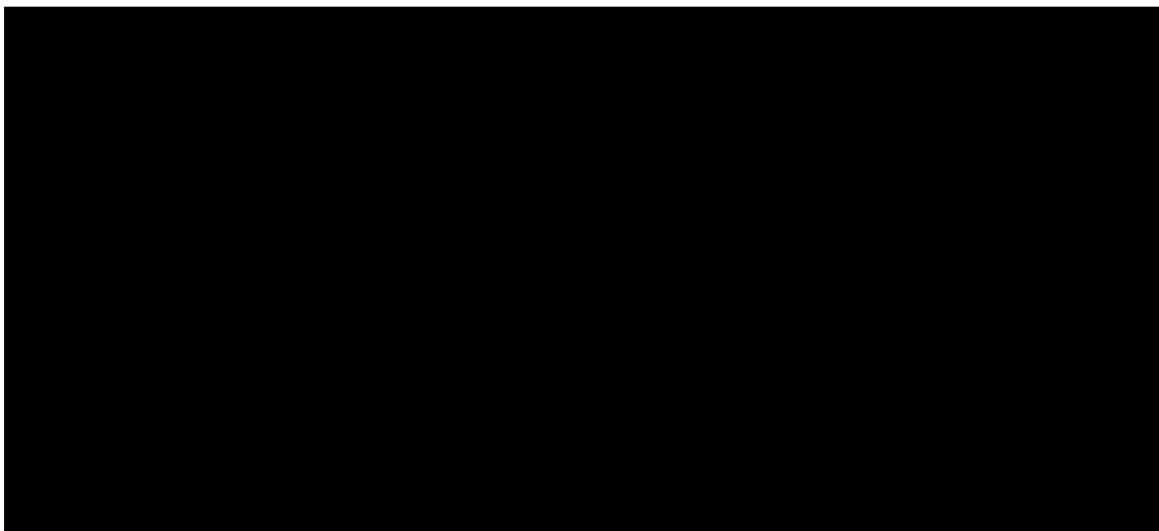
Nazwa	Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - BRAK REDUKCJI*		Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - Z REDUKCJA*	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni w roku	365	365	365	365

* na podstawie danych przedstawionych w [42] (marża hurtowa 5% - taka jak w całym horyzoncie analizy); założono stałe w czasie wykorzystanie uwzględnionych produktów.

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. Analiza racjonalizacyjna.



2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH





Wartość poszczególnych parametrów uwzględnionych przy ww. przekształceniach przedstawiono w rozdziale 2.5. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Obliczenia_AR” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE

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

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%. Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

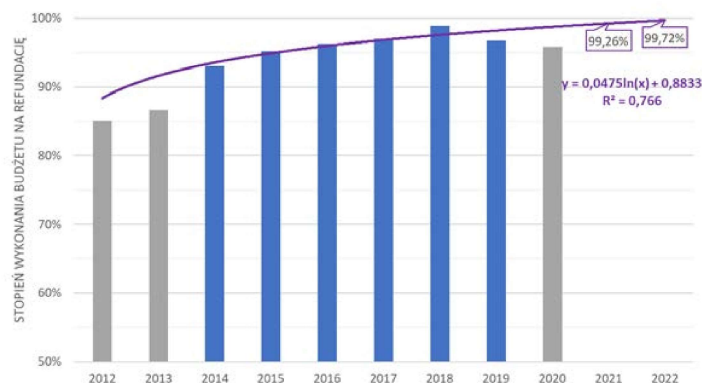
Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku świadczą, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 96,3% ($88,26\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2016 roku zostało około 439 mln PLN.

Dostępne dane wskazują, że w 2017 roku nie został przekroczony budżet na refundację. Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 8 stycznia 2018 roku, w okresie do końca listopada 2017 wykonano 88,9% budżetu przeznaczonego na refundację na rok 2017. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2017 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 97%. Niewykorzystanych zostało więc około 357 mln PLN.

Na podstawie komunikatu DGL z 10 października 2019 roku ustalono także, że również w 2018 roku nie przekroczono budżetu na refundację (98,93% do końca grudnia 2018 r.). Niewykorzystanych zostało więc około 133 mln PLN.

Komunikat DEF NFZ z dnia 8 stycznia 2020 roku wskazuje, że w 2019 roku również nie jest przekroczono budżetu na refundację (88,64% do końca listopada 2019 r.; ekstrapolacja wskazuje na wykorzystanie budżetu w 2019 roku na poziomie 96,7%). Niewykorzystanych zostało więc około 436 mln PLN.

Tylko w przypadku 2020 roku istnieje możliwość przekroczenia budżetu na refundację wynikające z sytuacji epidemiologicznej (do końca czerwca 2020 roku wykonano około 47,92% budżetu wg komunikatu DGL NFZ z 3 sierpnia 2020 roku). Niemniej jednak jest to sytuacja przejściowa. Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację nie wskazuje na przekroczenie budżetu na refundację do końca 2022 roku (wykres poniżej).



Rysunek 1. Prognoza stopnia wykonania budżetu na refundację.

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nierefundowanych technologii medycznych. Niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne, niezwiązane z planem finansowym NFZ, rozwiązania racjonalizacyjne.

3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.

	Rok 1	Rok 2	Okres 2 lat

Realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości [redacted] okresie 2 lat.

3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet [146] oraz wyników niniejszej analizy racjonalizacyjnej (wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [146] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.

	Rok 1	Rok 2	Okres 2 lat

* ujemne wartości wskazują na dodatkowe oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii oraz realizacji proponowanych rozwiązań

Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące zawiązką dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją ceny produktu Quinsair® [146].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [146], będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej [REDACTED]

4. DYSKUSJA

Celem analizy była ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu 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 [146].

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości co najmniej równej wysokości dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, określonych w ramach analizy wpływu na budżet [146].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów, dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia lub Ministra Zdrowia.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia. Nie proponowano rozwiązań wymagających oceny skuteczności klinicznej. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl).

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego, towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [146], uwzględniającego refundację 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 trakcie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Określono, że realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDACTED] w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych [146].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [146] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie co najmniej [REDACTED]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2019 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 133 mln PLN w 2018 roku i około 436 mln PLN w 2019 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, 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 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>.
- [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, Halász A, Pogány G, Baji P, Brodszky V, Vártokné Hevér N, Boncz I, Gulácsi L. Health related quality of life and disease burden of patients with cystic fibrosis and their caregivers: Results of the European BURQOL-RD survey in Hungary. Orv Hetil. 2014 Oct 1;155(42):1673-84. doi: 10.1556/OH.2014.30016. TYLKO ABSTRAKT.
- [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, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001 Oct;56(10):746-50
- [60] Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, Brownlee K. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Pharmacoeconomics. 2014 Feb;32(2):159-72.
- [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., Botteman M.F., Lasch K., Rodriguez S., Castiglione B. Responsiveness of the EQ-5D index and visual analog scale to changes in lung function in patients with cystic fibrosis. Value in Health 2014 17:3 (A178).
- [64] Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002 Mar;33(3):194-200.
- [65] Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, Thompson S, Bush A, Wallis C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. Lancet. 2001 Oct 20;358(9290):1316-21.
- [66] Yi MS, Britto MT, Wilmott RW, Kotagal UR, Eckman MH, Nielson DW, Kociela VL, Tsevat J. Health values of adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 2003 Feb;142(2):133-40.
- [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, Allen A, Manning N, Tushabe DA, Severens JL, Kleijnen J. Mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis: A Single Technology Appraisal. Kleijnen Systematic Reviews Ltd., 2011. www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0008/82574/ERGReport-09-41-01.pdf
- [76] Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc.* 2005 Aug 9;3:8.
- [77] Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tondersy 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, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, Szekely G, Gyurkovits K, Solyom E, Meszaros A. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr.* 2014 Jun 2;40:50.
- [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, Aballea S, Khemiri A, Moore C, Medic G, Hemels ME. 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, Stącel T, Nęcki M, Tatoj Z, Zawadzki F, Wajda-Pokrontka M, Przybyłowski P, Zembala M. Cystic Fibrosis: From Qualification to Lung Transplantation, a Single Center Experience. *Ann Transplant.* 2019 Apr 5;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, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):405-11.
- [102] Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007 Aug;151(2):134-9.
- [103] Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, Wagener JS, Morgan WJ, McColley SA. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Feb;47(2):135-43.
- [104] de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Lougheed MD, Kumar V, Aaron SD. 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, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. 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, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemiro E, Raia V, Magazzù G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, Salvatore D, Colombo C. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Jan;11(1):24-9
- [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 zarządzenie 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 Ameljaczyk, Marcin Czech, Magdalena Bator Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients- reported data. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*, 2012, 2: 34-40
- [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 Preference Adherence*. 2016 Feb 16;10:183-93.
- [129] Mohindru B, Turner D, Sach T, Bilton D, Carr S, Archangelidi O, Bhadhuri A, Whitty JA. 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, Hickey C, Shortt C, Eustace JA, Murphy DM, Plant BJ. 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, Viegas A, Cao W, Debonnett L. 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 Preference 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, Messore 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] Blasi F, Carnovale V, Cimino G, Lucidi V, Salvatore D, Messore 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.
- [137] Mazurek H, Chiron R, Kucerova T, Geidel C, Bolbas K, Chuchalin A, Blanco-Aparicio M, Santoro D, Varoli G, Zibellini M, Cicirello HG, Antipkin YG. 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, Eckhardt BP, Streetman DS, Strouse PJ. 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.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej w 2017 roku.	8
Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.	9
Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.	9
Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych.	9
Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.	15
Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.....	15
Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.....	19
Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [146] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.	19