

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



SYMKEVI® (TEZAKAFTOR/IWAKAFTOR) W SKOJARZENIU Z IWAKAFTOREM W TERAPII PACJENTÓW ≥6 R.Ż. Z MUKOWISCYDOZĄ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: styczeń 2021

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie pliku obliczeniowego, opracowanie pliku tekstowego

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

Regus Polna Corner
ul. Ludwika Waryńskiego 3a
00-645 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel	9
1.2. Stan aktualny	9
1.2.1. Liczebność populacji w 2021 roku	9
1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	10
1.3. Interwencja oceniana	10
1.4. Założenia analizy	11
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	13
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	13
2.2. Forma analizy.....	14
2.3. Perspektywa analizy	14
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	14
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
2.5.3. Populacja docelowa	15
2.5.4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu.....	18
2.5.5. Liczebność populacji docelowej	20
2.6. Udziały interwencji	22
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	22
2.6.2. Scenariusz nowy.....	22
2.7. Koszty.....	24
2.8. Kwalifikacja do grupy limitowej	27
2.9. Analiza wrażliwości	27
3. WYNIKI ANALIZY	28
3.1.1. Populacja docelowa	28
3.2. Scenariusz istniejący.....	28
3.3. Scenariusz nowy	29
██	29

■ ■	30
■ ■	30
■ ■	31
■ ■	31
3.5. Podsumowanie.....		32
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....		34
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....		34
■ ■	35
■ ■	36
4.4. Podsumowanie.....		37
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....		38
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....		38
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....		38
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI		40
7. OGRANICZENIA.....		42
8. DYSKUSJA		43
9. BIBLIOGRAFIA		45
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW		48
11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI		49

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet <i>Budget Impact Analysis</i>
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca <i>Best Supportive Care</i>
CF	Mukowiscydoza <i>Cystic Fibrosis</i>
CFTR	Białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ECFSPR	Rejestr pacjentów prowadzony przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i>
F/F	Populacja z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR <i>Patients homozygous for the F508del cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation</i>
F/R/F	Populacja z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR na jednym allelu i mutacją umożliwiającą resztkową czynność białka CFTR na drugim allelu <i>Patients with an F508del-CFTR mutation on one allele and a mutation resulting in residual CFTR activity (i.e., predicted to be responsive to TEZ/IVA+BSC) on the other allele</i>
IVA	Iwakaftor
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program Lekowy
ppFEV₁	Procentowa przewidywana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa <i>Percent-predicted Forced Expiratory Volume in one second</i>
■	■
TEZ/IVA	Tezakaftor / iwakaftor

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej preparatu Symkevi® (tezakaftor i iwakaftor, TEZ/IVA) z preparatem Kalydeco® (iwakaftor, IVA) w terapii mukowiscydozy.

Populację rozważaną w analizie stanowią pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z mukowiscydozą (CF, ang. *cystic fibrosis*):

- homozygotyczni pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub
- heterozygotyczni pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że TEZ/IVA+IVA będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego *Leczenie mukowiscydozy tezakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)*.

Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie danych dotyczących liczby chorych z mukowiscydozą z poszczególnymi genotypami w populacji polskich pacjentów w rejestrze prowadzonym przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ECFSPR). Dodatkowo w ramach opracowania przeprowadzono analizę danych epidemiologicznych.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że zakres możliwości leczenia w populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, tj. brak finansowania TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych,
- nowy, w którym przyjęto, że TEZ/IVA + IVA będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że jedyną dostępną opcją terapii jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Dla scenariusza nowego określono przewidywane rozpowszechnienie TEZ/IVA + IVA – ze względu na brak dostępu do leczenia w analizowanej populacji i związane z tym niezaspokojone potrzeby pacjentów i jednocześnie udowodnioną skuteczność terapii TEZ/IVA + IVA przyjęto, że rozpowszechnienie ocenianej interwencji wyniesie ■■■ na koniec pierwszego roku refundacji i ■■■ na koniec drugiego roku refundacji.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym oraz istniejącym.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty ocenianej interwencji, a także koszty opieki standardowej, leczenia zaostrzeń, leczenia zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji i monitorowania leczenia.

Przebieg leczenia (zużycie leków, zapotrzebowanie na świadczenia, itp.) oceniany był w analizie wpływu na budżet wyłącznie w kontekście wyników ekonomicznych i określony został bezpośrednio w oparciu o model obliczeniowy dla analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczebność populacji F/F wynosi [REDACTED]
[REDACTED] Prognozowana liczebność populacji F/RF [REDACTED]
[REDACTED] Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym.

W analizie przyjmuje się, że ani jedna osoba z tej grupy nie będzie stosowała TEZ/IVA + IVA w scenariuszu istniejącym i [REDACTED]
[REDACTED] W pierwszym roku refundacji prognozowana liczebność populacji, która rozpocznie terapię z zastosowaniem TEZ/IVA + IVA to [REDACTED].

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych w analizowanym [REDACTED]
[REDACTED] Wydatki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne.

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDACTED]. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem TEZ/IVA + IVA w populacji docelowej.

Scenariusz nowy

W przypadku rozpoczęcia finansowania TEZ/IVA + IVA w ramach programu lekowego, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. budget impact analysis) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii skojarzonej preparatu Symkevi® (tezakaftor i iwakaftor, TEZ/IVA) z preparatem Kalydeco® (iwakaftor, IVA) w terapii mukowiscydozy.

Populację rozważaną w analizie stanowią pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z mukowiscydozą:

- homozygotyczni pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub
- heterozygotyczni pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Liczebność populacji w 2021 roku

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie takiej samej metodyki, jak dla roku 2022.

Jak wynika z danych przedstawionych w rozdziale 2.5.3, w roku 2020 liczba osób z CF spełniających kryteria kwalifikacji do terapii TEZ/IVA + IVA to ■■■ osób homozygotycznych względem mutacji F508del (populacja F/F) i ■■■ osób heterozygotycznych względem mutacji F508del z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa w roku 2020 – populacja F/F	■■■
Populacja docelowa w roku 2020 – populacja F/RF	■■■
Łącznie populacja docelowa	■■■

1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Uwzględniając fakt, że przyjęta liczebność populacji docelowej jest identyczna, jak w pierwszym roku analizy (tj. roku 2022) i korzystając z analizy kosztów przeprowadzonej w analizie ekonomicznej w oparciu o dane kosztowe dla roku 2021 [1] można przyjąć, że aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej są równe prognozowanym wydatkom w scenariuszu istniejącym w roku 2022 i wynoszą około ██████████ (por. rozdz. 3.2). Zestawienie wartości uzyskanych w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej

Kategoria kosztowa	2021
Opieka standardowa	██████████
Leczenie zaostrzeń	██████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████████
Razem	██████████

Aktualnie terapia TEZ/IVA + IVA nie jest finansowana ze środków publicznych, w związku z czym najprawdopodobniej brak jest pacjentów leczonych za pomocą preparatu Symkevi®+Kalydeco®.

Poza zestawionymi wyżej kategoriami kosztowymi, które – analogicznie jak w przypadku wyników analizy dla roku 2022 – oceniono w oparciu o krótkoterminowe wyniki z modelu dla analizy ekonomicznej, płatnik publiczny ponosi również koszty związane z przeszczepieniami płuc i terapią pacjentów po przeszczepieniach. W 2019 roku koszty samych zabiegów transplantacji płuc – we wszystkich wskazaniach - wyniosły 14,0 mln zł. Na podstawie historycznych danych z dwóch polskich ośrodków można szacować, że udział pacjentów z mukowiscydozą w tych przeszczepieniach to ok. 30% [2, 3]. Oznacza to, że prawdopodobnie ok. 4 mln zł w tej kwocie związane było z transplantacją płuc u pacjentów z mukowiscydozą – z dowolną mutacją.

1.3. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy Symkevi® jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakafotorem (Kalydeco®) w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del, lub
- heterozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T. [4]

Zalecane dawkowanie produktu przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Zalecane dawkowanie produktów Symkevi® i Kalydeco®

Wiek	Rano (1 tabletką)	Wieczorem (1 tabletką)
6 do <12 lat, masa ciała <30 kg	50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru
6 do <12 lat, masa ciała ≥30 kg	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru
≥12 lat	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru

Produkt leczniczy Symkevi® wraz z produktem Kalydeco® powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu CFTR. [4]

Produktu leczniczego Symkevi® w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco®) nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del mającym drugą mutację inną niż określone we wskazaniu do stosowania terapii skojarzonej. [4]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku produkt leczniczy Symkevi® nie jest obecnie refundowany w Polsce. [5] Od 1 listopada 2020 roku refundowany jest natomiast produkt Kalydeco®. Finansowanie w ramach programu lekowego B.112 obejmuje pacjentów z mukowiscydozą z mutacją bramkującą genu CFTR (klasy III) w przynajmniej jednym allelu (a zatem populację odmienną od ocenianej w niniejszej analizie). Refundacja obejmuje opakowania Kalydeco® w dawce 150 mg wielkości 56 tabletek oraz 75 mg lub 50 mg wielkości 56 saszetek każde, zaś terapia skojarzona TEZ/IVA+IVA+BSC wymaga zakupu opakowania Kalydeco® wielkości 28 tabletek.

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja Symkevi® oraz Kalydeco® (150 mg, 28 tab.) będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2022 roku w ramach nowego programu lekowego. Długość horyzontu czasowego jest zgodna z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Populację docelową analizy stanowią pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

Liczbę pacjentów włączanych do programu lekowego obliczono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących mukowiscydozy w Polsce, przede wszystkim w oparciu o dane z rejestru ECFSPR [6]. Przebieg leczenia i wynikające z tego wydatki określono w oparciu o wyniki z modelu dla analizy ekonomicznej [1].

Przyjęto, że w ciągu horyzontu analizy

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), a także wydatki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii mukowiscydozy u pacjentów z populacji docelowej (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii skojarzonej z zastosowaniem Symkevi®+Kalydeco® (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Ref.
Dane populacyjne	Liczba pacjentów homozygotycznych względem mutacji F508del w wieku 6+	• Dane z rejestru ECFFSP	
	Liczba pacjentów heterozygotycznych względem mutacji F508del, z jedną z mutacji określonych we wskazaniu rejestracyjnym w wieku 6+	• Dane z rejestru ECFFSP,	[6]
Udziały interwencji	Scenariusz istniejący	• Analiza problemu decyzyjnego	[1]
	Scenariusz nowy	• Założenie w oparciu o dane o realizacji programu leczenia rdzeniowego zaniku mięśni	[7, 8]
Zużycie zasobów i koszty	Średnie koszty na pacjenta leczonego z zastosowaniem BSC i TEZ/IVA + IVA + BSC	• Analiza ekonomiczna	[1]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla terapii skojarzonej tezakaftor/iwakaftor (Symkevi®) + iwakaftor (Kalydeco®) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).
2. Na podstawie odnalezionych / dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.
3. Określono sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej przy aktualnie dostępnym i finansowanym ze środków publicznych standardzie postępowania.
4. Na podstawie przyjętych założeń określono prognozowane udziały terapii TEZ/IVA + IVA w populacji docelowej w scenariuszu nowym.
5. Określono koszty stosowania uwzględnionych schematów leczenia.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz [9], niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia skojarzona Symkevi® i Kalydeco® będzie finansowana ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [10] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Ponieważ liczebność populacji docelowej jest niewielka, po wprowadzeniu do refundacji nowego leku spodziewane jest szybkie ustalenie się nowego stanu równowagi. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W chwili obecnej terapia skojarzona Symkevi® + Kalydeco® nie jest refundowana i można przyjąć, że liczba pacjentów stosujących ją wynosi 0.

Tabela 5.
Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów stosujących TEZ/IVA + IVA + BSC	0

2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt Symkevi® jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z iwakaftorem (Kalydeco®) w mukowiscydozie u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub
- heterozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego są zbieżne z powyższym wskazaniem rejestracyjnym.

W charakterystyce produktu leczniczego Symkevi® wymieniono następujące przeciwwskazania i specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania:

1. Produkt jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
2. Stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane.
3. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko.
4. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego w przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AIAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN).
5. Zaleca się unikanie stosowania leczenia w okresie ciąży, w przypadku kobiet karmiących należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie leczenia.

Ograniczenia te odpowiadają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu w proponowanym programie lekowym.

Mając na uwadze pełną zbieżność wskazania rejestracyjnego i kryteriów kwalifikacji do leczenia, a także bardzo zbliżone ograniczenia dotyczące możliwości stosowania terapii TEZ/IVA + IVA **można przyjąć, że populacja docelowa i populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana są tożsame**. Liczebność tej populacji oszacowana w analizie to [REDAKTOWANE] (por.rozdz.2.5.3).

2.5.3. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt Symkevi® jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z iwakaftorem (Kalydeco®) w mukowiscydozie u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat:

- homozygotycznych pod względem mutacji F508del (populacja F/F), lub

- heterozygotycznych pod względem mutacji F508del oraz z jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (populacja F/RF).

Dodatkowo, w zapisach proponowanego programu lekowego wymieniono następujące kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

1. Nadwrażliwość na tezakaftor, iwakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku;
2. Stan po przeszczepieniu narządu;
3. Aktywność AIAT lub AspAT 5-krotnie większa od górnej granicy normy, lub AIAT lub AspAT 3-krotnie większa od górnej granicy normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny 2-krotnie wyższym od górnej granicy normy;
4. Ciężka niewydolność wątroby;
5. Konieczność stosowania silnych induktorów CYP3A;
6. Ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na bezpośrednie wskazanie liczebności populacji docelowej w latach 2022–2023. Tym samym dokonano odpowiednich oszacowań, w których w kolejnych krokach określono liczbę nowych pacjentów z mukowiscydozą, którzy będą włączani do wnioskowanego programu lekowego w roku 2022 i 2023.

W celu oceny liczebności populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce oraz określenia struktury wiekowej tej populacji zastawiono ze sobą dane z poniższych źródeł:

- Raport Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy [12],
- opracowanie „Mukowiscydoza – choroba układowa” pod red. Prof. Doroty Sands [13],
- raport HTA dla Orkambi [14, 15] i raport HTA dla Kalydeco [16, 17],
- dane NFZ analizy weryfikacyjnej dla raportu HTA Orkambi [14] i analizy weryfikacyjnej raportu HTA Kalydeco [16],
- dane z rejestru *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (ECFSPR) przekazane przez Zamawiającego [6].

Raport Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i opracowanie „Mukowiscydoza – choroba układowa” pod red. Prof. Doroty Sands [13]

Dane epidemiologiczne dotyczące mukowiscydozy w Raporcie i opracowaniu pochodzą z kilku różnych źródeł, są jednak w większości zgodne w obu tych publikacjach. Zestawienie opisywanych wartości przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Dane epidemiologiczne zestawione w Raporcie Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i opracowaniu „Mukowiscydoza – choroba układowa”

Źródło danych	Raportowane wartości
Polski Rejestr Mukowiscydozy – dane do końca 2012 roku	1552 żyjących chorych, w tym 1017 dorosłych i 535 dzieci

Źródło danych	Raportowane wartości
Audyt ośrodków leczenia mukowiscydozy z roku 2015	1955 chorych, w tym 497 dorosłych w 18 spośród 23 ośrodków zajmujących się leczeniem mukowiscydozy w Polsce
Analiza danych NFZ w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych	2919 chorych w analizowanym okresie, 2762 chorych dożyła 31.12.2015
Analiza Ministerstwa Zdrowia dotycząca liczebności osób leczonych na mukowiscydozę	2800-3600 osób chorych na mukowiscydozę w latach 2012–2017 1800-2100 osób aktywnie leczonych i pozostających pod opieką placówek opieki zdrowotnej Dane niejednoznaczne, brak możliwości weryfikacji
-	Nowe przypadki diagnozowane w Polsce – 70–80 rocznie

W podsumowaniu Raportu stwierdza się, że biorąc pod uwagę wszystkie dostępne źródła danych (wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę.

Dane NFZ z analiz weryfikacyjnych dla Kalydeco i Orkambi

Dane NFZ dotyczące liczby osób z diagnozą mukowiscydozy zaprezentowane zostały w analizach weryfikacyjnych dla preparatów Kalydeco i Orkambi. Według tych danych w Polsce żyje ok. 2800 osób z mukowiscydozą. W analizie wpływu na budżet dla preparatu Orkambi zwrócono jednak uwagę na fakt, że wartości raportowane przez NFZ mogą być przeszacowane ze względu na możliwość uwzględnienia w raportach osób, u których występowały jednorazowe świadczenia służące potwierdzeniu diagnozy mukowiscydozy (bez finalnego potwierdzenia choroby) oraz potencjalne dublowanie chorych przez uwzględniania numerów PESEL rodziców w sytuacji dzieci, którym nie nadano jeszcze numeru PESEL.

Tabela 7.
Dane NFZ – analizy weryfikacyjne dla Kalydeco i Orkambi

Populacja	2014	2015	2016	2017	2018
Mukowiscydoza (ICD-10 E 84 wraz z podkodami) Bez wyszczególnienia typu mutacji – całość populacji z mukowiscydozą					
Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem CF	-	2752	-	-	-
Populacja w wieku powyżej 12 miesięcy	2694	2577	2610	2613	2669
Pacjenci w wieku powyżej 2 r. ż.	2551	2461	2506	2469	2515
Pacjenci w wieku 2-5 lat	484	431	440	467	487
Pacjenci w wieku 6-11 lat	498	522	515	510	536
Pacjenci w wieku powyżej 12 r.ż.	1569	1508	1551	1492	1492

Dane z rejestru ECFSPR

W tabeli poniżej zestawione zostały oszacowania dotyczące liczebności populacji polskich pacjentów z CF opracowane przez Zamawiającego na podstawie danych z rejestru ECFSPR [6]. Wyniki

uzyskane bezpośrednio z tego rejestru zostały ekstrapolowane na całą populację pacjentów w Polsce i prezentowane wartości to wyniki tej ekstrapolacji.

Tabela 8.
Dane z rejestru ECFSPR, populacja z mukowiscydozą ogółem i wyróżnione populacje [6]

Kategoria wiekowa	Wszyscy pacjenci (mukowiscydoza ogółem)	Populacja F/F	Populacja F/RF
<2 lat	■	■	■
2 do 5	■	■	■
5 do 11	■	■	■
12+	■	■	■
Razem	■	■	■

Dostępne w domenie publicznej dane z rejestru ECFSPR są ograniczone do informacji zawartych w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Dane o pacjentach z Polski z raportu o stanie rejestru ECFSPR za rok 2018 [18]

Pacjenci zarejestrowani	Dzieci (<18 lat)	Dorośli (≥18 lat)	Pokrycie populacji
917	668	249	>60%

Raporty HTA dla Kalydeco i Orkambi

W raportach dla Kalydeco i Orkambi przedstawiono oszacowania liczby pacjentów z CF oparte na danych o zużyciu tobramycyny dostępnej w leczeniu chorych z mukowiscydozą i towarzyszącymi przewlekłymi zakażeniami *Pseudomonas aeruginosa* w ramach programu lekowego. W oparciu o pracę Stężowska-Kubiak 2011 [19] przyjęto w ramach tych analiz, że 5,2% populacji z CF stosuje ten lek. Na podstawie tych założeń oszacowano liczbę pacjentów z CF w Polsce na 1103-1831 w latach 2014–2018 [15, 17].

2.5.4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

W projekcie programu lekowego zapisane zostały następujące kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

1. nadwrażliwość na tezakaftor, iwakaftor lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku;
2. stan po przeszczepieniu narządu;
3. aktywność AIAT lub AspAT 5-krotnie większa od górnej granicy normy, lub AIAT lub AspAT 3-krotnie większa od górnej granicy normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny 2-krotnie wyższym od górnej granicy normy;
4. ciężka niewydolność wątroby;

5. konieczność stosowania silnych induktorów CYP3A;
6. ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią.

Nadwrażliwość na składniki leku, stosowanie silnych induktorów CYP3A

Nie odnaleziono informacji dotyczących nadwrażliwości na tezakaftor, iwakaftor lub jakąkolwiek substancję zawartą w leku, a także informacji o konieczności stosowania silnych induktorów CYP3A w populacji pacjentów z mukowiscydozą, w związku z czym nie uwzględniono tego elementu w obliczeniach.

Stan po przeszczepieniu narządu

W kontekście wykluczenia osób po przeszczepieniu narządu analizie poddano dane dotyczące przeszczepienia płuc, jako najczęściej przeprowadzanej transplantacji u pacjentów z mukowiscydozą. W tabeli poniżej zestawiono liczby świadczeń wykonanych ogółem w latach 2010-2019 [20, 21], wyróżniono ponadto pacjentów do 40 r.ż. ze względu na fakt, że historyczna długość życia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce [12, 19] zdecydowanie ogranicza możliwość wykonania w tym okresie transplantacji u osoby z mukowiscydozą starszej niż 40 lat.

Poza informacją dotyczącą roku 2015 (pot. Tabela 12) nie odnaleziono bezpośrednio opisanej liczby przeszczepień płuc w populacji z mukowiscydozą w poszczególnych latach. W Śląskim Centrum Chorób Serca, które wykonuje zdecydowanie najwięcej operacji tego typu w Polsce (36 w roku 2019, 223 ogółem) do roku 2019 wykonano łącznie 58 transplantacji płuc u pacjentów z mukowiscydozą [2].

Tabela 12.
Przeszczepienia płuc – statystyki JGP i dane Poltransplant [20, 21]

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Przeszczepienia płuc ogółem	12	15	16	17	19	22/24 ^a	33	35	33	50
Pacjenci w wieku ≤ 40 lat	-	-	-	-	-	7	16	12	17	22
Pacjenci z mukowiscydozą	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-

a) Dane Poltransplant przytoczone w raporcie AOTMIT (24) i dane ze statystyk JGP (22)

Uwzględniając powyższe dane, a także biorąc pod uwagę dodatkowo fakt, że transplantacja płuc wiąże się z relatywnie wysokim ryzykiem zgonu [22], można oceniać, że aktualnie żyje w Polsce maksymalnie kilkadziesiąt osób z mukowiscydozą po przeszczepieniu płuc, z dowolnym genotypem. W analizie konserwatywnie pominięto ten element oszacowania liczebności populacji docelowej.

Nieprawidłowości ze strony wątroby

Nieprawidłowości ze strony wątroby (hepatopatia, cholestaza, hepatosplenomegalia, zapalenie wątroby) raportowano jedynie u 3,6% pacjentów z mukowiscydozą w Polsce [19]. Z drugiej strony poszczególne typy szeroko rozumianych zmian w obrębie wątroby mogą wystąpić u prawie wszystkich

pacjentów z mukowiscydozą [23, 24], przy czym w zdecydowanej większości są to zmiany bezobjawowe [23]. Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, które może wykluczyć kwalifikację do programu lekowego (tj. aktywność AlAT lub AspAT co najmniej 3-krotnie powyżej normy) wydaje się występować u znikomego odsetka pacjentów w badaniach obserwacyjnych [25, 26]. Jednocześnie należy zauważyć, że dla 4,3% pacjentów z grupy placebo w badaniach klinicznych dla TEZ/IVA + IVA raportowano aktywność enzymów wątrobowych uniemożliwiającą kwalifikację do badania [27] (oszacowanie maksymalne, przy założeniu niezależności poszczególnych markerów nieprawidłowości ze strony wątroby).

W analizie konserwatywnie pominięto ten element oszacowania liczebności populacji docelowej.

Ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią

Nie odnaleziono informacji o liczbie/częstości ciąży u pacjentek z mukowiscydozą w Polsce, a jedynie ogólne informacje dotyczące prowadzenia ciąży i relacje pacjentek [28, 29]. W dużym opracowaniu Heltshe 2017 [30] opartym na danych z rejestru pacjentów z mukowiscydozą w Stanach Zjednoczonych wynika, że średni odsetek wystąpienia ciąży wynosił 25,5 na 1000 kobiet w wieku 15-44 lat w latach 2005–2014 (współczynnik ok. 4 razy niższy niż w populacji ogólnej). Ze względu na fakt, że ograniczenie związane z ciążą, planowaniem ciąży i karmieniem piersią dotyczą bardzo niewielkiej części pacjentów z populacji docelowej (przy założeniu współczynnika jak dla Stanów Zjednoczonych jest to ok. 1% populacji docelowej), a także z uwagi na to, że dostępność leczenia warunkowana wykluczeniem ciąży może dodatkowo zmniejszyć odsetek kobiet ciężarnych wśród pacjentek z mukowiscydozą (jak obserwowano to w opracowaniu Heltshe 2017 [30]), w obliczeniach konserwatywnie i upraszczająco pominięto to kryterium dyskwalifikujące z leczenia w programie lekowym.

2.5.5. Liczebność populacji docelowej

Ze względu na dane najbardziej precyzyjne (podział na grupy wiekowe, bezpośrednio wskazany odsetek pacjentów homozygotycznych i heterozygotycznych względem mutacji F508del w tych grupach) i najbardziej aktualne w obliczeniach populacji wykorzystano dane z rejestru ECSPR przekazane przez Zamawiającego.

Poszczególne wartości i etapy obliczeń zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Obliczenia liczebności populacji docelowej – pierwszy rok analizy

Populacja	Liczebność populacji	Źródło
Pacjenci z CF w wieku co najmniej 6 lat	■	
Pacjenci z CF w wieku co najmniej 6. lat homozygotyczni względem mutacji F508del – Populacja F/F	■	Dane z rejestru ECFSPR [6]
Pacjenci z CF w wieku co najmniej 6. lat heterozygotyczni względem mutacji F508del i z jedną z mutacji CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T – Populacja F/RF	■	

Oszacowano również liczebność populacji, jaka dodatkowo spełni wymagane kryterium wieku, tj. 6 lat w drugim roku analizy. Populację tę oszacowano w oparciu o liczbę nowo diagnozowanych osób z mukowiscydozą każdego roku tj. 70–80 osób (por. Tabela 6, w analizie przyjęto konserwatywnie wartość 80). Liczbę tę pomniejszono o liczbę zgonów u osób <6 r.ż. określoną na podstawie danych z Raportu PTM. Zestawienia wieku zgonów pacjentów w latach 2000–2016 przedstawione w tym raporcie pozwalają stwierdzić, że w kohortach osób zdiagnozowanych w latach 2000–2011 (tj. wszystkich kohortach, które pozwalają ocenić śmiertelność w okresie 6-letnim) zgon z powodu mukowiscydozy przed ukończeniem 6 r.ż. raportowano u 0–3 pacjentów w danym roku. Średnia z wyznaczonych wartości, tj. 1 została uwzględniona w dalszych obliczeniach. Odsetek pacjentów w wieku 6. lat, którzy w roku 2023 spełnią będą kryteria kwalifikacji do terapii TEZ/IVA+IVA w ramach populacji F/F i F/RF określono z wykorzystaniem danych z rejestru ECFSPR [6] dla grupy wiekowej 2–5 lat, analogicznie jak w przypadku populacji docelowej wyznaczanej na rok 2022.

Tabela 14.
Obliczenia populacji docelowej – nowi pacjenci w 2023 roku

Populacja	Liczebność populacji	Źródło
Pacjenci z CF urodzeni w 2017 roku	80	Raport Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy [12], założenie konserwatywne
Zgony przed 6 r.ż.	1	Średnia z wartości raportowanych dla osób urodzonych w latach 2000-2005 w Polsce
Pacjenci z CF urodzeni w 2017 roku, leczeni w 2023 roku	79	-
Pacjenci z CF w wieku 6. lat – populacja F/F	■	Pacjenci z CF urodzeni w roku 2006 i leczeni w 2022 x odsetek mutacji homozygotycznych względem mutacji F508del z rejestru ECFSPR (■)
Pacjenci z CF w wieku 6. lat – populacja F/RF	■	Pacjenci z CF urodzeni w roku 2006 i leczeni w 2022 x odsetek mutacji heterozygotycznych względem mutacji F508del i jednocześnie z wyróżnionymi mutacjami RF z rejestru ECFSPR (■)

W przypadku populacji pacjentów w wieku 6. lat w roku 2023 przyjęto, że włączani będą oni do analizy równomiernie w trakcie roku.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których przyjmuje się, że liczebność populacji docelowej jest mniejsza o 5% w stosunku do podstawowych obliczeń, co może przybliżyć w kontekście zebranych danych (por. rozdział 2.5.4) liczebność populacji docelowej po uwzględnieniu przeciwwskazań do terapii z zastosowaniem TEZ/IVA + IVA (ze względu na znaczną niepewność i ograniczony wpływ na oszacowania, w obliczeniach podstawowych element ten został pominięty).

2.6. Udziały interwencji

2.6.1. Scenariusz istniejący

Zakres leczenia objawowego określony został na podstawie wyników analizy ekonomicznej dla ramienia najlepszego dostępnego leczenia objawowego. W analizie wpływu na budżet, w oparciu o analizę problemu decyzyjnego przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci są leczeni wyłącznie leczeniem objawowym.

2.6.2. Scenariusz nowy

Biorąc pod uwagę przesłanki kliniczne, terapia TEZ/IVA + IVA w populacji docelowej powinna być preferowana i chętnie stosowana zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy.

Ocenę rozpowszechnienia interwencji ocenianej w populacji docelowej określono w oparciu o dane dotyczące dynamiki włączania pacjentów do programu rdzeniowego zaniku mięśni.

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to choroba o podłożu genetycznym, w której uszkodzeniu ulegają obwodowe elementy układu nerwowego odpowiedzialne za funkcjonowanie mięśni szkieletowych, co prowadzi do niepełnosprawności, a w najcięższych postaciach choroby – do zgonu we wczesnym dzieciństwie. Rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób ultrazadkich a liczebność populacji z tą chorobą szacowana jest przez ekspertów na 600–800 osób [8].

1 stycznia 2019 roku refundacją w ramach programu lekowego objęty został nusinersen – pierwsza dostępna dla pacjentów terapia przyczynowa rdzeniowego zaniku mięśni.

Charakter choroby jaką jest SMA (choroba genetyczna o bardzo niekorzystnym rokowaniu, rozpoznawana najczęściej we wczesnym dzieciństwie) i wysoki poziom niezaspokojonych potrzeb pacjentów w związku z brakiem leczenia przyczynowego przed wdrożeniem wspomnianego programu lekowego pozwalają oczekiwać, że dynamika udostępniania pacjentom z mukowiscydozą terapii TEZ/IVA + IVA może być podobna do tej, jaką obserwowano w przypadku programu lekowego dla pacjentów ze SMA.

Dane dotyczące realizacji programu leczenia rdzeniowego zaniku mięśni wskazują, na wysokie tempo włączania pacjentów do leczenia – po półtora roku istnienia tego programu leczenie zastosowano u ponad 80% procent chorych (██████████).

Tabela 15.
Rozpowszechnienie nusinersenu w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni

Wariant analizy	1 półrocze 2019	Rok 2019 - łącznie	1 półrocze 2020
Liczebność populacji	700 (średnia z zakresu 600–800)		
Liczba pacjentów włączonych do programu	131	442	602
Odsetek pacjentów włączonych do programu	19%	63%	86%

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że po objęciu refundacją preparatu nusinersen przez pierwsze 2 miesiące leku nie zastosowano u ani jednego pacjenta, natomiast w trzecim i czwartym miesiącu obowiązywania refundacji lek otrzymało łącznie tylko 13 chorych, podczas gdy w kolejnych miesiącach 2019 roku było to ponad 50 nowych chorych w ciągu miesiąca [7]. Ograniczenia dostępności leku w pierwszych miesiącach refundacji w ramach programu lekowego wynikają z konieczności wdrożenia odpowiednich regulacji dotyczących kontraktowania świadczeń szpitalnych związanych z realizacją programu w tym przypadku odpowiednie zarządzenia opublikowane zostały w drugiej połowie stycznia i w marcu [31, 32]. W przypadku objęcia refundacją terapii TEZ/IVA + IVA w roku 2022 takie opóźnienie nie powinno mieć miejsca, ponieważ program lekowy dla pacjentów z mukowiscydozą, że względu na istniejącą refundację preparatu Kalydeco w populacji z mukowiscydozą o innym genotypie niż populacja docelowa będzie już uprzednio realizowany od kilkunastu miesięcy. Tym samym należy oczekiwać, że wszelkie regulacje prawne umożliwiające kwalifikację pacjentów i ich leczenie powinny być już odpowiednio wdrożone. Dynamika wdrażania programu TEZ/IVA + IVA może być ponadto wyższa niż w przypadku SMA ze względu na fakt, że oceniana terapia dostępna jest w postaci tabletek, podczas gdy nusinersen podawany jest we wkłuciu lędźwiowym, co wymaga hospitalizacji pacjentów i zwiększa obciążenie ośrodków realizujących leczenie. W związku z powyższym w obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że na koniec pierwszego roku refundacji terapia TEZ/IVA + IVA zastosowana zostanie u ██████ pacjentów, natomiast na koniec drugiego roku – u ██████ pacjentów

Założono, że pacjenci będą włączani do programu stopniowo – w równej liczbie w kolejnych miesiącach 2022 roku (██████████ i kolejnych miesiącach 2023 roku ██████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

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

2.7. Koszty

Określenie kosztów w analizie wpływu na budżet oparte zostało bezpośrednio na wynikach analizy ekonomicznej. Analogicznie jak w tej analizie uwzględnione zostały następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty opieki standardowej,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z przeszczepieniem płuc.

Analizę kosztów przedstawioną w analizie ekonomicznej oparto o przeprowadzoną w 2019 roku analizę kosztów w ramach raportu HTA dla produktu Orkambi® [33] poprzez aktualizację kosztów jednostkowych.

Dla celów analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej dla horyzontu 1,5 roku, tj. horyzontu, jaki średnio spędzają pacjenci włączani do terapii TEZ/IVA+IVA w ramach horyzontu analizy wpływu na budżet (w pierwszym roku analizy pacjenci włączani są stopniowo, równomiernie w ciągu roku).

Wyjątek stanowią osoby, które w drugim roku analizy osiągną wiek 6. lat, który umożliwia kwalifikację do leczenia – dla tych pacjentów wygenerowano oddzielnie w modelu CUA wyniki w półrocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na fakt, że osoby te włączane są do terapii równomiernie w trakcie roku, średni czas leczenia w tej populacji to pół roku.

Na podstawie wyników z modelu CUA określono średni koszt miesięczny przypadający na terapię jednego pacjenta. Należy zauważyć, że w rzeczywistości, koszt leczenia w trakcie kolejnych miesięcy jest dynamiczny (np. koszt TEZ/IVA + IVA jest najwyższy na początku leczenia, gdy wszyscy pacjenci są objęci leczeniem, koszty zaostrzeń – są najwyższe pod koniec rozważanego okresu czasu), jednak ze względu na relatywnie krótki horyzont czasowy, przyjęte uproszczenie nie ma istotnego wpływu na wyniki.

Uzyskane wartości – oddzielnie dla pacjentów z populacji docelowej z 2022 roku (populacja ogólna) i w kohorcie pacjentów w wieku 6. lat włączanych do modelu w 2023 roku przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 17.
Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/F – perspektywa NFZ

Kategoria kosztowa	Populacja docelowa z 2022 roku		Populacja docelowa z 2023 roku	
	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC
Koszty związane z chorobą (poza zaostrzeniami)				
Koszty zaostrzeń				
Koszty przeszczepu płuc				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty monitorowania				

* dla kohorty 6-latków rozpoczynających terapię w 2023 roku średni czas terapii w horyzoncie czasowym analizy wynosi pół roku

Tabela 18.
Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/F – perspektywa NFZ + pacjent

Kategoria kosztowa	Populacja docelowa z 2022 roku		Populacja docelowa z 2023 roku	
	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC
Koszty związane z chorobą (poza zaostrzeniami)				
Koszty zaostrzeń				
Koszty przeszczepu płuc				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty monitorowania				

* dla kohorty 6-latków rozpoczynających terapię w 2023 roku średni czas terapii w horyzoncie czasowym analizy wynosi pół roku

Tabela 19.
Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/RF – perspektywa NFZ

Kategoria kosztowa	Populacja docelowa z 2022 roku		Populacja docelowa z 2023 roku	
	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC
Koszty związane z chorobą (poza zaostrzeniami)				
Koszty zaostrzeń				

Kategoria kosztowa	Populacja docelowa z 2022 roku		Populacja docelowa z 2023 roku	
	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC
Koszty przeszczepu płuc	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■
■	■	■	■	■

* dla kohorty 6-latków rozpoczynających terapię w 2023 roku średni czas terapii w horyzoncie czasowym analizy wynosi pół roku

Tabela 20.
Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/RF – perspektywa NFZ + pacjent

Kategoria kosztowa	Populacja docelowa z 2022 roku		Populacja docelowa z 2023 roku	
	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC	BSC
■	■	■	■	■
Koszty związane z chorobą (poza zaostrzeniami)	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń	■	■	■	■
Koszty przeszczepu płuc	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■
■	■	■	■	■

* dla kohorty 6-latków rozpoczynających terapię w 2023 roku średni czas terapii w horyzoncie czasowym analizy wynosi pół roku

W kontekście uzyskanych wyników zwraca uwagę fakt, że w przyjętym horyzoncie obliczeń w analizie ekonomicznej koszty przeszczepień płuc wynoszą 0 zł. Wynik ten jest rezultatem wprowadzonych w modelu analizy ekonomicznej założeń o charakterystyce populacji docelowej i średnim wyjściowym poziomie ppFEV1 > 60% oraz przyjęcia, że wskazaniem do przeszczepienia płuc jest poziom ppFEV1 < 30%. Założenia te implikują, że w modelu nie są generowane koszty transplantacji płuc w pierwszych trzech latach symulacji. Z uwagi na to, że w szerszym kontekście oceniana interwencja pozwala na uniknięcie lub opóźnienie transplantacji płuc, uproszczenie związane z ewentualnym pominięciem kosztów przeszczepienia płuc w analizie wpływu na budżet jest rozwiązaniem konserwatywnym. Jednocześnie ewentualny wpływ na koszty przeszczepień w horyzoncie analizy na budżet należy ocenić jako niewielki.

W związku z opisanym ograniczeniem modelu analizy ekonomicznej w kontekście jego zastosowania w analizie wpływu na budżet, w wynikach analizy wpływu na budżet (a także w ocenie aktualnych kosztów leczenia) pominięto kategorię kosztów przeszczepienia płuc.

2.8. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [5] nie uwzględniono żadnego produktu leczniczego o tych samych wskazaniach lub przeznaczeniach ani podobnej skuteczności do preparatu Symkevi®. W związku z tym w przypadku rozpoczęcia finansowania preparatu ocenianej interwencji w ramach programu lekowego proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu Symkevi®.

Preparat Kalydeco® został objęty refundacją 1 listopada 2020 roku – w grupie limitowej 1216.0, *Iwakaftor* dostępne są preparaty Kalydeco® w postaci granulatu w saszetce, a także opakowanie Kalydeco® zawierające 56 tabletek powlekanych a 150 mg. Preparat Kalydeco® – opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych a 150 mg (lub 75 mg) nie jest aktualnie objęte refundacją, w przypadku tego produktu proponuje się włączenie go do istniejącej grupy 1216.0, *Iwakaftor*.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: rozpowszechnienie terapii TEZ/IVA + IVA,
- wariant C: zmienność parametrów klinicznych modelu dla analizy ekonomicznej,
- wariant D: zmienność parametrów kosztowych modelu dla analizy ekonomicznej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 4.

3. Wyniki analizy

3.1.1. Populacja docelowa

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

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2022–2023 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2022	2023 (populacja docelowa z roku 2022 + osoby osiągnące wiek 6 lat)
Populacja docelowa		
Populacja F/F	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja F/RF	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci rozpoczynających leczenie z zastosowaniem terapii TEZ/IVA + IVA		
Populacja F/F	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja F/RF	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej wynoszą [REDACTED]. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii TEZ/IVA + IVA wynoszą 0 mln zł w horyzoncie analizy.

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej wynoszą [REDACTED]
 [REDACTED] Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii TEZ/IVA + IVA wynoszą 0 mln zł w horyzoncie analizy.

Tabela 22.
 Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	NFZ		NFZ + pacjent	
	2022	2023	2022	2023
Interwencja oceniana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Opieka standardowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostreń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwalifikacja i monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

[REDACTED]

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

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

Kategoria	NFZ		NFZ + pacjent	
	2022	2023	2022	2023
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 27.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2022	2023
Liczebność populacji docelowej – pacjenci rozpoczynający terapię TEZ/IVA + IVA		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 28.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2022	2023
Wydatki płatnika publicznego		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
■	■	■

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2022	2023
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. Analiza wrażliwości

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika oraz pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 29) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 29.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru		Uzasadnienie
		2022	2023	
Liczebność populacji	A0	■	■	Wariant A1: uwzględnienie przeciwwskazań do terapii: Rozdz.2.5.5
	A1	■	■	
Rozpowszechnienie terapii TEZ/IVA + IVA	B0	■	■	Rozdz. 2.6.2
	B1	■	■	
	B2	■	■	
Zmienność parametrów klinicznych modelu dla analizy ekonomicznej	C0	Obliczenia w wariacie podstawowym analizy		Warianty rozważane w celu uwzględnienia zmienności wyników modelu analizy ekonomicznej
	C1	Obliczenia w wariacie analizy, w którym koszty inkrementalne są najmniejsze spośród wariantów analizy określanych ze względu na zmienność parametrów klinicznych (PL_mort)		
	C2	Obliczenia w wariacie analizy, w którym koszty inkrementalne są największe spośród wariantów analizy określanych ze względu na zmienność parametrów klinicznych (Tx_disc)		
Zmienność parametrów kosztowych modelu dla analizy ekonomicznej	D0	Obliczenia w wariacie podstawowym analizy		Warianty rozważane w celu uwzględnienia zmienności wyników modelu analizy ekonomicznej
	D1	Obliczenia w wariacie analizy, w którym koszty inkrementalne są najmniejsze spośród wariantów analizy określanych ze względu na zmienność parametrów kosztowych (cost_TEZ)		
	D2	Obliczenia w wariacie analizy, w którym koszty inkrementalne są największe spośród wariantów analizy określanych ze względu na zmienność parametrów kosztowych (BSC_max)		

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
D1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Podsumowanie wyników zamieszczone zostało poniżej (rozdział 4.4).



Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
A1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■



Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2022	2023	2022	2023
A1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
B2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
C2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D1	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■
D2	Wydatki na terapię TEZ/IVA + IVA	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■

Podsumowanie wyników zamieszczone zostało poniżej (rozdział 4.4).

4.4. Podsumowanie

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowych obliczeń – łączne dwuletnie wydatki inkrementalne w wariantach analizy wrażliwości różnią się od wyników w analizie podstawowej o maksymalnie +7% i -12%. W szczególności, zmienność parametrów kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pozostaje bez wpływu na wydatki inkrementalne wyznaczone w analizie wpływu na budżet.

Wariantem minimalnym obliczeń jest wariant, w którym rozpowszechnienie TEZ/IVA + IVA jest niższe niż w przypadku przyjęcia założeń podstawowych w pierwszym roku analizy ■■■■■■ – w tym wariantcie łączne wydatki inkrementalne w dwuletnim horyzoncie są niższe o 12% względem wyników w analizie podstawowej.

Wariantem maksymalnym obliczeń jest wariant, w którym koszty terapii na 1 pacjenta wygenerowane zostały w analizie ekonomicznej przy takiej parametryzacji zmiennych klinicznych, która w tej analizie prowadzi do największych kosztów inkrementalnych, tj. przy alternatywnych do podstawowych założeń dotyczących przerywania terapii ocenianą interwencją (wariant Tx_disc). Wydatki w tym wariantcie są o 7% wyższe niż w obliczeniach podstawowych.

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obydwa produkty składające się na terapię skojarzoną rozpatrywaną w niniejszej analizie, tj. Symkevi® oraz Kalydeco®, dostępne są w formie tabletek. Ich podawanie nie wymaga dodatkowego monitorowania stanu zdrowia pacjenta, nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i tym samym nie generuje dodatkowych kosztów (stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia ewentualnych działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania terapii TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom, w których realizowany jest istniejący od listopada 2020 program lekowy leczenia mukowiscydozy. Należy podkreślić, że terapia TEZ/IVA + IVA charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i jej stosowanie w dłuższym horyzoncie może przełożyć się na oszczędności w zakresie konieczności finansowania innych świadczeń stosowanych u pacjentów z mukowiscydozą, np. transplantacji płuc. Elementy te uwzględnione zostały w niniejszym opracowaniu, jednak ze względu na relatywnie krótki horyzont analizy korzyści w zakresie wykorzystania świadczeń wynikające ze stosowania TEZ/IVA + IVA są ograniczone.

Podjęcie decyzji o finansowaniu terapii skojarzonej Symkevi®+Kalydeco® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii skojarzonej Symkevi®+Kalydeco® umożliwi dostęp do pierwszej skutecznej interwencji pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie analizowanej terapii w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 34.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu terapii skojarzonej Symkevi®+Kalydeco® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Zidentyfikowane różnice są relatywnie niewielkie: współczynnik ICUR jest o ok. ██████████ w populacji F/RF niż w populacji F/F.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W populacji docelowej nie są dostępne alternatywne metody leczenia, analizowana interwencja byłaby pierwszą dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z mukowiscydozą (poza leczeniem objawowym).
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Finasowanie interwencji umożliwiłoby dostęp do skutecznego leczenia pacjentom, u których obecnie stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na udowodnioną skuteczność wprowadzenie tej interwencji znacząco zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ze względu na wysoką skuteczność, sposób podawania leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa ryzyko niezaakceptowania terapii jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Nie zidentyfikowano.
Możliwość wywoływania lęku	Nie zidentyfikowano.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Nie zidentyfikowano.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie zidentyfikowano.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

6. Podsumowanie i wnioski

Populacja

Prognozowana liczebność populacji F/F wynosi [REDACTED]. Prognozowana liczebność populacji F/RF wynosi [REDACTED]. Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym.

W analizie przyjmuje się, że ani jedna osoba z tej grupy nie będzie stosowała TEZ/IVA + IVA w scenariuszu istniejącym i [REDACTED]. W pierwszym roku refundacji prognozowana liczebność populacji, która rozpocznie terapię z zastosowaniem TEZ/IVA + IVA to [REDACTED].

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TEZ/IVA + IVA ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [REDACTED]. Wydatki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne.

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, prognozowane wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDACTED]. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem TEZ/IVA + IVA w populacji docelowej.

Scenariusz nowy

W przypadku rozpoczęcia finansowania TEZ/IVA + IVA w ramach programu lekowego, [REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż dzięki refundacji terapii skojarzonej modulatorami CFTR możliwe będzie zredukowanie częstości występowania zaostrzeń, a co za tym idzie nastąpi redukcja kosztów związanych z ich leczeniem.

7. Ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych polskich pacjentów z rejestru ECFSPR. Choć źródło to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością, a zakres dostępnych danych umożliwił odpowiednie wyróżnienie z całej populacji z mukowiscydozą odpowiednio pacjentów z wyróżnionym zestawem mutacji i w określonym wieku, należy mieć na uwadze, że rejestr ten nie obejmuje całej populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce i w związku z tym konieczne było dokonanie ekstrapolacji (dane uzyskane od Zamawiającego zawierały już odpowiednie przeliczenia [6]).
- Analiza wpływu na budżet przeprowadzana jest bezpośrednio w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej [1], w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Należy jednocześnie zauważyć, że wpływ ograniczeń dotyczących modelowania przebiegu leczenia w długim horyzoncie czasowym (w szczególności niepewność związana z oceną śmiertelności czy prawdopodobieństwa przeszczepienia płuc), ze względu na dwuletni horyzont analizy wpływu na budżet, można uznać za znikomy.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco®) w terapii mukowiscydozy.

Zakres danych wejściowych wykorzystanych w obliczeniach dla niniejszego oszacowania jest stosunkowo niewielki i obejmuje z jednej strony – oszacowanie liczebności populacji, z drugiej – zestawienie kosztów związanych z prowadzeniem terapii z zastosowaniem terapii TEZ/IVA + IVA dodanej do BSC lub z zastosowaniem BSC w dwuletnim horyzoncie czasowym. Oba te główne elementy – jak się wydaje – można ocenić jako wiarygodne.

Ocena liczebności populacji docelowej określona została w oparciu o dane dotyczące polskich pacjentów ujętych w rejestrze ECFSPR (dane za rok 2019 wygenerowane w roku 2020). Uzyskane zestawienia obejmowały zarówno podział na genotypy – z uwzględnieniem mutacji wyróżnionych we wskazaniu rejestracyjnym preparatu Symkevi®, jak i podział na grupy wiekowe. Dane z rejestru ECFSPR wydają się ponadto być dostatecznie spójne z innymi dostępnymi danymi epidemiologicznymi.

Zestawienie kosztów stosowania rozważanych interwencji w dwuletnim horyzoncie w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego – przy świadomości nieuniknionych ograniczeń takiego modelowania – również można uznać za obciążone stosunkowo niewielkim poziomem niepewności. Horyzont ekstrapolacji wyników dla takich obliczeń jest relatywnie krótki (2 lata w obliczeniach, przy dostępnych danych z ok. pół roku w badaniach), a główna determinanta kosztów inkrementalnych, tj. zużycie TEZ/IVA + IVA, jest w okresie analizy stabilne.

Jedynym parametrem, jaki pozostaje w tej sytuacji elementem niepewnym jest poziom rozpowszechnienia produktu. W obliczeniach przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] Uzyskane wyniki stanowią więc oszacowanie, które należy uznać za konserwatywne.

W kontekście relatywnie niewielkich ograniczeń przeprowadzonej prognozy, komentarza domaga się przede wszystkim sam wynik tejże predykcji. W analizie wpływu na budżet wykazano, że podjęcie decyzji o refundacji terapii TEZ/IVA + IVA będzie się wiązało z istotnym wzrostem wydatków płatnika

publicznego – [REDACTED]
[REDACTED]

Jednocześnie podkreślić należy, że analiza wpływu na budżet powinna być zawsze rozpatrywana w szerokim kontekście wpływu na system ochrony zdrowia, w tym w szczególności w kontekście aspektów etycznych i społecznych. Chorzy na mukowiscydozę w Polsce to grupa o wyjątkowo wysoce niezaspokojonych potrzebach. Oczekiwana długość życia osoby z mukowiscydozą w Polsce jest krótsza o 10-15 lat w stosunku do średniej z innych krajów europejskich [12]. Leki przyczynowe są refundowane w kilkunastu państwach Unii Europejskiej, w tym w państwach o PKB zbliżonym do Polski [34] (w Polsce w listopadzie 2020 roku wprowadzono jedynie refundację preparatu Kalydeco® w bardzo wąskiej grupie pacjentów). Pod petycjami o refundację leków przyczynowych w mukowiscydozie w Polsce przygotowanymi przez Fundację Oddech Życia zebrano już blisko 30 tysięcy podpisów [35], i od listopada 2019 roku złożono w sejmie kilkanaście interpelacji w związku z brakiem finansowania leków przyczynowych w mukowiscydozie [34, 36–48].

Oceniana terapia TEZ/IVA + IVA stanowi niewątpliwie przełom w leczeniu chorych na mukowiscydozę, oferując im skuteczne i bezpieczne leczenie ukierunkowane na przyczynę leżącą u podłoża choroby. Zdolność analizowanej terapii do modyfikowania trajektorii przebiegu choroby pozwala ponadto oczekiwać, że w kolejnych latach pojawią się realne oszczędności w obszarze kosztów opieki standardowej, w tym kosztach związanych z transplantacjami płuc, kosztów pośrednich wynikających z umożliwienia pracy pacjentom lub osobom opiekującym się nimi, a także możliwa będzie redukcja wydatków realizowanych w ramach świadczeń z zakresu ubezpieczeń społecznych.

9. Bibliografia

1. ██████████ (2020) Analiza ekonomiczna. Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥ 6 r. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
2. (2020) ŚCCS: 223 transplantacji płuc, w tym 58 z powodu mukowiscydozy. Dostęp: <https://oddechzyca.pl/aktualnosci/sccs-223-transplantacji-pluc-w-tym-58-z-powodu-mukowiscydozy/> (30.6.2020).
3. (2020) 24th International Congress of the Polish Cardiac Society Online. *Kardiologia Polska* 78(Supp. I):1–243.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Symkevi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> (10.11.2020).
6. Dane dotyczące polskiej populacji z European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Materiały przekazane przez Zamawiającego.
7. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.7.2020).
8. 191/2017 ZLC - Spinraza, nusinersen, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg, 1 fiol. 5ml, EAN 5713219500975 w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0)”. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5280-191-2017-zlc> (16.11.2020).
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
10. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (18.5.2020).
12. Kozierkiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S, Walicka-Serzysko K, Woźniacki Ł, Natkaniec M, Megas B, Gilewski D. (2019) Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Raport. Dostęp: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf.
13. Sands D, Termedia. *Mukowiscydoza: choroba wieloukładowa*. Poznań 2018.
14. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. AOTMiT 2019.
15. (2019) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del CFTR. MAHTA dla Vertex Pharmaceuticals Poland.
16. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. AOTMiT 2019.
17. (2019) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CTFR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. MAHTA dla Vertex Pharmaceuticals Poland.
18. Annual Reports | European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Dostęp: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports> (21.12.2020).
19. Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę, rozprawa doktorska, 2011.

20. Statystyka NFZ - Statystyka Świadczenia - Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1w?S.Name=PRZESZCZEPIENIE+P%C5%81UCA&S.Catalog=1w&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true#> (30.6.2020).
21. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. (2016) Świadczenia gwarantowane obejmujące przeszczepienie płuca. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeńNr: WT.541.40.2016.
22. Meachery G, Soyza AD, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Tocewicz K, Pillay T, Clark S, Lordan JL, Schueler S, Fisher AJ, Dark JH, Gould FK, Corris PA. (2008) Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax* 63(8):725–731.
23. Wiecek S. Liver Changes in the Course of Cystic Fibrosis *Cystic Fibrosis - Heterogeneity and Personalized Treatment [Working Title]* 2019.
24. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westaby D, Khan SA, Bilton D, Simmonds NJ. (2019) The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLOS ONE* 14(4):e0212779.
25. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen | Elsevier Enhanced Reader. Dostęp: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1569199316305719?token=FAD36D7788F3D4B58279B0021EB9FBAA16D27B3F1D2C524596D7AC665CEC654C0414C3BFD6E10F59EF9FDF2436E41153> (30.6.2020).
26. C K, S S, P S, X Z, J E, De K, D H, Tj L, Jh H, M C, T H. (2017) Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology* 66(2):591–601.
27. Łukomska E, Małowicka M, Malinowski M. (2020) Analiza kliniczna. Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥ 12 r.ż. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
28. Wender-Ożegowska Ewa. (2019) Mukowiscydoza a ciąża. *Mukowiscydoza* 2019(55):9–11.
29. (2019) Mukowiscydoza a ciąża – relacje kobiet. *Mukowiscydoza* 2019(55):18–20.
30. Heltshe SL, Godfrey EM, Josephy T, Aitken ML, Taylor-Cousar JL. (2017) Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *Journal of Cystic Fibrosis* 16(6):687–694.
31. [www.ideo.pl ideo-. Zarządzenie Nr 7/2019/DGL](http://www.ideo.pl/ideo-.Zarządzenie%20Nr%207/2019/DGL). Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl,6868.html](http://zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl,6868.html) (16.11.2020).
32. [www.ideo.pl ideo-. Zarządzenie Nr 30/2019/DGL](http://www.ideo.pl/ideo-.Zarządzenie%20Nr%2030/2019/DGL). Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl,6898.html](http://zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl,6898.html) (16.11.2020).
33. (2019) Analiza ekonomiczna. Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. MAHTA dla Vertex Pharmaceuticals Poland.
34. Interpelacja nr 300 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJQE2F> (4.9.2020).
35. (2020) Ponad 26 tysięcy podpisów pod petycjami o refundację leków przyczynowych w mukowiscydozie. Dostęp: <https://oddechycia.pl/aktualnosci/leki-przyczynowe-bez-refundacji/> (3.9.2020).
36. Interpelacja nr 28 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJCEQY> (4.9.2020).
37. Interpelacja nr 55 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJCERT> (4.9.2020).
38. Interpelacja nr 132 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJDC3M> (4.9.2020).
39. Interpelacja nr 160 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJDC4H> (4.9.2020).
40. Interpelacja nr 236 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJLBY2> (4.9.2020).
41. Interpelacja nr 324 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BJRBZ2> (4.9.2020).
42. Interpelacja nr 927 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BK5GDH> (4.9.2020).
43. Interpelacja nr 1708 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BLFJVU> (4.9.2020).
44. Interpelacja nr 5104 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BPAHMM> (4.9.2020).
45. Interpelacja nr 9451 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BSFBB5> (4.9.2020).
46. Interpelacja nr 10123 - tekst. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BSVF8U> (4.9.2020).
47. Interpelacja nr 10795 w sprawie braku refundacji leków przyczynowych na mukowiscydozę, w tym Kalydeco (ivacaftor). Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/interpelacja.xsp?typ=INT&nr=10795>.

48. Interpelacja nr 16735 w sprawie dopuszczenia do obrotu w Polsce leków Kaftrio i Kalydeco, tzw. leków przyczynowych przeciw mukowiscydozie, i uwzględnienia ich przy tworzeniu wykazu leków refundowanych. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/interpelacja.xsp?typ=INT&nr=16735>.

10. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku.....	9
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej.....	10
Tabela 3.	Zalecane dawkowanie produktów Symkevi® i Kalydeco®.....	11
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	12
Tabela 5.	Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą.....	14
Tabela 6.	Dane epidemiologiczne zestawione w Raplocie Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy i opracowaniu „Mukowiscydoza – choroba układowa”	16
Tabela 7.	Dane NFZ – analizy weryfikacyjne dla Kalydeco i Orkambi.....	17
Tabela 8.	Dane z rejestru ECFSPR, populacja z mukowiscydozą ogółem i wyróżnione populacje [6].....	18
Tabela 9.	Dane o pacjentach z Polski z raportu o stanie rejestru ECFSPR za rok 2018 [18].....	18
Tabela 12.	Przeszczepienia płuc – statystyki JGP i dane Poltransplant [20, 21].....	19
Tabela 13.	Obliczenia liczebności populacji docelowej – pierwszy rok analizy	21
Tabela 14.	Obliczenia populacji docelowej – nowi pacjenci w 2023 roku.....	21
Tabela 15.	Rozpowszechnienie nusinersenu w populacji pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni	23
	24
Tabela 17.	Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/F – perspektywa NFZ.....	25
Tabela 18.	Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/F – perspektywa NFZ + pacjent	25
Tabela 19.	Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/RF – perspektywa NFZ	25
Tabela 20.	Koszty miesięczne w modelu BIA – populacja F/RF – perspektywa NFZ + pacjent.....	26
Tabela 21.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2022–2023 – scenariusz istniejący	28
Tabela 22.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	29
	29
	30
	31
	32
Tabela 27.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa.....	32
Tabela 28.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika.....	32
Tabela 29.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	34
	
	
	
	
	
Tabela 34.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu terapii skojarzonej Symkevi®+Kalydeco® ze środków publicznych.....	39
Tabela 35.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	49

11. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 35.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.5.2
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.3
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.1
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5.5, 2.6.1, 2.6.2, 2.7
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 0
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik k analizie

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4 Rozdz. 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. XXXXXXXXXX
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. XXXXXXXXXX
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.8
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	