

ANALIZA EKONOMICZNA



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, dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich, opracowanie raportu

[REDACTED]

analiza danych

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	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	12
1.4. Komparatory	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	14
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	17
2.4. Perspektywa analizy	17
2.5. Horyzont czasowy analizy i długość cyklu	17
2.6. Efekty zdrowotne	18
2.7. Koszty	19
2.8. Dyskontowanie	19
2.9. Próg opłacalności	20
2.10. Analiza wrażliwości	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	22
3.1. Śmiertelność	22
3.1.1. Śmiertelność pacjentów z mukowiscydozą	22
3.1.2. Związek charakterystyki pacjentów z przeżyciem	26
3.1.3. Wyznaczenie śmiertelności populacji w modelu	28
3.2. Progresja choroby i efektywność interwencji	29
3.2.1. Charakterystyka początkowa pacjentów	29
3.2.2. Charakterystyka pacjentów – zmiany w zależności od wieku i leczenia	31
3.2.3. Bezpieczeństwo	37
3.2.4. Stosowanie się do zaleceń (<i>compliance</i>), przerywanie leczenia	38
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	40
3.3.1. Użyteczności stanów zdrowia	40

3.3.2.	Wzrost użyteczności związany z leczeniem.....	44
3.3.3.	Użyteczności po przeszczepie płuc.....	45
3.3.4.	Porównanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	46
3.4.	Przeszczepienie płuc	47
3.5.	Koszty.....	49
3.5.1.	Koszty interwencji ocenianej.....	49
3.5.2.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	50
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	59
4.1.	Zasada działania	59
4.2.	Opcje modelu.....	60
5.	WYNIKI	61
5.1.	Wyniki oceny klinicznej	61
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej.....	61
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	63
6.1.	Zakres zmienności parametrów modelu	63
6.2.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	65
6.3.	Wyniki analizy probabilistycznej.....	67
6.4.	Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości.....	71
7.	WALIDACJA.....	76
7.1.	Walidacja wewnętrzna	76
7.2.	Walidacja konwergencji.....	76
7.3.	Walidacja zewnętrzna	77
<hr style="border: 2px solid black;"/>		
9.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	81
10.	OGRANICZENIA.....	83
11.	DYSKUSJA	84
12.	BIBLIOGRAFIA	87
13.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	90
14.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	92
ANEKS A.....		95
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	95
A.1.1.	Analizy ekonomiczne	95

A.1.2. Użyteczności.....96

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane <i>Adverse Events</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca <i>Best Supportive Care</i>
CEAC	Krzywa akceptowalności <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>
CF	Mukowiscydoza <i>Cystic Fibrosis</i>
CFTR	Białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CFQ-R	Kwestionariusz jakości życia związanej z mukowiscydozą <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPH	Model proporcjonalnego hazardu Cox'a <i>Cox Proportional Hazard Model</i>
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQol 5D</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	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+IVA+BSC) on the other allele</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>
LT	Przeszczep płuc <i>Lung Transplant</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

PEx	Zaostrzenia płucne <i>Pulmonary Exacerbation</i>
PL	Program Lekowy
ppFEV₁	Procentowa przewidywana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa <i>Percent-predicted Forced Expiratory Volume in one second</i>
PTWM	Polskie Towarzystwo do Walki z Mukowiscydozą
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>Quality-Adjusted Life Years</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized Controlled Trial</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>
TEZ/IVA	Tezakaftor / iwakaftor
US CFFPR	Amerykański rejestr pacjentów z mukowiscydozą <i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>
WFAZ	Współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku <i>Weight for age z-score</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco®) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii mukowiscydozy. Analizę przeprowadzono przy zastosowaniu modelu globalnego (*Cost-effectiveness Analyses for SYMKEVI®+KALYDECO® (Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor) for the Treatment of Patients Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis (CF) who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation with a Second Mutation Associated with Residual CFTR Activity*) dostosowanego do warunków polskich.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów. Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z mukowiscydozą (CF):

- 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).

Model obliczeniowy bazuje na wynikach odnalezionych w analizie klinicznej badań oceniających efektywność tezakaftoru/iwakaftoru (TEZ/IVA) skojarzonego z iwakaftorem (IVA) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w porównaniu do BSC (badanie EVOLVE dla populacji F/F w wieku 12+, badanie EXPAND dla populacji F/RF w wieku 12+, badanie EXTEND stanowiące fazę przedłużoną obu prób klinicznych oraz badanie EMBRACE dla populacji F/F i F/RF 6-11 lat). Krótkoterminowe efekty zdrowotne uwzględniają zmianę poziomu ppFEV₁ (procent przewidywanej wartości wydechowej) oraz zmianę współczynnika z-score stosunku masy ciała do wieku. Długoterminowe efekty zdrowotne estymowane są na podstawie modelu zależności śmiertelności pacjentów z mukowiscydozą od wartości parametrów klinicznych opisujących stan pacjenta. Stany zdrowia uwzględnione w modelu są uzależnione od poziomu ppFEV₁, dodatkowo wyróżniony został stan związany z przeszczepem płuc i stan po przeszczepie płuc. Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego. Koszty stanów zdrowia określono w oparciu o przeprowadzoną w roku 2019 i ocenioną przez AOTMiT analizę przeprowadzoną dla produktu Orkambi® (lumakaftor/iwakaftor) stosowanego w leczeniu CF. Koszt terapii skojarzonej otrzymano od Zamawiającego.

Wyniki analizy przedstawiono łącznie w populacji docelowej analizy oraz z podziałem na populację F/F i R/F.

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco®) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii mukowiscydozy. Analizę przeprowadzono przy zastosowaniu modelu globalnego (*Cost-effectiveness Analyses for SYMKEVI®+KALYDECO® (Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor) for the Treatment of Patients Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis (CF) who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation with a Second Mutation Associated with Residual CFTR Activity* [1]) dostosowanego do warunków polskich.

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

Populacja

Pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z CF:

- 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).

Interwencja

Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco® (iwakaftor) dodane do najlepszego leczenia wspomagającego (TEZ/IVA+IVA+BSC).

Komparatory

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

1.2. Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF, ang. *cystic fibrosis*) jest rzadką, nieuleczalną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, której nieunikniony postęp w sposób istotny wpływa na jakość życia pacjenta oraz prowadzi do jego przedwczesnej śmierci. CF jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej, zindywidualizowanej ekspresji klinicznej. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej (CFTR, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia czynności błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. O jakości i długości życia chorych z CF zwykle decydują zmiany w układzie oddechowym. [2]

Aktualnie, podstawą rozpoznania CF są badania przesiewowe noworodków (ang. *cystic fibrosis newborn screening*, CF NBS) oraz objawy kliniczne rozwijające się w pierwszym okresie życia. W Polsce około 90% dzieci przechodzi badania przesiewowe w kierunku CF. [2]

Podstawą opieki nad chorymi z CF jest regularne monitorowanie stanu chorego, powikłań oraz najczęściej występujących chorób współistniejących, tj. przewlekłego zapalenia zatok, marskości wątroby, cukrzycy i osteoporozy. W trakcie spirometrii oznaczany jest między innymi poziom FEV₁ (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, ang. *forced expiratory volume in one second*). FEV₁ w trakcie spirometrii mierzona jest w litrach. Zmierzona objętość jest następnie konwertowana na procent przewidywanej wartości wydechowej (ppFEV₁), która jest korygowana na podstawie danych biometrycznych pacjenta.

Pomiar parametru FEV₁ umożliwia:

- określenie nasilenia objawów choroby płuc:
 - ppFEV₁ >70% – w normie / łagodne zaburzenie czynności płuc;
 - ppFEV₁ 40–69% – dysfunkcja umiarkowana
 - ppFEV₁ <40% – ciężka dysfunkcja;
- śledzenie zmian czynności płuc w czasie;
- ocenę skuteczności interwencji terapeutycznych w leczeniu CF. [2]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy Symkevi® jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem (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. [3]

Zalecane dawkowanie produktu przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Zalecane dawkowanie produktów Symkevi® i Kalydeco®

Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczorem (1 tabletki)
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. [3]

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. [3]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku [4] produkt leczniczy Symkevi® nie jest obecnie refundowany w Polsce. Od 1 listopada 2020 roku refundowany jest natomiast produkt Kalydeco® [5]. 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 zawierające 56 tabletek oraz 75 mg lub 50 mg zawierające 56 saszetek każde, zaś terapia skojarzona TEZ/IVA+IVA+BSC wymaga zakupu opakowania Kalydeco® zawierającego 28 tabletek w dawce 150 mg lub 75 mg w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.

1.4. Komparatory

Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego, komparatorem w niniejszej analizie jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) realizowane z wykorzystaniem substancji czynnych, które są obecnie finansowane w Polsce w leczeniu CF. Aktualnie w leczeniu CF w Polsce w populacji docelowej dostępne są terapie wyłącznie o charakterze objawowym, które stosowane są w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Nie stanowią one alternatywy dla leczenia przyczynowego, są natomiast jego uzupełnieniem. [2] Jedynym modulatorem CFTR finansowanym ze środków

publicznych jest iwakaftor (Kalydeco®), dostępny w Polsce od 1 listopada 2020 roku [5] w populacji pacjentów z mukowiscydozą z mutacją bramkującą genu CTFR (klasy III) w przynajmniej jednym allelu, a zatem w populacji odmiennej od ocenianej w niniejszej analizie.

Chorzy z CF mają dostęp do szeregu preparatów wykorzystywanych przede wszystkim w terapii inhalacyjnej układu oddechowego, w tym leków mukolitycznych, antybiotyków, leków rozkurczających oskrzela. Dodatkowo leczenie refundowane obejmuje również suplementację enzymów trzustkowych, preparaty kwasów żółciowych oraz wybrane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia dietetycznego. [2]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [6] wskazują na istotną poprawę funkcji płuc obserwowaną u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC względem pacjentów stosujących jedynie BSC. Wykazane w analizie klinicznej różnice w efektywności TEZ/IVA++IVA+BSC względem BSC dotyczyły zarówno populacji pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del, jak i pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del (z jedną z odpowiednich mutacji genu CFTR wymienionych w ChPL dla produktu Symkevi®). Skuteczność terapii została wykazana zarówno w populacji dzieci (6-11 lat), jak i młodzieży i dorosłych (12+ lat). Różnice w efektywności analizowanych interwencji były istotne statystycznie.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej stosowanie przedmiotowej terapii przyczynia się do istotnej klinicznie poprawy jakości życia. Profil bezpieczeństwa terapii należy uznać za porównywalny. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia TEZ/IVA+IVA+BSC zostało potwierdzone zarówno w analizie krótkoterminowej (wyniki badań RCT), jak i w analizie długoterminowej.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (wykazane różnice pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w analizie), analizę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności przy wykorzystaniu modelu globalnego dostosowanego do warunków polskich.

Analizę przeprowadzono w formie dostosowania modelu globalnego do warunków polskich. W przypadku, gdy źródła danych zastosowane w analizie ulegały zmianie, zostało to szczegółowo opisane wraz z podaniem pełnych danych bibliograficznych do analizowanych źródeł. W przypadku braku ingerencji w dane z modelu globalnego, przedstawiono skrócony opis danych oraz założeń oraz przedstawione zostały skrócone odwołania do badań zastosowanych w modelu globalnym. Pełny wykaz bibliograficzny przedstawiony został w raporcie technicznym dołączonym do niniejszej analizy [1].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

2.2. Struktura modelu

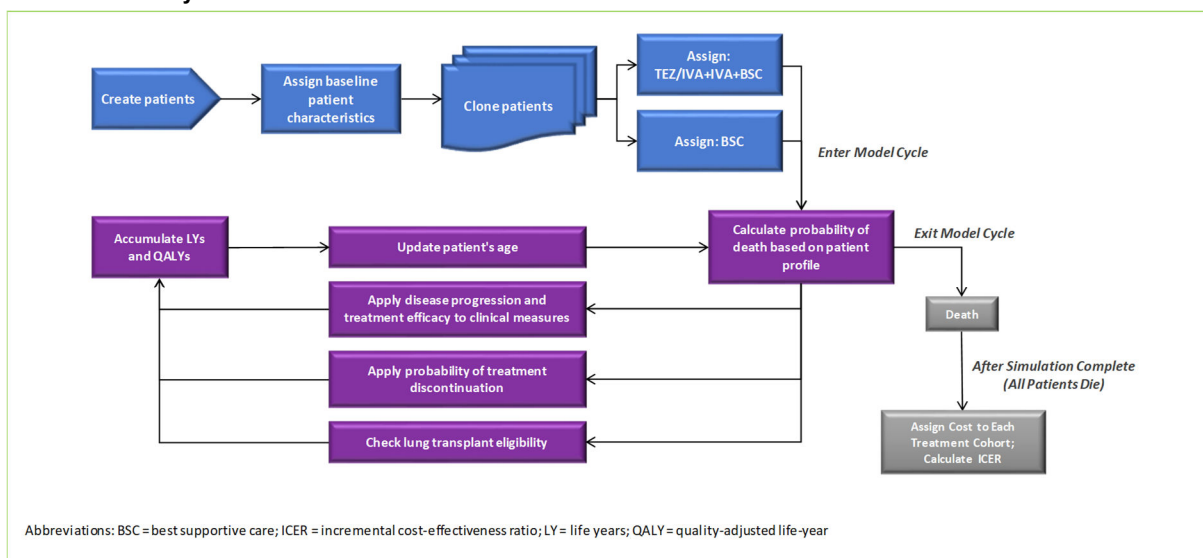
W celu określenia opłacalności terapii skojarzonej Symkevi® + Kalydeco® dodanej do najlepszej opieki wspomagającej (BSC) przeprowadzono dostosowanie modelu globalnego do warunków polskich. Model globalny zbudowany został w postaci mikrosymulacji w obrębie aplikacji MS Excel w celu oceny dożywnych efektów klinicznych i ekonomicznych stosowania terapii skojarzonej Symkevi® + Kalydeco® dodanej do BSC w populacji pacjentów z mukowiscydozą w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej. W porównaniu z innymi modelami opartymi na stanach zdrowia (modele Markowa), pomimo większego obciążenia obliczeniowego (dłuższego czasu obliczeń), mikrosymulacje pozwalają na ujęcie heterogeniczności choroby oraz śledzenie zależnej od czasu charakterystyki pacjentów oraz wyników leczenia, które wpływają na przeżycie pacjentów.

Estymacja przeżycia opiera się na algorytmie opisanym w publikacji Liou 2001 (za dokumentem źródłowym [1]), opisującym wyniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa bazującego na danych z bazy CF Foundation Patient Registry (US CFFPR) z USA. W modelu przeżycie powiązane jest z dziewięcioma czynnikami ryzyka: wiek, płeć, ppFEV₁, roczna liczba zaostrzeń płucnych, infekcje (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] and *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), cukrzyca, współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku, wydolność trzustki. Różnice w przeżyciu pomiędzy interwencjami wynikają z różnic w ppFEV₁, współczynniku z-score (w populacji F/RF) oraz liczby zaostrzeń płucnych, jako że terapia TEZ/IVA+IVA+BSC wpływa na te charakterystyki pacjentów.

Struktura modelu odzwierciedla przebieg choroby w czasie, jak również wpływ leczenia na przebieg choroby. W momencie rozpoczęcia symulacji losowana jest próbka pacjentów (na podstawie charakterystyki wejściowej). Kohorta pacjentów zostaje zduplikowana w celu zachowania zgodności pomiędzy pacjentami w interwencji badanej oraz w ramieniu komparatora – w ten sposób jedyne różnice w generowanych efektach zdrowotnych i kosztach związane są z działaniem ocenianych interwencji. Z każdym cyklem modelu aktualizowany jest stan pacjentów: wiek, ppFEV₁, współczynnik z-score, występowanie zaostrzeń płucnych, przeszczep płuc, cukrzyca, zdarzenia niepożądane oraz dyskontynuacja leczenia. W każdym cyklu aktualizowane jest prawdopodobieństwo zgonu. Bazując na charakterystyce pacjentów w danym cyklu, naliczane są koszty oraz użyteczności stanów zdrowia.

Po przeprowadzeniu wszystkich symulacji w modelu wyznaczone są krzywe przeżycia z wyznaczeniem mediany oczekiwanego przeżycia oraz oczekiwane wartości średnie QALY i kosztów dla każdej z uwzględnionych interwencji / kohort. Na tej podstawie wyznaczone są wartości inkrementalne.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku co najmniej 6 lat z CF:

- 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).

Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Symkevi® w terapii skojarzonej z iwakaftorem (Kalydeco®) [3].

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.5. Horyzont czasowy analizy i długość cyklu

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, jako że mukowiscydoza ma charakter przewlekły i ma wpływ na całe życie pacjentów. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [8], które wskazują, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W analizie nie przeprowadzono obliczeń przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego analizy. Zważając na charakter przewlekły analizowanej jednostki chorobowej oraz działanie leków (utrzymanie funkcji płuc, a nie poprawa), oczekiwane efekty leczenia będą wpływać w większym stopniu na stan pacjenta, patrząc na jego całkowity czas życia, zaś będą zauważalne w mniejszym stopniu w krótkim okresie obserwacji (biorąc pod uwagę miarę efektów zdrowotnych uwzględnionych w modelu – QALY). Przeprowadzenie oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym nie pozwoliłoby na wskazanie wszystkich wyników zdrowotnych i wszystkich kosztów związanych z porównywanymi interwencjami.

W analizie uwzględniono zmienną długość cyklu. W pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia symulacji uwzględniono cykle o długości czterech tygodni, w celu ujęcia krótkoterminowych zmian w stanie zdrowia związanych z zastosowanym leczeniem. Po upływie dwóch lat modelowanie odbywa się w cyklach rocznych, jako że zwiększenie długości cyklu nie wpływa na wyniki modelu, a pozwala na skrócenie czasu potrzebnego na przeprowadzenie obliczeń.

2.6. Efekty zdrowotne

Model skonstruowany na potrzeby analizy opiera się na modelowaniu śmiertelności w zależności od następujących czynników:

- wiek,
- płeć,
- ppFEV₁ (wskaźnik procentowej przewidywanej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej),
- roczna liczba zaostrzeń płucnych (PEX),
- infekcje (*S. aureus* lub *B. cepacia*),
- cukrzyca,
- współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku (WFAZ),
- wydolność trzustki.

Krótkoterminowe dane dotyczące poziomu ppFEV₁ określone zostały w oparciu o wyniki badań odnalezionych w analizie klinicznej [6] (badanie EVOLVE w populacji F/F, obejmujące okres obserwacji 24 tygodnie, badanie EXPAND w populacji F/RF, obejmujące okres obserwacji 8 tygodni oraz badanie EMBRACE w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat, obejmujące okres obserwacji 8 tygodni). Dane dotyczące efektywności analizowanych interwencji są zgodne z modelem globalnym oraz przeprowadzoną w warunkach polskich analizą kliniczną [6].

Pozostałe dane dotyczące przebiegu choroby określono na podstawie modelu globalnego, chyba że wskazano inaczej. W szczególności, estymacja przeżycia opiera się na algorytmie opisanym w publikacji Liou 2001 (za dokumentem źródłowym [1]), opisującym wyniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa bazującego na danych z bazy CF Foundation Patient Registry (US CFFPR) z USA. W modelu przeżycie powiązane jest z dziewięcioma czynnikami ryzyka: wiek, płeć, ppFEV₁, roczna

liczba zaostrzeń płucnych, infekcje (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] i *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), cukrzyca, współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku, wydolność trzustki. Przeżycie bazowe pacjentów z mukowiscydozą określone zostało na podstawie danych brytyjskich (UK Cystic Fibrosis Registry 2008). Pozostałe dane w zakresie przebiegu choroby pochodziły z rejestrów pacjentów z mukowiscydozą: brytyjskiego lub amerykańskiego. Wpływ długoterminowego wpływu stosowania modulatorów CFTR określono w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w dłuższym horyzoncie czasowym: EXTEND (faza przedłużona badań randomizowanych EVOLVE i EXPAND), tam gdzie było to niezbędne, poczyniono odpowiednie założenia.

W celu dostosowania danych do warunków polskich analizie poddano dane z raportów Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, jednak nie odnaleziono w nich informacji możliwych do zastosowania w niniejszej analizie. Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury.

Szczegółowy opis danych zastosowanych w obliczeniach przedstawiono w rozdziale 3 (3.1-3.4).

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty opieki standardowej,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przeszczepienia płuc.

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o przeprowadzoną w 2019 roku analizę kosztów w ramach raportu HTA dla produktu Orkambi® [9] poprzez aktualizację kosztów jednostkowych. Jako że od przeprowadzenia analizy kosztów w raporcie przeprowadzonym dla Orkambi® upłynął rok, oszacowane tamże zużycie zasobów u pacjentów z CF nie powinno ulec zmianie. Dane kosztowe z analizy Orkambi® zostały uznane przez analityków AOTMiT za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym [10], co potwierdza słuszność przyjętego podejścia.

2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8] oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano założenie o braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo, ze względu na specyficzny charakter rozważanego problemu zdrowotnego (efekty zdrowotne odroczone w czasie – poziom ppFEV₁ wpływa na przeżycie pacjentów w długim horyzoncie czasowym, przy jednoczesnym natychmiastowym ponoszeniu kosztów – terapia ciągła z odpłatnością miesięczną za każde sprzedane opakowanie) rozważono scenariusz z uwzględnieniem dyskontowania kosztów (stopą 5% zgodnie z wytycznymi AOTMiT) i jednoczesnym brakiem dyskontowania efektów zdrowotnych.

2.9. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy 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).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł) [11].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 3 000 000 zł.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono losowanie poszczególnych parametrów modelu zgodnie z rozkładem normalnym, log-normalnym, beta lub gamma (w zależności od charakterystyki losowanej zmiennej). Wartość średnią zmiennej ustalano na podstawie wartości deterministycznej w analizie podstawowej. Tam, gdzie było to możliwe, wartość błędu standardowego określono w oparciu o przedział ufności zmiennej, w przeciwnym przypadku przyjęto, że błąd standardowy wynosi 20% wartości średniej. Nie ingerowano w wybór rozkładów prawdopodobieństwa oraz błędu standardowego względem modelu globalnego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji uwzględnionych w analizie,
- naturalnego przebiegu choroby,
- użyteczności stanów zdrowia,
- danych kosztowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Śmiertelność

3.1.1. Śmiertelność pacjentów z mukowiscydozą

Oszacowania śmiertelności oparte są na krzywej przeżycia określającej przeżycie pacjentów z mukowiscydozą (dane lokalne) skompilowanej z modelem Liou 2001 [12], w którym przeżycie uzależnione jest od dziewięciu czynników:

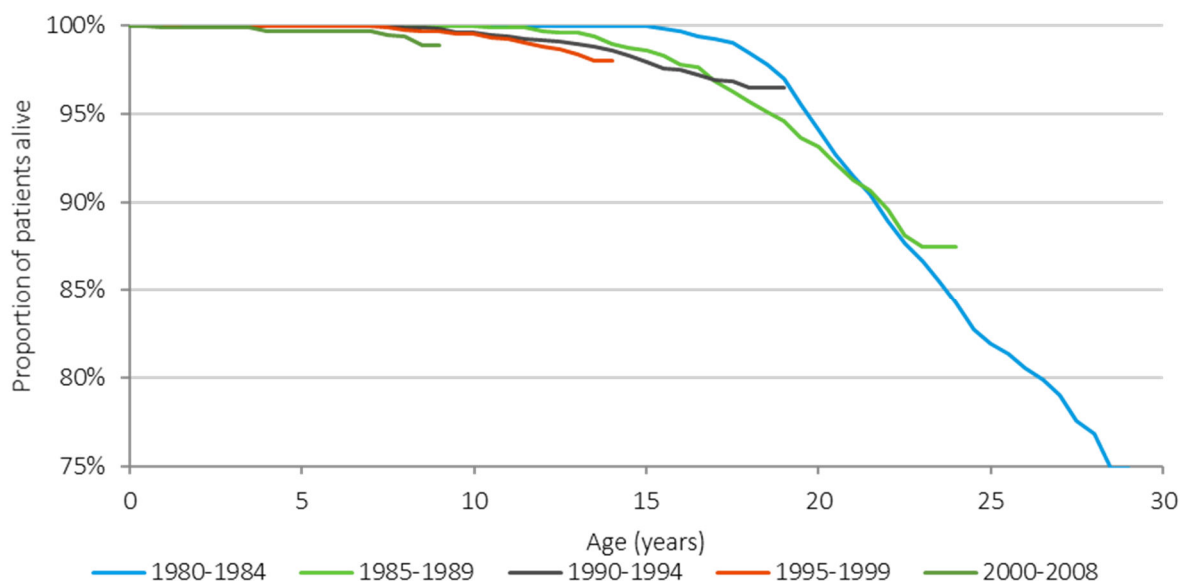
- wiek,
- płeć,
- ppFEV₁,
- roczna liczba zaostrzeń płucnych,
- infekcje (*S. aureus* lub *B. cepacia*),
- cukrzyca,
- WFAZ (współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku),
- wydolność trzustki.

Podejście to pozwala na zróżnicowanie śmiertelności o charakterystyki pacjentów, które w przebiegu mukowiscydozy są zmienne w czasie.

W modelu globalnym bazową śmiertelność pacjentów z mukowiscydozą określono na podstawie danych z rejestru 2008 UKCF, jako danych opisujących śmiertelność pacjentów z CF przed wprowadzeniem modulatorów CFTR na rynek. W rejestrze nie były dostępne kompletne dane dotyczące przeżycia (nie wszyscy pacjenci zmarli w czasie poprzedzającym opracowanie publikacji). Z tego względu w modelu przeprowadzono dopasowanie funkcji parametrycznych do danych opisujących śmiertelność. Analizę przeżycia przeprowadzono w oparciu o dane kohorty pacjentów urodzonych w latach 1985-2008.

W modelu globalnym w pierwszej kolejności krzywe opublikowane w postaci graficznej zdigitalizowano, następnie na tej podstawie przeprowadzono symulację danych pierwotnych pacjentów przy zastosowaniu metod opisanych w publikacjach Tierney 2007 i Ishak 2013. Następnie przeprowadzono dopasowanie wybranych krzywych parametrycznych (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, log-normalna, gamma uogólniona).

Rysunek 2.
Przeżycie pacjentów z CF – rejestr brytyjski



Analiza danych UK związana była z następującymi wyzwaniami: (1) długie okresy wypłaszczonej krzywej w starszych kohortach wiekowych, prawdopodobnie z powodu braku początkowych informacji na temat przeżycia w kohorcie, co powodowało nienaturalne okresy „długowieczności”, które mogą zaburzyć przeprowadzenie projekcji przeżycia oraz (2) przeżycie obserwowane w młodych kohortach było relatywnie krótkie, co również wpływa na wiarygodność przeprowadzonych prognoz.

W oddzielnej analizie przeprowadzonej dla poszczególnych kohort urodzeniowych przewidywana mediana przeżycia była albo nierealistycznie wysoka (ponad 100 lat) albo nierealistycznie niska (około 25 lat). W związku z tym przeprowadzono grupowanie kohort urodzeniowych w celu określenia najbardziej prawdopodobnych danych (zgrupowano dane dla kohort 1990-2008 oraz 1985-2008). Dopasowanie parametryczne danych do krzywych dla kohort urodzeniowych 1990-2008 zostało uznane za mniej odpowiednie: mediana przeżycia przy zastosowaniu rozkładu Gomperta wynosiła 31 lat, jednak krzywa przeżycia malała gwałtownie, tak że żaden pacjent nie dożywał wieku 40 lat. Dla kontrastu, dopasowanie rozkładu Gamma prowadziło do uzyskania krzywej o bardziej realistycznym kształcie, lecz wyznaczona mediana przeżycia wynosiła 55,5 lat, co zostało uznane za zbyt wysoką wartość ze względu na znaczną rozbieżność względem dopasowań dla pozostałych kohort. Finalnie w analizie do modelowania śmiertelności pacjentów z CF zastosowano krzywą Weibulla estymowaną w oparciu o dane kohort urodzeniowych z lat 1985-2008. Oczekiwana mediana przeżycia przy zastosowaniu tego rozkładu wynosi 40,8 lat.

Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym [1]. Poniżej przedstawiono wykres dopasowanych krzywych przeżycia wraz z parametrami rozkładu Weibulla uwzględnionymi w analizie. Przy wyborze odpowiedniego rozkładu prawdopodobieństwa kierowano się wartością mediany przeżycia, wartościami statystyk AIC (kryterium informacyjne Akaike) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarz).

Rysunek 3.
Krzywa Kaplana-Meiera śmiertelności pacjentów z CF wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi

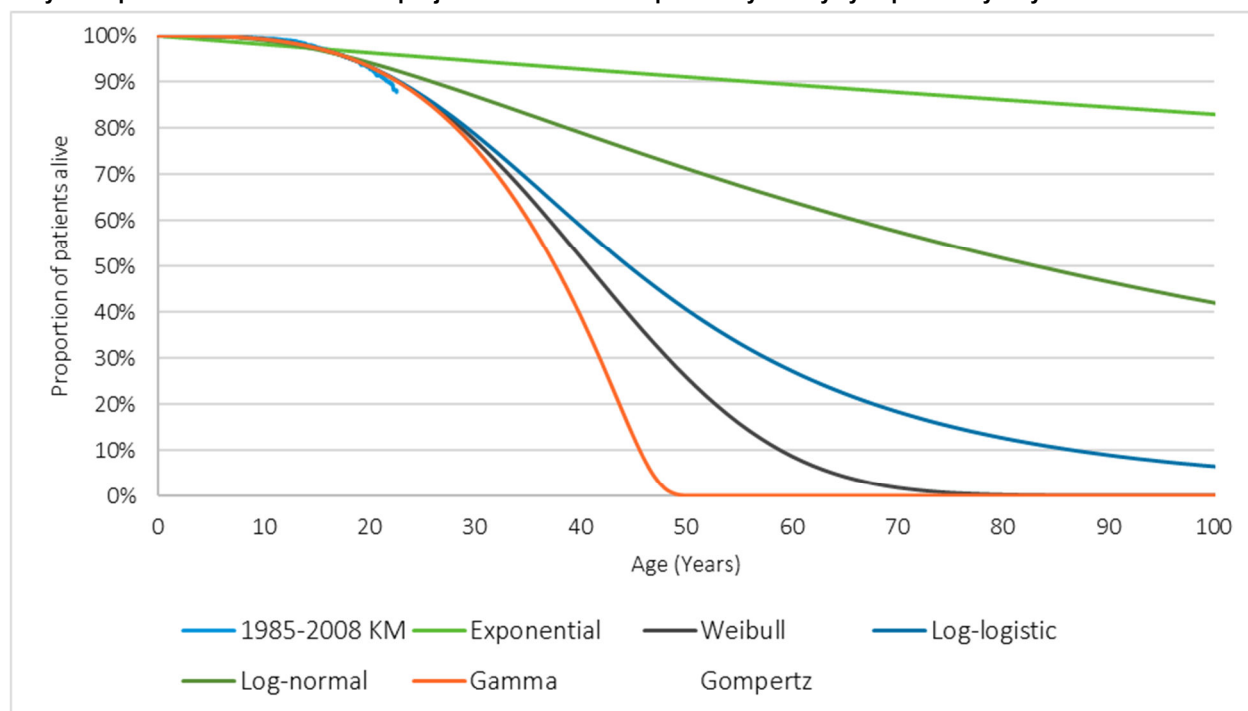


Tabela 2.
Wartości mediany przeżycia oraz statystyk AIC i BIC dla krzywej Weibulla przeżycia pacjentów z CF (dane brytyjskie)

Funkcja parametryczna	Mediana przeżycia (w latach)	90 percentyl	99 percentyl	AIC	BIC
Weibull	40,80	58,9	72,9	702,6	715,6

AIC – Akaike Information Criterion (kryterium informacyjne Akaikego)
BIC – Bayesian Information Criterion (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza)

Tabela 3.
Śmiertelność pacjentów z CF - parametry rozkładu Weibulla, analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Parametr skali (λ)	██████████
Parametr kształtu (γ)	██████████

Przyjęta parametryzacja rozkładu Weibulla charakteryzuje się następującym wzorem na funkcję przeżycia: $S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$.

W analizie wrażliwości do modelowania przeżycia pacjentów z CF przyjęto dane zastosowane w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla produktu Orkambi® [9], w której przeżycie modelowane było na podstawie danych amerykańskich z rejestru 2011 US CFFPR. Modelowanie przeżycia pacjentów w analizie Orkambi® odbywało się na zasadach analogicznych, jak w niniejszej analizie Symkevi®. Jedyna różnica w modelowaniu (za wyjątkiem danych źródłowych) polegała na dodatkowym uwzględnieniu dostosowania hazardu bazowego zgonu indywidualnych pacjentów do ich charakterystyki początkowej. Przeprowadzona przez autorów modelu globalna walidacja wskazała

3.1.2. Związek charakterystyki pacjentów z przeżyciem

Dla każdego pacjenta na podstawie określonej krzywej przeżycia pacjentów z CF wyznaczany jest bazowy hazard zgonu (zależny od wieku pacjenta). Jak wskazano wyżej, podejście to jest różne od uwzględnionego w poprzednich analizach ekonomicznych przeprowadzonych dla dostępnych produktów firmy Vertex (w tym analizach Orkambi® [10] i Kalydeco® [14] ocenianych przez AOTMiT). W poprzednich analizach bazowy hazard zgonu był modyfikowany poprzez uwzględnienie różnicy w charakterystyce początkowej pojedynczych pacjentów z charakterystyką początkową pacjentów, których śmiertelność opisywana jest przyjętą krzywą przeżycia. Usunięcie dostosowania hazardu bazowego zgonu pozwoliło na lepszą prognozę przeżycia pacjentów w modelu, co zostało stwierdzone poprzez porównanie 5-letnich danych przeżycia z modelu z dostępnymi 5-letnimi danymi opisującymi przeżycie pacjentów z CF (dane z długoterminowego badania bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w populacji pacjentów z CF). Szczegółowy opis walidacji przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego (załącznik 1B).

W kolejnych cyklach modelu wartości hazardu zgonu są modyfikowane przy uwzględnieniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH) zmiany przeżycia w zależności od zmiany charakterystyki pacjentów opisanego w publikacji Liou 2001. Model ten bazuje na danych z USA z lat 1993-1998 (rejestr US CFFPR) dotyczących 11 630 pacjentów w wieku od 5,5 do 71,05 lat. Wyodrębniono 9 czynników predykcyjnych dla przeżycia:

- wiek,
- płeć,
- ppFEV₁,
- roczna liczba zaostrzeń płucnych,
- infekcje (*S. aureus* lub *B. cepacia*),
- cukrzyca,
- WFAZ (współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku),
- wydolność trzustki.

Opisany model CPH nie był aktualizowany od czasu jego publikacji. Niemniej jednak, autorzy modelu Liou 2001 przeprowadzili nową regresję logistyczną przy uwzględnieniu danych do roku 2016. W przeprowadzonej analizie wykazano, że pomimo niewielkich różnic w uzyskanych wartościach numerycznych, czynniki przewidujące śmiertelność pozostały niezmienione. Kolejnym wnioskiem było

znakomite dopasowanie modelu z roku 2001 do przeżycia późniejszych kohort i w związku z tym brak jego aktualizacji o nowsze dane.

Wartym odnotowania jest fakt, iż obecność F508del na 0, 1 lub 2 allelach była testowana w modelu i nie okazała się być istotnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności pacjentów z CF.

Poniżej przedstawiono współczynniki modelu predykcji śmiertelności w zależności od charakterystyki pacjentów zastosowane w analizie. Szczegółowe omówienie zastosowanego modelu przeżycia wraz z uzasadnieniem przedstawiono w opisie do modelu globalnego.

Tabela 6.
Współczynniki modelu CPH zastosowane w analizie do modelowania śmiertelności

Zmienna	Współczynnik	SE
Wiek (na rok)	0,011	0,0049
ppFEV ₁ (na punkt procentowy)	-0,042	0,0025
Płeć (kobieta = 1)	0,15	0,074
WFAZ	-0,28	0,041
Wydolność trzustki (tak = 1)	-0,14	0,23
Cukrzyca (tak = 1)	0,44	0,098
<i>S. aureus</i> (tak = 1)	-0,25	0,09
<i>B. cepacia</i> (tak = 1)	1,41	0,19
Roczna liczba ostrych PEx (max 5)	0,35	0,024
Zaostrzenia × <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06

Bazowy współczynnik hazardu dostarcza punkt początkowy modelowania śmiertelności. W każdym cyklu modelu, hazard zgonu pacjenta jest dostosowany w celu odzwierciedlenia zmian w dowolnym z uwzględnionych czynników ryzyka tego pacjenta. Osiągnięte jest to poprzez wyznaczenie hazardu względnego w odniesieniu do hazardu danego pacjenta w poprzednim cyklu. Hazard względny zadany jest wzorem:

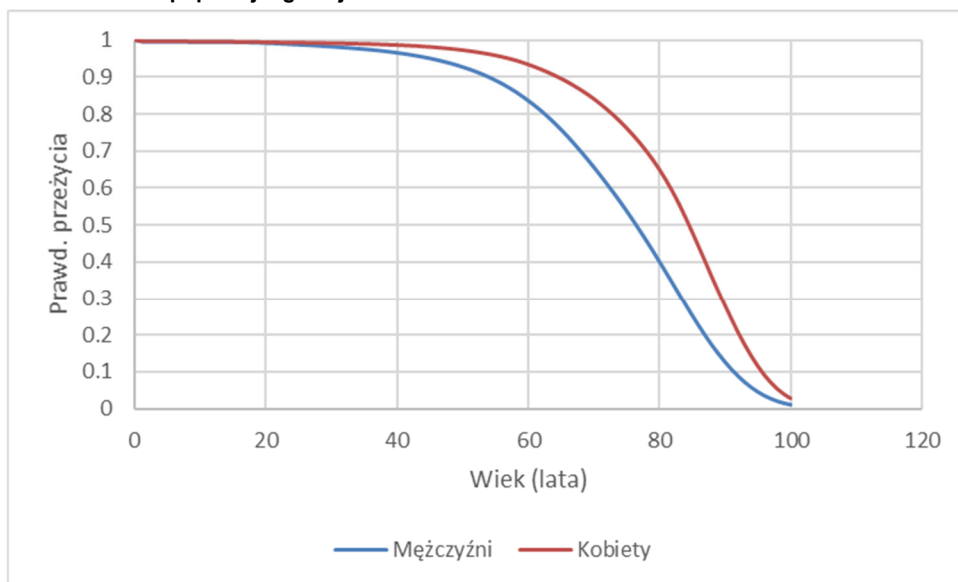
$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)}$$

gdzie β_j to współczynniki modelu CPH wyznaczone w publikacji Liou 2001 dla j-tego czynnika ryzyka, x_j to wartości współczynników ryzyka indywidualnego pacjenta, \bar{x}_j to wartości współczynników ryzyka z poprzedniego cyklu modelu. Tak wyznaczony współczynnik hazardu jest stosowany do hazardu zgonu z poprzedniego cyklu modelu i otrzymywany jest hazard zgonu w danym cyklu. Poprzez powtórzenie opisanego algorytmu możliwe jest wyznaczenie rocznego hazardu zgonu dla pacjenta o zadanej charakterystyce wejściowej.

Powyżej opisana metoda stosowana jest odrębnie do pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC oraz pacjentów stosujących BSC, jako że różnią się oni wartościami czynników ryzyka w czasie.

W modelu założono, że hazard zgonu pacjentów z CF nie może być niższy niż hazard zgonu populacji ogólnej. W celu zdefiniowania granicy hazardów zgonu zastosowano dane z polskich tablic trwania życia na rok 2018 z GUS [15].

Rysunek 4.
Śmiertelność w populacji ogólnej Polski



Cykliczne prawdopodobieństwo zgonu wyznaczone jest jako:

$$p = 1 - e^{-h/t}$$

gdzie h to roczny hazard zgonu, a t to długość cyklu (w latach). W każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu porównywane jest do liczby losowej w celu określenia, czy w tym cyklu wystąpił zgon. Po wystąpieniu zgonu pacjent opuszcza model i rozpoczynana jest symulacja kolejnego pacjenta.

3.1.3. Wyznaczenie śmiertelności populacji w modelu

Na podstawie wyznaczonego przeżycia indywidualnego dla poszczególnych pacjentów w modelu wyznaczana jest liczba pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzenia oraz liczba pacjentów ze zdarzeniem w kolejnych latach. Na tej podstawie wyznaczana jest krzywa Kaplana-Meiera opisująca śmiertelność w populacji modelowanej:

$$S(t) = S(t - 1) \times \left(1 - \frac{n \text{ deaths}_{(t-1,t)}}{n \text{ at risk}_{(t-1,t)}} \right).$$

Na podstawie opisanego wzoru w modelu wyznaczane są krzywe przeżycia oraz mediana przeżycia w populacji.

3.2. Progresja choroby i efektywność interwencji

3.2.1. Charakterystyka początkowa pacjentów

W przypadku populacji F/F charakterystykę początkową (wiek, płeć, współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku, ppFEV₁) określono, jak w modelu globalnym, na podstawie indywidualnych danych [REDACTED] pacjentów w wieku ≥6 lat włączonych do jednego z badań III fazy:

- EVOLVE, badanie porównujące TEZ/IVA+IVA+BSC vs BSC w populacji F/F pacjentów w wieku ≥12 lat ([REDACTED]),
- TRAFFIC i TRANSPORT, badania porównujące LUM/IVA+BSC vs BSC w populacji F/F pacjentów w wieku ≥12 lat ([REDACTED]),
- badanie VX13-809-011 część B i badanie VX14-809-109, porównujące LUM/IVA+BSC vs BSC w populacji F/F w wieku 6-11 lat ([REDACTED]),
- podzbiór pacjentów z populacji F/F z badania VX15-661-113 (ENTRUST) i badania VX16-661-115 (EMBRACE), porównujących TEZ/IVA+IVA+BSC vs BSC w populacjach F/F i F/RF w wieku 6-11 lat ([REDACTED]).

Zastosowanie danych ze wszystkich badań III fazy prowadzonych przez producenta (w tym danych z badań dla lumakaftoru), do których włączono pacjentów z populacji F/F w wieku 6+, pozwoliło na zwiększenie wiarygodności oszacowanych wartości oraz zmniejszenie zmienności populacji zasilającej model.

Jako że populacja pacjentów w wieku 6-11 stanowiła niewielki odsetek wszystkich badanych pacjentów, w analizie dodatkowo przeprowadzono ważenie populacji (poprzez wylosowanie dodatkowych pacjentów w wieku 6-11 lat), tak aby odsetek pacjentów w wieku 6-11 odzwierciedlał aktualne dane populacyjne (2018 UK CFR, 20,7% pacjentów w wieku 6-11).

W przypadku populacji F/RF charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów w wieku 6 lat i więcej włączonych do badań 3 fazy:

- EXPAND, badania porównującego TEZ/IVA+IVA+BSC vs BSC w populacji F/RF pacjentów w wieku ≥12 lat ([REDACTED]),
- podzbiór pacjentów z populacji F/RF z badania VX15-661-113 (ENTRUST, [REDACTED]) i badania VX16-661-115 (EMBRACE, [REDACTED]), porównujących TEZ/IVA+IVA+BSC vs BSC w populacjach F/F i F/RF w wieku 6-11 lat.

Analogicznie jak dla populacji F/F, w populacji F/RF przeprowadzono dodatkowe ważenie populacji w celu odzwierciedlenia aktualnego odsetka pacjentów 6-11 w analizowanej populacji.

Jako że w modelu śmiertelność (patrz rozdz. 3.1.2) i użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 3.3) nie zależą od wydolności trzustki i występowania uwzględnionych infekcji układu oddechowego, charakterystyki pacjentów w tym zakresie nie zostały określone.

Na podstawie opisanych danych na początku symulacji losowanych jest 2000 profili pacjentów. Wyniki dla próbki 2000 pacjentów wykazywały się stabilnością. Poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki początkowej pacjentów. W tabeli, w celach porównawczych, zestawiono również charakterystykę chorych z mukowiscydozą w Polsce (na podstawie danych Rejestru Europejskiego ECFS Patient Registry 2018 [16]).

Tabela 7.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Charakterystyka	Populacja F/F	Populacja F/RF	Populacja polska [16]
Liczba pacjentów z badań	■	■	■
Liczba pacjentów po ważeniu	■	■	■
Wiek (lata)	■	■	■
Płeć (odsetek kobiet)	■	■	■
ppFEV ₁	■	■	■
WFAZ	■	■	■

* 73% populacji polskiej w rejestrze stanowią pacjenci w wieku <18 lat, co stanowi nadreprezentację populacji dziecięcej i wpływa na wartość średnią wieku

** wartość szczytana z wykresu

W modelu globalnym zależne od wieku odsetki pacjentów z cukrzycą uzyskano z rejestru brytyjskiego *2018 UK CF Registry*. W analizie dostosowanej do warunków polskich dane UK zaktualizowano do najnowszych, opublikowanych w 2019 roku i obejmujących dane za rok 2018 (UK CF Registry 2019 [17]). Brak jest danych specyficznych dla Polski z podziałem na wiek pacjentów, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie. Dane polskie (odnalezione w rejestrze ECFSR 2018) uwzględniono w scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 8.
Charakterystyka początkowa pacjentów - odsetki pacjentów z cukrzycą w zależności od wieku

Wiek (lata)	Wartość w modelu	Populacja polska [16]
6–15	7,4%	
16–19		
20–31		20,9%
32–39	31,1%	
40–100		

Dane UK CFR obejmowały pacjentów 10+; w analizie dla populacji 6-9 przyjęto odsetek z populacji 10-15

Roczne występowanie zaostrzeń płucnych wymagających dożylnego podania antybiotyków lub hospitalizacji w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii w modelu określono w zależności od poziomu ppFEV₁ na podstawie relacji opisanej w publikacji Goss 2007 i Whiting 2014, zgodnie z modelem globalnym z uwagi na brak dostępnych danych polskich. W publikacji Goss 2007 przedstawiono dane z rejestru 2004 US CFFPR (*The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*); w

publikacji wykazano, że niższe wartości ppFEV₁ związane są z wyższą częstością występowania zaostrzeń płucnych. Szczegóły opisano w rozdziale dotyczącym częstości występowania zaostrzeń płucnych (rozdz. 3.2.2.4).

W modelu możliwe jest wygenerowanie wyniku średniego w populacji docelowej. W tym celu niezbędne jest określenie udziałów poszczególnych genotypów w populacji. Odpowiednie dane zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [18]. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 9.
Charakterystyka początkowa pacjentów – udziały genotypów w populacji

Genotyp	Udział genotypu
F/F	■
F/RF	■

3.2.2. Charakterystyka pacjentów – zmiany w zależności od wieku i leczenia

3.2.2.1. Wprowadzenie

Charakterystyka kliniczna pacjentów (zmienne z modelu Liu 2001) jest aktualizowana w każdym cyklu modelu. Dodatkowo modelowane jest występowanie zdarzeń niepożądanych, dyskontynuacja leczenia oraz przeszczep płuc. Jak opisano wcześniej, długość cyklu jest zmienna i wynosi 4 tygodnie przez pierwsze dwa lata modelu oraz 1 rok w kolejnych latach. W modelu założono, że płęć, występowanie infekcji *S. aureus* i *B. cepacia* oraz wydolność trzustki nie zmieniają się w czasie. W związku z tym zmienne te nie są różnicujące dla interwencji i komparatora. Również wiek i częstość występowania cukrzycy to zmienne nieróżnicujące (w odróżnieniu od pierwszych wymienionych, ich wartości ulegają zmianie w czasie). W każdym cyklu następuje zmiana ppFEV₁, rocznej liczby zaostrzeń płucnych i współczynnika z-score stosunku masy ciała do wieku; współczynniki te różnicują analizowane interwencje.

3.2.2.2. Cukrzyca

U każdego pacjenta, u którego nie zdiagnozowano początkowo cukrzycy, może ona wystąpić w każdym kolejnym cyklu modelu. Roczna zapadalność na cukrzycę, zróżnicowana względem wieku i płci, określona została w modelu globalnym na podstawie danych z badania Adler 2008 opisującego dane pacjentów z rejestru UK CF Registry z lat 1996-2005. Nie odnaleziono danych polskich w tym zakresie.

Zgodnie z danymi z modelu globalnego w badaniu Adler 2008 wskazano, iż spośród 8029 pacjentów z mukowiscydozą (w wieku 0–64 lat) u 526 wystąpiła cukrzyca w okresie 15 010 pacjento-lat obserwacji.

Tabela 10.
Zapadalność na cukrzycę pacjentów z mukowiscydozą

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
0–9	0,008	0,016
10–19	0,039	0,060
20–29	0,049	0,071
30–39	0,065	0,072
40+	0,051	0,029

3.2.2.3. ppFEV₁

W modelu uwzględniono wpływ stosowania modulatorów CFTR na ppFEV₁ realizowany na dwóch etapach: wzrost ppFEV₁ bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia i opóźnienie poziomu spadku ppFEV₁ w długoterminowym horyzoncie, przez cały czas trwania terapii (do czasu dyskontynuacji terapii lub zgonu).

Wzrost ppFEV₁ bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia

Dla pacjentów stosujących aktywne leczenie przez cały czas obserwacji w badaniach naliczany jest wzrost poziomu ppFEV₁, zaś w przypadku pacjentów stosujących BSC założono stały (bazowy) poziom ppFEV₁ w tym okresie. Uwzględniono czas trwania badania wynoszący 24 tygodnie lub 8 tygodni w zależności od populacji.

W modelu przyjęto wzrost poziomu ppFEV₁ o 4 punkty procentowe dla pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC względem pacjentów stosujących BSC w populacji F/F w wieku 12 lat lub więcej. Wzrost ten obserwowany był w badaniu EVOLVE w okresie obserwacji 24 tygodnie i tak samo przyjęto w obliczeniach, (tj. krótkoterminowy wpływ TEZ/IVA+IVA+BSC naliczany jest w 24-tygodniowym horyzoncie).

W przypadku populacji F/RF i pacjentów w wieku 12 lat lub więcej analogiczny wzrost poziomu ppFEV₁ bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia wynosi 6,8 punktu procentowego dla pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC względem pacjentów stosujących BSC w okresie 8 tygodni, na podstawie wyników badania EXPAND.

Badanie EMBRACE nie było zaprojektowane do przeprowadzenia porównania między grupami (i nie pozwala na to włączona wielkość populacji) i w konsekwencji w analizie uwzględniono łączne wyniki dla populacji 6-11 lat uzyskane w populacji F/F i F/RF. W analizie przyjęto wzrost ppFEV₁ w przypadku terapii TEZ/IVA+IVA+BSC względem BSC wynoszący 2,8 punktu procentowego w horyzoncie 8 tygodni, w oparciu o wyniki badania EMBRACE (łącznie w populacji F/F i F/RF). W analizie wrażliwości (scenariusz EFF_6-11) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu odmiennych wartości dla populacji F/F i F/RF w grupie wiekowej 6-11 lat. Wartości zastosowane w

obliczeniach określono na podstawie analizy *post-hoc* danych z badania EMBRACE i wynoszą 3,2 punktu procentowego w populacji F/F 6-11 oraz 2,9 punktu procentowego w populacji F/RF.

Spadek ppFEV₁ w horyzoncie wieloletnim

Po upływie czasu obserwacji z badań w modelu założono spadek ppFEV₁ w czasie (od poziomu osiągniętego na końcu okresu obserwacji w badaniach). Dla pacjentów stosujących BSC wartość rocznego spadku ppFEV₁ określono na podstawie danych z US CFFPR (lata 2006 do 2014), zgodnie z modelem globalnym. W analizowanym okresie modulatory CFTR nie były stosowane.

Dla określenia wartości rocznych zmian ppFEV₁ u pacjentów stosujących modulatory CFTR, do spadku ppFEV₁ związanego z BSC naliczana jest procentowa redukcja tej dynamiki. Po przerwaniu leczenia modulatorem CFTR u pacjentów naliczany jest spadek ppFEV₁ taki, jak u pacjentów stosujących BSC. Założono dodatkowo minimalną wartość ppFEV₁ na pacjenta wynoszącą 15% w celu uniknięcia nierealistycznych wartości ppFEV₁.

Wartość rocznego spadku ppFEV₁ u pacjentów z populacji F/F w wieku 12 lat lub więcej określono w oparciu o analizę *post-hoc* oceniającą zmianę w funkcji płuc u pacjentów z populacji F/F stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC w porównaniu do nieleczonej grupy kontrolnej. W analizie uwzględniono dane pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC z wystarczającą liczbą danych dotyczących poziomu ppFEV₁ z 24-tygodniowego okresu obserwacji z badania EVOLVE i 96-tygodniowego okresu obserwacji z badania EXTEND. Na podstawie charakterystyki 407 pacjentów leczonych TEZ/IVA+IVA+BSC dobrano odpowiadającą próbkę pacjentów z rejestru US CFFPR (n=1383). Roczna stopa pogorszenia funkcji płuc była istotnie niższa dla pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC vs pacjentów niestosujących leczenia: -0,80 95%CI (-1,31; -0,30) vs -2,08 95%CI (-2,34; -1,82). W związku z tym w modelu założono roczną zmianę pogorszenia funkcji płuc u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC 61,5% ($1 - \frac{-0,80}{-2,08}$) większą względem wyników notowanych u pacjentów stosujących BSC.

Dla populacji F/RF założono procentowy spadek pogorszenia funkcji płuc u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC względem BSC na poziomie 61,5% na bazie danych dla populacji F/F. Nie przeprowadzono analogicznej, jak dla populacji F/F, analizy danych dla populacji F/RF ze względu na niewystarczającą liczbę nieleczonych pacjentów z populacji F/RF w rejestrze US CFFPR. Możliwe, że przyjęte założenie jest konserwatywne, biorąc pod uwagę, że polepszenie funkcji płuc obserwowane w badaniu EXPAND utrzymywało się przez 96 tygodni w badaniu EXTEND.

Dla populacji pacjentów w wieku 6–11 lat, zarówno w populacji F/F i F/RF, przyjęto w modelu 61,5% redukcję spadku ppFEV₁ w przypadku zastosowania TEZ/IVA+IVA+BSC zamiast BSC. Ze względu na brak długoterminowych badań pozwalających bezpośrednio określić wpływ TEZ/IVA+IVA+BSC na ppFEV₁ w grupie pacjentów w wieku 6-11 lat, przyjęto wartości, jak w populacji osób wieku 12 lat lub więcej. Możliwe, że przyjęte rozwiązanie jest konserwatywne, biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla TEZ/IVA+IVA+BSC w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat wykazano wpływ terapii na

parametry kliniczne istotne dla przebiegu choroby w wieloletnim horyzoncie, takie jak wskaźnik oczyszczania płuc (*lung clearance index*, LCI). W kontekście wyraźnego wpływu zmian LCI na początkowym etapie choroby na późniejszy przebieg progresji mukowiscydozy, implementacja redukcji spadku ppFEV₁ na poziomie 61,5% w przypadku pacjentów w wieku 6–11 lat może być uznana za rozwiązanie konserwatywne. [1]

Tabela 11.
Krótkoterminowa zmiana ppFEV₁

Populacja	Czas	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC
F/F, wiek 6–11 lat	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Wartość bazowa ppFEV ₁ + 2,80 (analiza wrażliwości: wartość bazowa +3,2)
	Tyg. 8+	Roczny spadek ppFEV ₁	61,5% redukcja spadku względem BSC
F/F, wiek 12+	Tyg. 1–24	Brak zmiany	Wartość bazowa ppFEV ₁ + 4,00
	Tyg. 24+	Roczny spadek ppFEV ₁	61,5% redukcja spadku względem BSC
F/RF, wiek 6–11 lat	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Wartość bazowa ppFEV ₁ + 2,80 (analiza wrażliwości: wartość bazowa +2,9)
	Tyg. 8+	Roczny spadek ppFEV ₁	61,5% redukcja spadku względem BSC
F/RF, wiek 12+	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Wartość bazowa ppFEV ₁ + 6,80
	Tyg. 8+	Roczny spadek ppFEV ₁	61,5% redukcja spadku względem BSC

Tabela 12.
Roczna zmiana w ppFEV₁ w zależności od wieku

Wiek	Populacja F/F		Populacja F/RF	
	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC*	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC*
6-12 lat	████	████	████	████
13-17 lat	████	████	████	████
18-24 lat	████	████	████	████
25-100 lat	████	████	████	████

* na podstawie procentowego spadku redukcji zastosowanego do danych dotyczących BSC

3.2.2.4. Zaostrzenia

Za modelem globalnym w celu wyznaczenia rocznej częstości występowania zaostrzeń u pacjentów stosujących BSC zastosowano krzywą wykładniczą uzależniającą częstość występowania zaostrzeń od poziomu ppFEV₁. Równanie wyznaczone zostało w publikacji Whiting 2014 na bazie danych z 2004 US CFFPR opisanych w publikacji Goss 2007:

$$rate = ae^{-b \times ppFEV_1}$$

gdzie *rate* to roczna częstość występowania zaostrzeń. W obliczeniach zastosowano dwa równania: osobno dla pacjentów w wieku <18 lat (██████████) oraz osobno dla pacjentów w wieku ≥18 lat (██████████). W analizowanym rejestrze zaostrzenia zdefiniowane były jako zdarzenia wymagające dożylnego podania antybiotyków i/lub hospitalizacji, zatem tylko takie zdarzenia są uwzględnione w modelu.

Tabela 13.
Parametry służące do wyznaczenia częstości występowania zaostrzeń

Wiek	a	b
<18	████	████
≥ 18 lat	████	████

W przypadku pacjentów stosujących BSC w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo występowania zaostrzeń jest modelowane na podstawie opisanych wyżej danych przy uwzględnieniu poziomu ppFEV₁. Dla pacjentów stosujących modulatory CFTR w wieku 12 lat lub więcej prawdopodobieństwa uzyskane dla BSC są modyfikowane zgodnie z ilorazem częstości występowania zaostrzeń w interwencji badanej i interwencji kontrolnej (ang. *rate ratio*).

W analizie możliwe jest zróżnicowanie wartości opisanego mnożnika w okresie obserwacji z badania oraz w czasie długoterminowego leczenia. W analizie podstawowej założono stałą wartość w całym horyzoncie czasowym analizy. Należy podkreślić, że ze względu na definicję ujętych zdarzeń (wymagające zastosowania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji), w analizie kosztów oraz użyteczności stanów zdrowia należy konsekwentnie uwzględnić tego typu zaostrzenia.

Terapia TEZ/IVA+IVA+BSC wpływa zarówno na poziom ppFEV₁, jak i częstość występowania zaostrzeń. Parametry te są ze sobą powiązane i wpływ TEZ/IVA+IVA+BSC na występowanie zaostrzeń może być częściowo zależny od zmian w ppFEV₁. Aby dostosować obliczenia do ewentualnego podwójnego naliczania efektów w modelu zastosowano kalibrację w celu wyznaczenia wskaźnika częstości występowania zaostrzeń dla modulatorów CFTR w relacji do BSC tak, aby uwzględnić wpływ początkowej poprawy w poziomie ppFEV₁. Dla każdej uwzględnionej populacji przeprowadzono obliczenia, a następnie skalibrowano częstość występowania zaostrzeń w początkowych dwóch latach symulacji tak, aby iloraz częstości występowania zaostrzeń w ramieniu modulatora CFTR do BSC był równy analogicznemu ilorazowi obserwowanemu w badaniach klinicznych 3 fazy.

W populacji F/F w wieku 12 lat i więcej zgodnie z danymi z badania EVOLVE pacjenci stosujący TEZ/IVA+IVA+BSC doświadczyli istotnie mniej zaostrzeń, niż pacjenci stosujący BSC – 0,29 vs 0,54 na rok, różnica względna (*rate ratio*) 0,53 (a zatem 47% niższa stopa w przypadku TEZ/IVA+IVA+BSC względem BSC). Wyniki badania EXTEND wskazały na długoterminową stałą roczną częstość

występowania PEx. [REDACTED]

Pomimo braku dobrania wielkości próby w badaniu EXPAND do wykazania zmian w częstości występowania zaostrzeń w populacji F/RF w wieku 12 lat lub więcej w czasie 8 tygodni terapii, otrzymana częstość występowania zaostrzeń była niższa w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC (0,34 zdarzeń na rok względem 0,63 zdarzeń na rok w ramieniu BSC; iloraz (*rate ratio*) 0,54, co oznacza 46% redukcję). Otrzymane różnice nie wykazały istotności statystycznej. Niemniej jednak wyniki fazy przedłużonej badania (EXTEND) wskazują na dodatkowe pozytywne efekty zdrowotne w tym zakresie u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC. [REDACTED]

[REDACTED] Bazując na powyższych wynikach, biorąc pod uwagę konsultacje z ekspertami z zakresu farmakoekonomiki, w modelu globalnym do określenia częstości występowania zaostrzeń przyjęto wartości z badania EXPAND (różnicujące TEZ/IVA+IVA+BSC i BSC), przyjmując, że jest to założenie prawdopodobne, o ile nie konserwatywne.

W przypadku pacjentów w wieku 6–11 lat otrzymujących modulatory CFTR przyjęto brak efektu terapii na częstość występowania zaostrzeń (przyjęto, że występują z identyczną częstością jak w ramieniu BSC), ze względu na fakt, że w badaniach nie oceniano tego punktu końcowego. Przyjęte rozwiązanie to z dużym prawdopodobieństwem założenie konserwatywne. Wpływ leczenia na częstość zaostrzeń u młodszych pacjentów jest prawdopodobnie podobny do efektu obserwowanego u nastolatków i dorosłych, jednak ze względu na niższe ryzyko zaostrzeń u młodszych pacjentów trudniej jest wykazać efekt terapeutyczny w zakresie redukcji tego ryzyka w badaniach klinicznych.

Tabela 14.
Częstość występowania zaostrzeń w zależności od leczenia

Populacja	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC
F/F, 12+	Prognoza zależna od wieku i ppFEV ₁ Tabela 13	[REDACTED]
F/RF, 12+		[REDACTED]
F/F, 6–11		[REDACTED]
F/RF, 6–11		[REDACTED]

3.2.2.5. Współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku

W modelu założono stałą wartość WFAZ dla pacjentów stosujących BSC przez cały czas trwania modelowania.

W populacji F/F w wieku 12 lat i więcej założono brak wpływu stosowania TEZ/IVA+IVA+BSC na współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku, w zgodzie z danymi z badania EVOLVE (brak różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami pacjentów). Biorąc pod uwagę poprawę wyników BMI prezentowane w badaniu EXTEND (przedłużenie badania EVOLVE i EXPAND) założenie to może być założeniem konserwatywnym.

Bazując na wynikach badania EXPAND, w populacji F/RF w wieku 12 lat i więcej dla pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC założono krótkoterminowy wzrost wartości WFAZ wielkości 0,05 do tygodnia 8. Założono, że wzrost ten pozostanie niezmienny do końca symulacji. W przypadku BSC założono brak zmian w wartości WFAZ, analogicznie jak w populacji F/F. Po tym okresie założono brak dodatkowego wpływu stosowania TEZ/IVA+IVA+BSC na współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku, w zgodzie z danymi z badania EVOLVE (brak różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami pacjentów). Biorąc pod uwagę poprawę wyników BMI prezentowane w badaniu EXTEND (przedłużenie badania EVOLVE i EXPAND) założenie to może być założeniem konserwatywnym.

W populacji F/F i F/RF w wieku 6–11 lat założono brak wpływu TEZ/IVA+IVA+BSC na współczynnik z-score stosunku masy ciała do wieku w okresie od 6 do 11 roku życia, ze względu na fakt, że w badaniach w tej grupie wiekowej nie wykazano statystycznie istotnych zmian tego parametru w czasie.

Tabela 15.
Zmiana WFAZ w czasie

Populacja	Czas	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC
F/F, 12+	Tyg. 1–24	Brak zmiany	Brak zmiany
	Tyg. 24+	Brak zmiany	Brak zmiany
F/RF, 12+	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Wartość bazowa + 0,05
	Tyg. 8+	Brak zmiany	Brak późniejszej zmiany
F/F, 6–11	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Brak zmiany
	Tyg. 8+	Brak zmiany	Brak zmiany
F/RF, 12+	Tyg. 1–8	Brak zmiany	Brak zmiany
	Tyg. 8+	Brak zmiany	Brak zmiany

3.2.3. Bezpieczeństwo

W modelu globalnym uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC oraz z różnicą częstości występowania wynoszącą przynajmniej 1%

na niekorzyść TEZ/IVA+IVA+BSC w którymkolwiek z uwzględnionych badań (niezależnie od ciężkości). Dla populacji F/F uwzględniono dane z badania EVOLVE, zaś dla populacji F/RF dane z badania EXPAND. Jako że w modelu globalnym uwzględniono również wyniki innych badań klinicznych (oceniających efektywność lumakaftoru), lista zdarzeń niepożądanych z modelu globalnego odbiega od listy zdarzeń niepożądanych przedstawionych w analizie klinicznej [6]. Ze względu na niewielki wpływ częstości występowania zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy, założenie to nie wpływa na wnioskowanie płynące z niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach (przeliczone na roczne częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości roczne

Zdarzenie niepożądane	Populacja F/F, 6-11		Populacja F/F, 12+		Populacja F/RF, 6-11		Populacja F/RF, 12+	
	TEZ/IVA+IVA+BSC	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC	BSC	TEZ/IVA+IVA+BSC	BSC
Zapalenie nosogardzieli	■	■	■	■	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■	■	■	■	■
Ból głowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Nudności	■	■	■	■	■	■	■	■
Zwiększenie ilości płwociny	■	■	■	■	■	■	■	■
Kaszel	■	■	■	■	■	■	■	■
Kaszel produktywny	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieżyt żołądka i jelit	■	■	■	■	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■	■	■	■	■
Ból podbrzusza	■	■	■	■	■	■	■	■
Przekwienie błony śluzowej nosa	■	■	■	■	■	■	■	■
Katar	■	■	■	■	■	■	■	■

3.2.4. Stosowanie się do zaleceń (*compliance*), przerywanie leczenia

W populacji F/F w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię TEZ/IVA+IVA+BSC w wieku 12 lat lub więcej dla pierwszych 24 tygodni terapii dyskontynuację leczenia określono w oparciu o dane z badania EVOLVE, w którym ■■■■■ pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC przerwało leczenie przed upływem 24 tygodni (co daje roczną stopę przerywania terapii ■■■■■ na pacjenta). Dla kolejnych 96 tygodni zastosowano dane z badania EXTEND – przyjęto roczną stopę przerywania terapii

wielkości [REDACTED]. Po upływie 96 tygodni terapii założono brak przerywania leczenia modulatorami CFTR.

W populacji F/RF w populacji pacjentów rozpoczynających terapię TEZ/IVA+IVA+BSC w wieku 12 lat lub więcej dla pierwszych 8 tygodni terapii dyskontynuację leczenia określono w oparciu o dane z badania EXPAND ([REDACTED] dyskontynuacji na pacjenta na rok). Dla tygodni 8-104 dane dotyczące przerywania leczenia określono w oparciu o informacje z badania EXTEND. Po upływie 104 tygodni terapii założono brak przerywania leczenia modulatorami CFTR.

W populacjach F/F i F/RF w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie TEZ/IVA+IVA+BSC w wieku 6–11 lat, roczna stopa przerywania TEZ/IVA+IVA+BSC w trakcie pierwszych 8 tygodni określona została w oparciu o badanie EMBRACE, w którym 1 spośród 54 pacjentów otrzymujących TEZ/IVA+IVA+BSC przerwał leczenie przed upływem 8 tygodni, co daje roczną stopę przerywania terapii [REDACTED] na pacjenta. Badanie przedłużone w tej populacji nie zostało zakończone, w związku z czym przyjęto, że roczna stopa przerywania leczenia w kolejnych tygodniach odpowiada wartościom obserwowanym u pacjentów w wieku 12 lat lub więcej ([REDACTED]).

Tabela 17.
Dane dotyczące przerywania leczenia uwzględnione w analizie

Grupa wiekowa	Populacja F/F		Populacja F/RF	
	Czas	Stopa przerywania leczenia*	Czas	Stopa przerywania leczenia*
6–11	0–8 tyg.	[REDACTED]	0–8 tyg.	[REDACTED]
	9-104 tyg.	[REDACTED]	9-104 tyg.	[REDACTED]
	>104 tyg.	[REDACTED]	>104 tyg.	[REDACTED]
12+	0–24 tyg.	[REDACTED]	0–8 tyg.	[REDACTED]
	25-120 tyg.	[REDACTED]	9-104 tyg.	[REDACTED]
	>120 tyg.	[REDACTED]	>104 tyg.	[REDACTED]

* na pacjenta na rok

W modelu uwzględniono również stopień stosowania się do zaleceń (*compliance*) w postaci wartości procentowej. Wartości *compliance* określono w oparciu o niepublikowane dane z odpowiednich badań klinicznych (EVOLVE dla populacji F/F 12+, EXPAND dla populacji F/RF 12+ i EMBRACE dla populacji 6-11) dotyczące liczby zużytych tabletek.

Dla późniejszego okresu w modelu przyjęto wartość *compliance* wynoszącą [REDACTED] w celu odzwierciedlenia oczekiwanego *compliance* w rzeczywistej praktyce klinicznej. Przyjęta wartość bazuje na wynikach badania retrospektywnego opisującego wpływ stosowania iwakaftoru na zużycie świadczeń w praktyce klinicznej [19].

Tabela 18.
Stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*)

Populacja F/F 12+		Populacja F/RF 12+		Populacja 6-11	
Czas	Compliance	Czas	Compliance	Czas	Compliance
0–24 tyg.	■	0-8 tyg.	■	0-8 tyg.	■
>24 tyg.	■	>8 tyg.	■	>8 tyg.	■

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

3.3.1. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8] w ramach analizy przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych dotyczący użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). W ramach przeszukania odnaleziono 16 publikacji opisujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mukowiscydozą. Dodatkowo w modelu globalnym przedstawiono również 2 publikacje opisujące wyniki badań nierandomizowanych, Whiting 2014 i Tappenden 2014, które zostały włączone do poniższej analizy. Poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych doniesień.

Tabela 19.
Zestawienie badań dot. użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Badanie	Państwo	Skala	Badana populacja	Liczba pacjentów	Wartość
Acaster 2015 [20]	UK	EQ-5D-3L	Pacjenci z CF, wiek 18+	401	Wartość średnia (SD) Pacjenci ogółem 0,67 (0,28) FEV1≥70%: 0,74 (0,27) 41%<FEV1<70%: 0,70 (0,26) FEV1≤41%: 0,54 (0,29)
Angelis 2015 [21]	UK	EQ-5D-5L	Pacjenci z CF niepoddawani opiece instytucjonalnej	74 (37 dorosłych, z czego 30 odpowiedzi EQ-5D)	Wartość średnia (SD): Dorośli: 0,640 (0,264)
Bell 2019 [22]	Francja, UK, Niemcy, Austria, Irlandia	EQ-5D-5L	Pacjenci z CF, wiek 6+	209 (72 G551D/IVA, 137 F508del/SOC)	Wartość średnia (SE): G551D/IVA: 0,90 (0,02) F508/SOC: 0,81 (0,02)
Bleisch 2019 [23]	Szwajcaria	EQ-5D-3L	Pacjenci po LT, wiek 18+	40 (13 pacjentów z CF); wyn k dla n=23 żywych na koniec badania	Wartość średnia (SD): T0: 70,43 (17,70) T1: 62,17 (25,75) T2: 85,22 (15,04) T3: 87,39 (13,22) T4: 89,57 (12,24)
Bradley 2013 [24]	UK	EQ-5D	Pacjenci z CF i przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i> stosujący antybiotyki, wiek>16 lat	94 (60 bez zaostrzenia, 15 z łagodnym PEx, 19 z ciężkim PEx)	Wartość średnia (95% CI): Bez PEx: 0,85 (0,80-0,89) Łagodne PEx: 0,79 (0,67-0,91) Ciężkie PEx: 0,60 (0,44-0,76)

Badanie	Państwo	Skala	Badana populacja	Liczba pacjentów	Wartość
Chevreul 2015 [25]	Francja	EQ-5D-5L	Pacjenci z CF	240 (82 dorosłych, 158 dzieci); wynik dla 166 osób (75 dorosłych, 91 dzieci)	Wartość średnia (SD) Pacjenci ogółem: 0,730 Dorośli: 0,667 Dzieci: 0,783 Czas choroby 0-9 lat: 0,783 (0,166) Czas choroby 10-19 lat: 0,712 (0,256) Czas choroby 20-29 lat: 0,702 (0,202) Czas choroby ≥30 lat: 0,589 (0,303)
Chevreul 2016 [26]	Bulgaria, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Hiszpania, Szwecja, UK	EQ-5D	Pacjenci z CF poddani opiece ambulatoryjnej; wynik użyteczności podany dla dorosłych	905 (399 dorosłych, 506 dzieci)	Wartość średnia (SD), liczba pacjentów: Bulgaria: 0,668 (0,319), n=18 Francja: 0,667 (0,251), n=82 Niemcy: 0,783 (0,181), n=64 Węgry: 0,720 (0,237), n=50 Włochy: 0,820 (0,232), n=66 Hiszpania: 0,870 (0,151), n=82 Szwecja: 0,525 (0,326), n=2 UK: 0,640 (0,264), n=37
Giron 2016 [27]	Hiszpania	EQ-5D-3L	Pacjenci z CF	145 (66 bez PEx, 47 z łagodnym PEX, 32 z ciężkim PEx)	Wartość średnia EQ-5D VAS: Łagodne PEx: 70,98 Ciężkie PEx: 52,58
Iskrov 2015 [28]	Bulgaria	EQ-5D-3L	Pacjenci z CF poddani opiece ambulatoryjnej	33 (17 dzieci; wartość użyteczności podana dla 23 osób)	Mediana (zakres międzykwartyłowy): 0,592 (-0,385–0,768)
Johnson 2000 [29]	Kanada	EQ-5D-3L	Pacjenci z CF, wiek 18+	39	Wartość średnia EQ-5D VAS: 74,4 Zmiana użyteczności w ciągu roku – średnia (zakres): 0,0 (-0,23–0,64) Zmienne wpływające na wartość EQ-5D w kolejnym roku: wiek, FEV ₁ , hospitalizacja, terapia rhDNase, BMI, wartość EQ-5D w bieżącym roku
Pentek 2014 [30]	Węgry	EQ-5D-5L	Pacjenci z CF	110	Wartość średnia (SD), liczba pacjentów: Wiek 0–13: 0,858 (0,223), n=32 Wiek 14–17: 0,865 (0,174), n=12 Wiek 18+: 0,720 (0,237), n=46
Perez 2020 [31]	USA	EQ-5D	Pacjenci z CF po LT	23	Wartość średnia (SD): T0: 0,56 (0,29) T2: 0,90 (0,09) T3: 0,90 (0,16)

Badanie	Państwo	Skala	Badana populacja	Liczba pacjentów	Wartość
Santana 2012 [32]	Kanada	HUI3	Pacjenci 2 lata po LT, wiek 18+;	214 (39 z CF)	Wartość średnia (SD): CF: 0,74 (0,19) POChP: 0,70 (0,22) PF: 0,65 (0,25) PAH: 0,68 (0,17) Inne: 0,65 (0,28)
Singer 2015 [33]	Kanada	EQ-5D, SG	Pacjenci z zaawansowaną chorobą płuc, wiek 18+	326 (71 z CF)	Zmiany w EQ-5D po LT: CF: 0,28 [0,22; 0,33] POChP: 0,30 [0,26; 0,35] ILD: 0,25 [0,20; 0,30] PAH: 0,22 [0,14; 0,30] Inne: 0,31 [0,22; 0,40] Zmiany w SG po LT: CF: 0,42 [0,35; 0,48] POChP: 0,56 [0,50; 0,61] ILD: 0,47 [0,42; 0,53] PAH: 0,44 [0,34; 0,54] Inne: 0,52 [0,41; 0,63] Efekt LT w wieku 50 lat: EQ-5D 0,24; SG 0,46 Zysk na dekadę życia: EQ-5D -0,01; SG 0,03
Tappenden 2014 [34] (na podstawie Bradley 2010)	UK	EQ-5D	Dorośli z CF i przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i>	94	≥70% 40%-69% <40% 0,86 0,81 0,64 Łagodne PEx -0,01 Ciężkie PEx -0,17
Whiting 2014 [35]	UK	SF-36 EQ-5D	Pacjenci z CF Pacjenci po LT	223 (55% z populacji 408 osób, do których przesłano kwestionariusz) 255	≥70% 40%-69% <40% 0,803 0,749 0,688 Wartość średnia: 0-6 m-cy po LT: 0,75 7-18 m-cy po LT: 0,83 19-36 m-cy po LT: 0,81 >36 m-cy po LT: 0,82
Yi 2003 [36]	USA	TTO, SG, HUI2	Młodzież (12-18) z CF bez LT	65	Wartość średnia (SD): TTO 0,96 (0,07) SG 0,92 (0,15) HUI2: 0,83 (0,16) Wartość średnia w zależności od FEV ₁ : >79% 60%-79% 40%-59% <40% TTO: 0,96 0,97 0,98 0,91 SG: 0,92 0,96 0,96 0,80 HUI2: 0,82 0,85 0,83 0,80

T0 = przed LT, T1 = 2 tygodnie po LT, T2 = 3 miesiące po LT, T3 = 6 miesięcy po LT, T4 = 3 lata po LT

LT – przeszczep płuc; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PF – zwłóknienie płuc, PAH – tętnicze nadciśnienie płuc; ILD – idiopatyczna choroba płuc

W modelu obliczeniowym możliwe jest wprowadzenie wartości użyteczności w zależności od poziomu ppFEV₁, w związku z tym do analizy uwzględniono tylko publikacje raportujące wyniki w zależności od poziomu ppFEV₁. Odnaleziono 4 tego typu publikacje: Acaster 2015, Whiting 2014, Tappenden 2014 i Yi 2003. Jako że największa próba badana uwzględniona została w badaniu Acaster 2015 oraz jako jedyne przedstawiało wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D, preferowanego w wytycznych HTA AOTMiT, wartości z tego badania zastosowano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu danych z badania Whiting 2014 oraz z

publikacji Tappenden 2014. Nie uwzględniono wyników badania Yi 2003, jako że przeprowadzone zostało w populacji osób w wieku 12-18 lat.

W modelu globalnym założono dodatkowo, że występowanie zaostrzeń płucnych związane jest z dodatkowym spadkiem użyteczności wynoszącym 0,07 w czasie wystąpienia zaostrzenia (na podstawie wyników badania STRIVE opisanych w publikacji Solem 2016; jest to badanie RCT porównujące stosowanie iwakaftoru względem BSC w populacji pacjentów z CF). Średni czas trwania zaostrzenia uwzględniony w obliczeniach wynosi 30 dni (na podstawie publikacji Solem 2016, wyniki dla obu ramion badania). Tak wyznaczony czas trwania zaostrzenia oznacza przyjęcie założenia konserwatywnego, gdyż w badaniach dotyczących efektywności modulatorów CFTR wykazano wpływ leczenia zarówno na częstość, jak i na czas trwania zaostrzeń. Należy podkreślić, iż korzyść kliniczna związana ze stosowaniem terapii TEZ/IVA+IVA ujęta jest w modelu poprzez zróżnicowanie liczby zaostrzeń u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC oraz BSC.

W niniejszej analizie odnaleziono dwa badania, w których oceniono użyteczności stanu zdrowia pacjentów z CF z zaostrzeniami płucnymi (Bradley 2013, Giron 2016). W publikacji Giron 2016 wyniki numeryczne podano dla EQ-5D-VAS, a zatem nie uwzględniono ich w dalszej analizie. Na podstawie wyników podanych w publikacji Bradley 2013 można stwierdzić, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów bez zaostrzenia wynosiła 0,85, pacjentów z łagodnym PEx 0,79 i pacjentów z ciężkim PEx 0,60. Ciężki PEx zdefiniowano jako PEx wymagające hospitalizacji, zaś łagodne PEx jako PEx bez konieczności hospitalizacji. Różnica użyteczności związana z PEx wynosi zatem 0,25 (na podstawie różnicy między brakiem PEx i ciężkim PEx). Porównanie wartości średnich w populacji badanej wskazuje, że średnia użyteczność stanu zdrowia pacjentów z CF wynosi 0,67 w badaniu Acaster 2015 (zastosowanej do określenia wartości użyteczności podstawowych stanów zdrowia w modelu) względem 0,85 w badaniu Bradley 2013 (użyteczność bez PEx). Wydaje się zatem, że zastosowanie obniżenia użyteczności o 0,25 będzie prowadziło do zaniżenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów z PEx w modelu. W związku z tym w analizie dostosowanej do warunków polskich uwzględniono wartość spadku użyteczności związanego z PEx na poziomie z modelu globalnego.

W modelu uwzględniono występowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach (a nie tylko zdarzeń ciężkich). W konsekwencji nie uwzględniono dodatkowego spadku użyteczności stanu zdrowia związanego z ich występowaniem.

Dane w modelu dotyczące użyteczności stanów zdrowia są takie same dla populacji F/F i F/RF. Użyteczności zależą w większym stopniu od fenotypu pacjenta – charakterystyki klinicznej opisanej przez poziom ppFEV₁, niż od genotypu.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowane w obliczeniach.

Tabela 20.
Użyteczności stanu zdrowia w zależności od poziomu ppFEV₁ – wartości zastosowane w analizie

Poziom ppFEV ₁	Analiza podstawowa (Acaster 2015)	Analiza wrażliwości (Whiting 2014)	Analiza wrażliwości (Tappenden 2014)
$\geq 90\%$	0,740	0,803	0,86
70%-89%			
40%-69%	0,700	0,749	0,81
<40%	0,540	0,688	0,64
PEx wymagające hospitalizacji / podania dożylnego antybiotyków		-0,07 przez 30 dni	

3.3.2. Wzrost użyteczności związany z leczeniem

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8] użyteczności stanów zdrowia w modelu zostały określone na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Dane z badań klinicznych dotyczących stosowania modulatorów CFTR wskazują na małą wrażliwość wyników kwestionariusza na zmiany w funkcji płuc oraz jakości życia pacjentów z CF. W badaniu STRIVE (badanie RCT dotyczące stosowania IVA) pacjenci z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami czynności płuc wskazywali na bazową średnią użyteczność stanu zdrowia 0,923 oraz 0,870, co jest wynikiem wyższym niż odpowiednia wartość dla populacji ogólnej UK (0,856). W badaniu RCT oceniającym efektywność LUM/IVA bazowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów wynosiła 1 u 63,4% pacjentów. Ograniczenia związane ze stosowaniem generycznych instrumentów oceny jakości życia u pacjentów z CF zaobserwowane zostały również w badaniach przeprowadzonych dla TEZ/IVA+IVA+BSC, gdzie jakość życia mierzona była kwestionariuszem SF-36 – bazowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów wynosiła 0,81.

Nieprawdopodobnie wysokie wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z CF odzwierciedlają przystosowanie się pacjentów do życia z chorobą przewlekłą. Oznacza to, że ich ocena jakości życia będzie wyższa, niż odzwierciedlona w preferencjach społeczeństwa. Wynik taki obserwowany jest w poważnych chorobach przewlekłych, w szczególności tych występujących od narodzenia. Z tego względu w badaniach dotyczących stosowania modulatorów CFTR jakość życia oceniana jest również za pomocą kwestionariusza CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) specyficznego dla jednostki chorobowej. Na podstawie algorytmu opisanego w publikacji Acaster 2019 możliwe jest wyznaczenie użyteczności stanu zdrowia specyficznej dla CF (CFQ-R-8D), które w dokładniejszy sposób odzwierciedlają efekt zmian w wydechowych i niewydechowych parametrach związanych z ciężkością choroby na jakość życia.

Przypisanie użyteczności stanów zdrowia zależnych jedynie od wartości ppFEV₁ i PEx nie uwzględniłoby dodatkowego wpływu stosowania TEZ/IVA+IVA+BSC na inne parametry stanu zdrowia pacjentów. W badaniach EVOLVE i EXPAND stosowanie TEZ/IVA+IVA+BSC związane było z poprawą w wyniku wielu domen CFQ-R, w szczególności funkcjonowania psychicznego, funkcjonowania społecznego, percepcji zdrowia, witalności oraz obciążenia leczeniem. W modelu

uwzględniono opisane efekty poprzez zastosowanie wzrostu użyteczności u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC. Wielkość dodatkowego wzrostu użyteczności określono w oparciu o cytowany wcześniej algorytm wyznaczający wynik użyteczności CF-R-8D na podstawie wyników CFQ-R.

W analizie post hoc wyników badania EXPAND wykazano, że w populacji F/RF stosowanie TEZ/IVA+IVA+BSC związane było ze znacząco wyższą poprawą użyteczności mierzonej za pomocą CFQ-R-8D, niż byłoby to oczekiwane przy uwzględnieniu jedynie poprawy w ppFEV₁. Po dostosowaniu do ppFEV₁, stosowanie TEZ/IVA+IVA+BSC prowadziło do wzrostu użyteczności CFQ-R-8D o 0,04 punktu i w związku z tym taka wartość dodatkowego wzrostu użyteczności została uwzględniona w obliczeniach dla populacji F/RF. Analogiczna analiza została przeprowadzona dla populacji F/F na podstawie wyników badania EVOLVE, jednak uzyskane wyniki nie wykazały istotności statystycznej i w konsekwencji w tej populacji nie uwzględniono dodatkowego wzrostu użyteczności u pacjentów stosujących aktywne leczenie.

Wynik użyteczności CF-R-8D został wyznaczony na podstawie kwestionariusza w wersji dla nastolatków i osób dorosłych. Dotychczas nie określano wartości CFQ-R-8D na podstawie wersji kwestionariusza przygotowanej dla dzieci lub dla rodziców/opiekunów. W związku z tym, dodatkowy wzrost użyteczności pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC w populacji pacjentów w wieku 6–11 lat przyjęto na podstawie wartości zaimplementowanych dla chorych w wieku 12 lat lub więcej (wzrost użyteczności o 0,04 u pacjentów z populacji F/RF otrzymujących TEZ/IVA+IVA+BSC i brak dodatkowego wzrostu użyteczności u pacjentów z populacji F/F w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC).

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dodatkowego wzrostu użyteczności związanego ze stosowaniem TEZ/IVA+IVA+BSC.

Tabela 21.
Dodatkowy wzrost użyteczności pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC

Populacja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
F/F	0,00	0,00
F/RF	0,04	0,00

3.3.3. Użyteczności po przeszczepie płuc

Jednym ze zdarzeń uwzględnionych w modelu jest przeprowadzenie przeszczepu płuc (LT, ang. *lung transplant*), w związku z tym w ramach analizy należy również określić użyteczność stanu zdrowia pacjentów po przeszczepie płuc. W modelu globalnym wartości użyteczności po LT określono na podstawie danych zastosowanych w analizie Whiting 2014 na podstawie wyników publikacji Anyanwu 2001. W badaniu tym opisano użyteczności po LT dla 255 pacjentów z 7 klinik brytyjskich. W analizie Whiting 2014 uwzględniono dane dotyczące obustronnego przeszczepu płuc, jako że pacjenci z CF zazwyczaj przechodzą ten typ przeszczepu. Do wyznaczenia wartości średniej użyteczności po

przeszczepie w analizie Whiting 2014 zastosowano średnią ważoną liczbą miesięcy od przeszczepu, otrzymując średni wynik EQ-5D. Poniżej przedstawiono dane zastosowane w modelu globalnym.

Tabela 22.
Użyteczności stanu zdrowia po LT – model globalny

Czas po LT w miesiącach	Średnia użyteczność	Liczba miesięcy	Użyteczność stanu po LT
0–6	0,75	6	0,81
7–18	0,83	12	
19–36	0,81	18	
>36*	0,82	24	

* w analizie do wyznaczenia średniej przyjęto czas trwania 24 miesiące

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dodatkowo 4 publikacje, w których opisano wyniki użyteczności pacjentów po przeszczepie płuc (Bleisch 2019, Perez 2020, Santana 2012, Singer 2015). W trzech z nich przedstawione zostały wyniki osobno dla populacji pacjentów z CF, w dwóch spośród nich przedstawiono wyniki kwestionariusza EQ-5D. W jednej z wyodrębnionych publikacji (Singer 2015) nie określono przedziału czasowego określenia użyteczności stanu zdrowia po LT. Finalnie na podstawie jednej publikacji (Perez 2020) możliwe jest wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia po LT w zależności od czasu od przeprowadzenia przeszczepu. Poniżej przedstawiono wyniki opisanej publikacji wraz z przeliczeniem użyteczności analogicznie, jak w modelu globalnym.

Tabela 23.
Użyteczności stanu zdrowia po LT – Perez 2020

Czas po LT w miesiącach	Średnia użyteczność	Liczba miesięcy	Użyteczność stanu po LT
0–3	0,56	6	0,87
3–18	0,90	12	
18–36	0,90	18	
>36*	0,90	24	

* w analizie do wyznaczenia średniej przyjęto czas trwania 24 miesiące

W analizie podstawowej użyteczności stanu zdrowia po LT określono jak w modelu globalnym, jako że zastosowane dane charakteryzują się większą dokładnością (uwzględniają węższe odcinki czasu), zostały określone na większej próbie pacjentów oraz uwzględniają brytyjskie normy użyteczności (jak w podstawowych stanach zdrowia). W analizie wrażliwości uwzględniono dane z publikacji Perez 2020.

3.3.4. Porównanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zazwyczaj w analizach farmakoekonomicznych użyteczności stanów zdrowia modelowane są w oparciu o wyniki dotyczące generycznych skal zdrowia (niezależnych od analizowanej jednostki

chorobowej). W warunkach polskich zalecane jest stosowanie wartości użyteczności określonych na podstawie wyników EQ-5D (jak w analizie podstawowej). Dane z badań klinicznych przeprowadzonych przez Vertex (producent modulatorów CFTR) wskazują, iż wartości EQ-5D nie odzwierciedlają znaczących zmian w funkcji płuc. W badaniu rejestracyjnym iwakaftoru (badanie STRIVE) pacjenci z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami funkcji płuc raportowali bazową użyteczność stanu zdrowia EQ-5D w wysokości 0,923 i 0,870 (odpowiednio). Raportowane wartości są wyższe od norm populacyjnych UK (wartość 0,856). Podobnie w badaniu przeprowadzonym dla LUM/IVA 63,4% pacjentów z mukowiscydozą raportowało wartość EQ-5D na poziomie 1,0 (idealne zdrowie). Ograniczenia związane ze skalami generycznymi obserwowane były również w badaniach przeprowadzonych dla TEZ/IVA+IVA+BSC, gdzie raportowana wartość bazowa SF-6D wynosiła średnio 0,81 (badanie EVOLVE).

Nieprawdopodobnie wysokie wartości użyteczności zdrowia raportowane w badaniach odzwierciedlają dostosowanie się pacjentów do życia z chorobą przewlekłą. Powoduje to wyższą autoocenę stanu swojego zdrowia tych pacjentów w porównaniu do norm społecznych. Efekt taki obserwowany jest również w innych chorobach przewlekłych, szczególnie występujących od urodzenia. Dodatkowo ograniczenie górne wartości użyteczności stanów zdrowia nie zostawia przestrzeni na odzwierciedlenie poprawy stanu zdrowia związanego z leczeniem. Z tego względu badania dotyczące stosowania modulatorów CFTR uwzględniają również informacje odnośnie do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R). W opracowaniu Acaster 2019 [37] przedstawiono algorytm pozwalający na wyznaczenie na podstawie wyników CFQ-R wartości użyteczności stanów zdrowia specyficznych dla mukowiscydozy (CFQ-R-8D). Wyznaczone w ten sposób użyteczności stanów zdrowia są bardziej wrażliwe na zmiany ciężkości choroby w porównaniu do skal generycznych. Niemniej jednak, ze względu na kryteria włączenia / wykluczenia z badań dla modulatorów CFTR (poziom $ppFEV_1$ w zakresie 40-90% w badaniu EVOLVE) oraz brak możliwości wyznaczenia wartości CFQ-R-8D w populacji pediatrycznej, miary tej nie uwzględniono w obliczeniach modelu.

Należy podkreślić, że poprzednio opublikowane modele (analiza ekonomiczna Orkambi [9] oraz analiza ekonomiczna Kalydeco [38]) opierały się na danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia bazujących na skalach generycznych. W obliczeniach zastosowano algorytm wyznaczający użyteczności stanów zdrowia wyrażone w skali EQ-5D na podstawie danych dotyczących wartości $ppFEV_1$ oraz zaostżeń przedstawiony w posterze Solem 2016b, natomiast wartości zastosowane w analizie podstawowej Symkevi zastosowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości. W związku z tym, w ramach analizy konwergencji przeprowadzono porównanie wyników, biorąc pod uwagę oba zestawy danych uwzględnione w analizach przeprowadzonych dla Orkambi i Kalydeco.

3.4. Przeszczepienie płuc

Międzynarodowe wytyczne leczenia mukowiscydozy [39] wskazują, iż do przeszczepienia płuc powinni kwalifikować się chorzy z wartością wskaźnika $ppFEV_1$ poniżej 30%. W modelu założono

więc, iż próg ppFEV1 poniżej którego kwalifikacja do przeszczepienia płuc będzie możliwa wynosi właśnie 30%. Zgodnie z biuletynem informacyjnym Poltransplantu [40] na liście osób oczekujących na przeszczepienie płuc znajdowało się 228 chorych. W 2018 r. wykonano łącznie 43 przeszczepienia pojedynczego płuca lub pary płuc. W analizie założono więc, że roczne prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia płuc u chorych z mukowiscydozą, którzy wymagają przeszczepienia, będzie wynosiło 18,86% (dostęp do zabiegu u chorych z CF będzie taki sam jak dostęp u chorych z innymi jednostkami chorobowymi wymagającymi wykonania przeszczepienia). Oszacowane prawdopodobieństwo jest uwzględniane u wszystkich chorych osiągających poziom ppFEV1 mniejszy niż 30 punktów procentowych. W każdym cyklu modelu generowana jest liczba losowa przyjmująca wartość od 0 do 1, która porównana jest z wartością prawdopodobieństwa wykonania przeszczepienia płuc. Jeśli wylosowana liczba jest mniejsza niż prawdopodobieństwo zabiegu (a ponadto spełniony jest warunek, iż wartość wskaźnika ppFEV1 jest mniejsza niż 30%) to zdarzenie to nastąpi, w przeciwnym wypadku zdarzenie to nie nastąpi w danym cyklu.

Konsekwencją wykonania przeszczepienia płuc u chorych jest m.in. zmiana prawdopodobieństwa zgonu chorego. We wspomnianym biuletynie informacyjnym Poltransplantu zamieszczono wyniki przeszczepiania płuc w Polsce, przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki przeszczepiania płuc w latach 1997-2018

Okres	Liczba biorców objętych obserwacją	Liczba zbadanych biorców	% zbadanych biorców	Przeżycie biorcy - liczba	Przeżycie biorcy - %	Przeżycie przeszczepu - liczba	Przeżycie przeszczepu - %
3 msc.	260	260	100,00%	194	74,62%	194	74,62%
12 msc.	217	217	100,00%	139	64,06%	137	63,13%
5 lat	98	98	100,00%	48	48,98%	47	47,96%
10 lat	27	27	100,00%	8	29,63%	8	29,63%

Na podstawie zamieszczonych danych określono, iż prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku po zabiegu wynosi 35,94%, z kolei roczne prawdopodobieństwo zgonu w kolejnych latach po przeszczepieniu oszacowano jako średnią z kolejnych lat, równą 10,69% (interpolując krzywą przeżycia w sposób liniowy pomiędzy okresami 1 roku i 5 lat oraz 5 lat i 10 lat). W analizie wrażliwości zastosowano dane z modelu globalnego w zakresie śmiertelności po LT. W modelu globalnym prawdopodobieństwo zgonu po LT określono w oparciu o dane 8381 pacjentów z CF, którzy otrzymali LT pomiędzy 1990 i 2015. Przyjęte prawdopodobieństwo zgonu wynosi 15,2% w pierwszym roku i 5,4% w kolejnych latach.

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT

Okres	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1 rok	35,94%	15,2%
Kolejne lata	10,69%	5,4%

Wraz z kwalifikacją do przeszczepienia płuc, u chorego następuje dyskontynuacja leczenia TEZ/IVA+IVA, o ile chory wcześniej nie zakończył leczenia z innych powodów.

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty interwencji ocenianej

Koszty jednostkowe produktu Symkevi® i Kalydeco® określono w oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego. Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe zastosowane w analizie.

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

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

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

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

W modelu globalnym w analizie podstawowej uwzględniono erozję ceny TEZ/IVA oraz IVA w czasie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jako że standardowo w modelach farmakoekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich erozja cen nie jest stosowana, w niniejszej analizie założono stałe koszty TEZ/IVA w całym horyzoncie czasowym analizy. Wpływ uwzględnienia erozji cen testowano w ramach analizy wrażliwości (bazując na danych z modelu globalnego).

Zjawisko erozji cen występuje również w warunkach polskich. Dodatkowo, jest ono również ujęte w zapisach ustawy refundacyjnej [41] – w przypadku utraty wyłączności rynkowej, urzędowa cena zbytu odpowiednika ubiegającego się o refundację nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (leku oryginalnego).

3.5.2. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W analizie oprócz kosztów leczenia TEZ/IVA+IVA uwzględniono również:

- koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w programie lekowym,
- koszty opieki standardowej,
- koszty leczenia zaostreżeń,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przeszczepienia płuc.

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o analizę ekonomiczną Orkambi® [9] przeprowadzoną w styczniu 2019 roku. Koszty jednostkowe z analizy Orkambi® zostały zaktualizowane do wartości z aktualnych taryfikatorów NFZ. Pełny opis przeprowadzonej analizy kosztów znajduje się w dokumencie źródłowym [9]. Poniżej przedstawiono podsumowanie zmian wprowadzonych w niniejszej analizie oraz finalne wartości uwzględnione w obliczeniach.

3.5.2.1. Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie lekowym

Testy diagnostyczne przeprowadzane w ramach kwalifikacji oraz monitorowania leczenia określono w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego dla produktu Symkevi® stosowanego w

skojarzeniu z Kalydeco®. Koszty jednostkowe określono w oparciu o Zarządzenie 25/2020/DSOZ [42]. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 28.
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie lekowym – koszty jednostkowe

Test diagnostyczny	Częstość wykonywania		Grupa świadczenia	Świadczenie specjalistyczne	Koszt świadczenia (PLN)
	I rok	II rok i kolejne			
Kwalifikacja*					
Test potowy			w1		
Badanie spirometryczne			w2		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)			w1		
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	1	n/d	w1	w13	133,00
Bilirubina			w1		
Badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła			w2		
Badanie obrazowe klatki piersiowej **			w2		
Konsultacja lekarska (okulista)			n/d	w11	44,00
Monitorowanie					
Test potowy	2	1	w1		
Badanie spirometryczne	2	1	w2	w13	133,00
Badanie mikrobiologiczne płwociny lub wymazu z gardła	2	1	w2		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)	4	1	w1		
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	4	1	w1	w12	75,00
Bilirubina	4	1	w1		
Konsultacja lekarska (okulista)	1	1	n/d	w11	44,00

* badania wykonywane do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (w przyp. badania obrazowego klatki piersiowej do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia)

** do wyceny uwzględniono badanie RTG klatki piersiowej

Za analizą Orkambi® w analizie wrażliwości w ramach kosztów kwalifikacji do programu lekowego uwzględniono również koszty przeprowadzenia diagnostyki genetycznej u 2% pacjentów, u których badania genetyczne nie zostały przeprowadzone [9]. W świetle wyników raportu ECFSPR 2018 [16] odsetek ten jest najprawdopodobniej zawyżony – raportowany odsetek pacjentów z przeprowadzonymi testami genetycznymi w Polsce w 2018 roku wynosi 99,77%.

Koszty jednostkowe określono na podstawie wyceny świadczenia kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (Zarządzenie 167/2019/DSOZ, załącznik 1 [43]). Dodatkowo w ramach tego scenariusza obliczeniowego wycenę badania obrazowego klatki piersiowej przyjęto na podstawie najdroższego z

możliwych testów diagnostycznych w tej kategorii – badania rezonansu magnetycznego (MR), w przeciwieństwie do założonego w analizie podstawowej badania RTG klatki piersiowej. Koszt jednostkowy MR określono na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ [44]. Spośród trzech świadczeń, w ramach których możliwe jest rozliczenie MR jednej okolicy anatomicznej, uwzględniono świadczenie o najwyższej wartości punktowej (badanie najdroższe) tj. świadczenie: *MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym*. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu MR, uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 29.
Koszt rezonansu magnetycznego uwzględniony w analizie wrażliwości

Kod świadczenia	Wykaz świadczeń rozliczanych w ramach zakresu	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746	1 zł	746 zł

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych kosztowych dotyczących kwalifikacji i monitorowania leczenia uwzględnionych w analizie.

Tabela 30.
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie lekowym – podsumowanie

Zakres	Koszt (PLN)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Kwalifikacja		
Diagnostyka	133,00	879,00
Wizyty lekarskie		44,00
Diagnostyka cytogenetyczna	0	21,27 (2% *1065,02)
Łączny koszt kwalifikacji	177,00	944,27
Monitorowanie		
Diagnostyka – I rok		416,00
Diagnostyka – II rok i kolejne		133,00
Wizyty lekarskie – I rok		44,00
Wizyty lekarskie – II rok i kolejne		44,00
Łączny koszt monitorowania w I roku		460,00
Łączny koszt monitorowania w II roku i latach kolejnych		177,00

3.5.2.2. Koszt opieki standardowej

Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [2] każdy pacjent z mukowiscydozą wymaga indywidualnego podejścia, które powinno obejmować:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;

- leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki;
- leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych;
- leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań CF.

W analizie ekonomicznej dotyczącej Orkambi® uwzględniono leczenie farmakologiczne (leki mukolityczne, rozkurczające oskrzela, glikokortykosteroidy, enzymy trzustkowe i antybiotyki) oraz niefarmakologiczne (rehabilitacja oddechowa, tlenoterapia oraz dieta). Koszty przyjęte w analizie dotyczącej Orkambi® oszacowane zostały na podstawie analizy dla produktu Kalydeco® przy wykorzystaniu wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu mukowiscydozy w Polsce oraz kosztów leków stosowanych wśród pacjentów z mukowiscydozą, specjalistycznych porad ambulatoryjnych, świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych, świadczeń szpitalnych oraz świadczeń finansowanych oddzielnie na podstawie taryfikatora NFZ. Zgodnie z podejściem przyjętym w analizie dotyczącej Orkambi® dane skorygowano o wskaźnik cen towarów i usług za lata 2018-2019 [45]. Poniżej przedstawiono otrzymane dane.

Tabela 31.
Koszt najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) na podstawie analizy dotyczącej Orkambi®

Perspektywa	Roczny koszt z analizy Kalydeco® (PLN)	Roczny koszt z analizy Orkambi® (PLN)*	Roczny koszt w niniejszej analizie (PLN)**
Perspektywa NFZ	██████	██████	██████
Perspektywa wspólna	██████	██████	██████

* dane przeliczone przy zastosowaniu wskaźnika cen towarów i usług za okres 2015-październik 2018

** dane przeliczone na podstawie wartości z Kalydeco® przy zastosowaniu wskaźnika cen towarów i usług za okres 2015-2020

Analogicznie jak w analizie dotyczącej Orkambi®, koszty BSC zróżnicowano w zależności od poziomu ppFEV₁. Na podstawie danych z publikacji Jackson 2017 [46] w pierwszej kolejności zastosowano współczynnik proporcjonalności ██████ między kosztami dla chorych z przynajmniej jedną mutacją klasy II (F508del) a mutacją klasy III (G551D), otrzymując koszt dla chorych z mutacją F508del. W kolejnym kroku koszt zróżnicowano ze względu na poziom ppFEV₁ (wartości za analizą Orkambi®). Poniżej przedstawiono wartości finalnie zastosowane w obliczeniach wraz z poszczególnymi krokami obliczeniowymi.

Tabela 32.
Koszty BSC w zależności od ppFEV₁ – wartości uwzględnione w analizie

Poziom ppFEV ₁	Wartość średnia kosztów (PLN)		Mnożnik F508del	Mnożnik dla przedziału ppFEV ₁	Wartość kosztów w zal. od ppFEV ₁ (PLN)	
<40						
40–69						
≥70						

W analizie wrażliwości przyjęto wartości minimalne i maksymalne z analizy Orkambi® przeliczone o wskaźnik cen towarów i usług. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 33.
Koszty BSC – analiza wrażliwości

Perspektywa	Koszt BSC (roczny) (PLN)		
	ppFEV ₁ <40	ppFEV ₁ 40 - 69	ppFEV ₁ ≥70
Scenariusz minimalny			
Perspektywa NFZ			
Perspektywa NFZ+pacjent			
Scenariusz maksymalny			
Perspektywa NFZ			
Perspektywa NFZ+pacjent			

W modelu globalnym, na podstawie badania dotyczącego zużycia zasobów przed i po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem w USA, założono redukcję kosztów związanych z opieką szpitalną () oraz farmakoterapią () u pacjentów stosujących modulatory CFTR względem pacjentów stosujących BSC. Jako że w niniejszej analizie koszty związane z BSC są wyznaczone bez uwzględnienia podziału na opiekę szpitalną, opiekę ambulatoryjną, farmakoterapię i inne, w obliczeniach nie uwzględniono redukcji kosztów BSC u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA. Należy podkreślić, że powyższe jest postępowaniem konserwatywnym. W analizie wrażliwości zbadano wpływ tego założenia na wnioski płynące z analizy – na podstawie całkowitych kosztów ponoszonych na BSC jako jedyny rodzaj terapii oraz u pacjentów stosujących BSC wraz z TEZ/IVA+IVA wyznaczono procentową redukcję kosztów całkowitych. Poniżej przedstawiono wartości procentowej redukcji kosztów BSC zastosowanej w analizie wrażliwości.

Tabela 34.
Procentowa redukcja kosztów BSC u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC – analiza wrażliwości

Poziom ppFEV ₁	Model globalny		Procentowa redukcja kosztów	Analiza polska – roczny koszt BSC w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC	
	Wartość średnia rocznych kosztów BSC w ramieniu BSC	Wartość średnia rocznych kosztów BSC w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa NFZ+pacjent [PLN]
<40	██████	██████	██████	██████	██████
40–69	██████	██████	██████	██████	██████
≥70	██████	██████	██████	██████	██████

Leczenie w znaczny sposób przedłużające przeżycie pacjentów (takim leczeniem jest TEZ/IVA+IVA) przedłuża również czas stosowania opieki nad pacjentem (BSC). Jako że opieka nad pacjentem z CF jest kosztowna, przedłużenie przeżycia pacjentów związane jest nie tylko z dodatkowymi kosztami terapii, ale również z dodatkowymi wysokimi kosztami opieki nad pacjentem (niezwiązanymi z leczeniem). Efekt ten powoduje dewaluację terapii zwiększających przeżycie pacjentów, co jest sprzeczne z wartością takiego leczenia dla społeczeństwa. Ograniczenia te były opisane wcześniej w publikacji Retzler 2019, w której wykazano, że często terapie onkologiczne okazują się nieopłacalne pomimo przyjęcia ich zerowego kosztu (jedynie ze względu na zwiększenie kosztów związanych z opieką nad pacjentem żyjącym dłużej, niż bez zastosowanego leczenia). W związku z tym w analizie wyróżniono koszty BSC w okresie wydłużonego przeżycia pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA, a wartość ICUR wyznaczono bez uwzględnienia tych kosztów. Koszty związane z leczeniem TEZ/IVA+IVA naliczane są przez cały czas trwania leczenia.

Wpływ opisanego założenia został przetestowany w analizie wrażliwości, gdzie uwzględniono wpływ naliczania kosztów BSC na ICUR również w czasie wydłużonego przeżycia pacjentów stosujących BSC.

3.5.2.3. Koszt leczenia zaostrzeń

Koszty leczenia zaostrzeń wyznaczono w analogiczny sposób, jak koszty opieki standardowej (na podstawie danych z analizy Orkambi® przeliczonych o wskaźnik inflacji). Poniżej przedstawiono dane źródłowe wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie.

Tabela 35.
Koszt leczenia zaostrzeń na podstawie analizy Orkambi® - analiza podstawowa

Perspektywa	Roczny koszt z analizy Kalydeco® (PLN)	Roczny koszt z analizy Orkambi® (PLN)*	Roczny koszt w niniejszej analizie (PLN)**
Perspektywa NFZ	██████	██████	██████
Perspektywa wspólna	██████	██████	██████

* dane przeliczone przy zastosowaniu wskaźnika cen towarów i usług za okres 2015-październik 2018

** dane przeliczone na podstawie wartości z Kalydeco® przy zastosowaniu wskaźnika cen towarów i usług za okres 2015-2020

W analogiczny sposób otrzymano wartości kosztów leczenia zaostrzeń w minimalnym i maksymalnym scenariuszu analizy wrażliwości dotyczącej kosztów (na podstawie wartości minimalnych i maksymalnych z analizy Orkambi®).

Tabela 36.
Koszt leczenia zaostrzeń na podstawie analizy Orkambi® - analiza wrażliwości

Perspektywa	Scenariusz minimalny (PLN)	Scenariusz maksymalny (PLN)
Perspektywa NFZ	■	■
Perspektywa wspólna	■	■

3.5.2.4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie obejmują:

- zapalenie nosogardzieli,
- biegunkę,
- ból głowy,
- nudności,
- zwiększenie ilości plwociny,
- kaszel,
- kaszel produktywny,
- nieżyt żołądka i jelit,
- wymioty,
- ból podbrzusza,
- przekrwienie błony śluzowej nosa,
- katar.

Jako że w modelu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów, niezależnie od ich stopnia ciężkości, w analizie założono wycenę leczenia zdarzeń niepożądanych na poziomie wizyty specjalistycznej W11 (świadczenie specjalistyczne 1-go typu). Koszt jednostkowy świadczenia wyznaczono w oparciu o dane z zarządzenia 25/2020/DSOZ [47].

Tabela 37.
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Parametr	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,00 zł	44,00 zł

3.5.2.5. Przeszczepienie płuc

Koszty związane z przeszczepieniem płuc uwzględnione w analizie obejmują:

- zabieg przeszczepienia płuc (koszt naliczany jednorazowo u pacjentów),
- leczenie immunosupresyjne (koszt naliczany w każdym cyklu u pacjentów po przeszczepieniu).

Założenia przyjmowane w przypadku analizy kosztów związanych z przeszczepieniem płuc są analogiczne do założeń przyjętych w analizie ekonomicznej dla Orkambi®.

Koszt zabiegu przeszczepienia płuc określono na podstawie Zarządzenia 23/2020/DSOZ [48]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt zabiegu.

Tabela 38.
Koszt związany z przeszczepieniem płuc u pacjenta z mukowiscydozą

Nazwa zakresu świadczeń	Procedura	Kod produktu	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Cena punktu	Koszt świadczenia
Przeszczepienie płuca	Wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą	5.54.01.0000019	325 933,00	1,00 zł	325 933,00 zł

Postępowanie terapeutyczne po transplantacji płuc wymaga przyjmowania leków immunosupresyjnych do końca życia. Informacje o zużyciu leków określono identycznie jak w analizie ekonomicznej dla preparatu Orkambi®, tj. w oparciu o Zalecenia immunosupresji po przeszczepieniu płuca (wersja z 2018 roku [49]; w analizie Orkambi® wykorzystano wersję z 2016 r.). Przyjęto, że pacjent po przeszczepieniu płuc leczony jest schematem mykofenolan mofetylu, takrolimus oraz prednizolon, który w tych zaleceniach wskazywany był jako najczęstszy.

W obliczeniach wykorzystano średnią masę ciała pacjentów z badania EVOLVE, a dawkowanie preparatu takrolimus określono w oparciu o odpowiednią charakterystykę produktu leczniczego [50].

Koszt jednostkowy poszczególnych substancji czynnych określony został jako średnia wszystkich refundowanych preparatów zawierających daną substancję czynną. Ceny poszczególnych preparatów określono w oparciu o właściwe Obwieszczenie Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2021 roku [4].

Tabela 39.
Koszty leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu płuc w modelu

Substancja	Przyjęte dawkowanie	Koszt g/mg substancji		Roczny koszt terapii daną substancją (PLN)		Roczny koszt terapii immunosupresyjnej (PLN)	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
Mykofenolan mofetylu	1 g/dzień	2,92 zł	4,27 zł	1 067,66	1 560,85		
Takrolimus	0,125 mg/kg m.c./dzień	3,83 zł	3,94 zł	10 240,84	10 525,91	11 423,36	12 295,71
Prednizolon	5 mg/dzień	0,06 zł	0,11 zł	114,86 zł	208,95 zł		

W przypadku pacjentów po LT koszty związane z terapią TEZ/IVA+IVA nie są naliczane, gdyż leczenia nie kontynuuje się po przeprowadzeniu przeszczepu płuc. W modelu u pacjentów po LT nie są naliczane również koszty BSC, ponieważ po przeprowadzeniu LT nie są monitorowane wyniki zdrowotne w postaci poziomu ppFEV₁.

3.5.2.6. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.

Tabela 40.
Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie

Kategoria kosztowa	Scenariusz	NFZ [PLN]	NFZ + Pacjent [PLN]
Koszt Symkevi®			
Koszt Kalydeco®			
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym	Analiza podstawowa		177,00
	Analiza wrażliwości		944,27
Monitorowanie leczenia w programie lekowym – I rok			460,00
Monitorowanie leczenia w programie lekowym – II rok i kolejne lata			177,00
Koszty BSC	Analiza podstawowa		
	Scenariusz minimalny		
	Scenariusz maksymalny		
Redukcja kosztów BSC u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC	Analiza podstawowa		
	Analiza wrażliwości: koszty BSC w ramieniu TEZ/IVA+IVA+BSC		
Koszty leczenia zaostrzeń	Analiza podstawowa		
	Scenariusz minimalny		
	Scenariusz maksymalny		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Analiza podstawowa	44,00 / Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego	
Koszty przeszczepienia płuc			325 933,00
Koszty leczenia immunosupresyjnego – roczny koszt terapii	Analiza podstawowa	11 423,36	12 295,71

4. Charakterystyka modelu

4.1. Zasada działania

Model zbudowany został w postaci mikrosymulacji poszczególnych pacjentów. Struktura modelu opisana została w rozdziale 2.2. Poniżej przedstawiono techniczne aspekty związane z modelowaniem.

Modelowani pacjenci śledzeni są w każdym cyklu modelu pod kątem parametrów klinicznych: ppFEV₁, roczna liczba zaostrzeń, występowania infekcji, występowania cukrzycy, WFAZ, wydolności trzustki oraz dodatkowo, kontynuacji terapii. Pozwala to na zróżnicowanie śmiertelności w zależności od zmiennej w czasie charakterystyki pacjentów. Po zakończeniu symulacji wszystkich pacjentów wyniki kliniczne są agregowane do wyniku średnich lat życia i średnich QALY na pacjenta. Koszty przypisywane są kohorcie pacjentów, zamiast do pojedynczych pacjentów. Podejście takie pozwala na szybsze działanie modelu przy uzyskaniu obliczeniowo równych wyników kosztowych wyników, które uzyskane byłyby w drodze mikrosymulacji.

Dla parametrów związanych z występowaniem zdarzeń (infekcje, cukrzyca, zaostrzenia płucne, przerwanie leczenia, przeszczep płuc, zdarzenia niepożądane, zgon) w modelu zastosowano liczby losowe do oceny czy (lub ile razy) dane zdarzenie wystąpi. Na początku symulacji w modelu generowane są liczby losowe dla każdej potencjalnej decyzji w każdym cyklu (przykładowo, czy pacjent umrze w danym cyklu, czy u pacjenta wystąpi zaostrzenie płucne w danym cyklu – jeśli tak, ile razy). Dla zdarzeń binarnych (przykładowo, zgon), liczba losowa losowana jest zgodnie z rozkładem jednostajnym na odcinku [0; 1]. Następnie wylosowana liczba r porównywana jest z prawdopodobieństwem p – jeśli $r < p$, zdarzenie wystąpi u danego pacjenta, w przeciwnym wypadku zdarzenie nie występuje. W przypadku zdarzeń występujących z daną częstością (przykładowo zaostrzenia płucne, zdarzenia niepożądane), zasada działania pozostaje ta sama, przy losowaniu liczby zdarzeń zgodnie z rozkładem Poissona.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż w modelu dla interwencji badanej oraz komparatora stosowany jest taki sam zestaw liczb losowych do oceny czy (i ile razy) zdarzenie wystąpiło. Pozwala to na różnicowanie wyników interwencji i komparatora w oparciu o efektywność terapii, bez uwzględniania dodatkowych poziomów różnicowania. Oznacza to, że dla wszystkich pacjentów w ramieniu badanym oraz ich klonów w ramieniu kontrolnym stosowany jest ten sam zestaw liczb losowych r .

Liczby losowe są używane również w probabilistycznej analizie wrażliwości w celu wygenerowania wartości wejściowych parametrów modelu, zgodnie z zadanymi rozkładami prawdopodobieństwa.

Wynik końcowy modelu uzyskiwany jest osobno dla populacji F/F i F/RF. Następnie wyznaczany jest wynik łączny przy uwzględnieniu zdefiniowanego rozkładu pacjentów w obu uwzględnionych subpopulacjach.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 41).

Tabela 41.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Overwiev	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego oraz prezentacja graficzna struktury modelu.
Dashboard	Podsumowanie założeń technicznych oraz głównych wyników analizy.
Patient population	Arkusz umożliwiający zdefiniowanie subpopulacji pacjentów do analizy.
Mortality	Arkusz umożliwiający zmianę danych dotyczących śmiertelności.
Efficacy	Arkusz umożliwiający zmianę danych dotyczących efektywności krótko- i długoterminowej.
Cost	Arkusz umożliwiający zmianę danych kosztowych.
Utility	Arkusz umożliwiający zmianę danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.
Results	Zestawienie wyników analizy.
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Sensitivity inputs	Arkusz umożliwiający obsługę zmiennych w analizie probabilistycznej.
Patient Data	Zestawienie charakterystyki początkowej wylosowanych pacjentów.

5. Wyniki

5.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		

[Redacted]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Zakres zmienności parametrów modelu

Poniżej przedstawiono wartości deterministyczne wraz z zakresem zmienności dla parametrów losowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 45.
Zakres zmienności parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład	Wartość średnia	SE	Źródło	
Choroby współistniejące					
Chorobowość cukrzycy	Normal	Zbiór wartości (Tabela 8)		20% wartości średniej	
Zapadalność cukrzycy	Normal	Zbiór wartości (Tabela 10)		20% wartości średniej	
Progresja choroby					
Stopa spadku ppFEV ₁ - BSC	F/F - wiek 6-8	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/F - wiek 9-12	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/F - wiek 13-17	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/F - wiek 18-24	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/F - wiek ≥25	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/RF – wiek 6-8	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/RF - wiek 9-12	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/RF - wiek 13-17	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/RF - wiek 18-24	Normal	■	■	20% wartości średniej
	F/RF - wiek ≥25	Normal	■	■	20% wartości średniej
Równanie częstości występowania PEx	Parametr a - wiek <18	Normal	■	■	20% wartości średniej
	Parametr a - wiek ≥18	Normal	■	■	20% wartości średniej
LT	Próg przeprowadzenia LT	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Prawdopodobieństwo LT	Normal	■	■	20% wartości średniej
	Prawd. zgonu po LT – rok 1	Beta	■	■	20% wartości średniej
	Prawd. zgonu po LT – rok 2+	Beta	■	■	20% wartości średniej
Efektywność TEZ/IVA+IVA+BSC					
Zmiana ppFEV ₁ w okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	■	■	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	■	■	95% CI
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	■	■	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	■	■	95% CI

	Parametr	Rozkład	Wartość średnia	SE	Źródło
Redukcja stopy spadku ppFEV₁	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Log-normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Log-normal	█	█	95% CI
RR – występowanie PEx (okres badania)	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Lognormal	█	█	-
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Lognormal	█	█	-
RR – długoterminowe występowanie PEx	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Log-normal	█	█	95% CI
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Lognormal	█	█	-
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Lognormal	█	█	-
Zmiana WFAZ w okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	95% CI
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	95% CI
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	95% CI
Compliance, przerywanie leczenia					
Przerywanie leczenia w okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
Przerywanie leczenia po okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
Compliance w okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
Compliance po okresie badania	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 12+	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/F - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej
	F/RF - TEZ/IVA+IVA - Wiek 6-11	Normal	█	█	20% wartości średniej

Parametr	Rozkład	Wartość średnia	SE	Źródło	
Koszty					
Koszty BSC – BSC	Choroba łagodna	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Choroba umiarkowana	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Choroba ciężka	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Koszty BSC – TEZ/IVA+IVA+BSC	Choroba łagodna	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Choroba umiarkowana	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Choroba ciężka	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Koszty PEx – BSC	PEx - choroba łagodna	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	PEx - choroba umiarkowana	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	PEx - choroba ciężka	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Koszty PEx – TEZ/IVA+IVA+BSC	PEx - choroba łagodna	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	PEx - choroba umiarkowana	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	PEx - choroba ciężka	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Koszty związane z LT	Koszty LT	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszty po LT – rok 1	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszty po LT – rok 2	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszty po LT – rok 3	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszty po LT – rok 4-9	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszty po LT – rok 10+	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Inne koszty	Monitorowanie terapii – rok 1	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Monitorowanie terapii – rok 2+	Gamma	■	■	20% wartości średniej
	Koszt jednostkowy AE	Gamma	■	■	20% wartości średniej
Użyteczność					
Spadek użyteczności PEx	Normal	■	■	95% CI	
Czas trwania PEx (dni)	Normal	■	■	20% wartości średniej	
Użyteczność – choroba łagodna	Beta	■	■	20% wartości średniej	
Użyteczność – choroba umiarkowana	Beta	■	■	20% wartości średniej	
Użyteczność – choroba ciężka	Beta	■	■	20% wartości średniej	
Użyteczność po LT	Normal	■	■	20% wartości średniej	
Wzrost użyteczności TEZ/IVA+IVA	Normal	■	■	95% CI	

AE – zdarzenie niepożądane

6.2. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej zestawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. Wszystkie scenariusze zostały również wbudowane w model – dostęp do scenariuszy możliwy jest przez menu *Scenario Handler*. Należy podkreślić, że zakresy zmienności w PSA

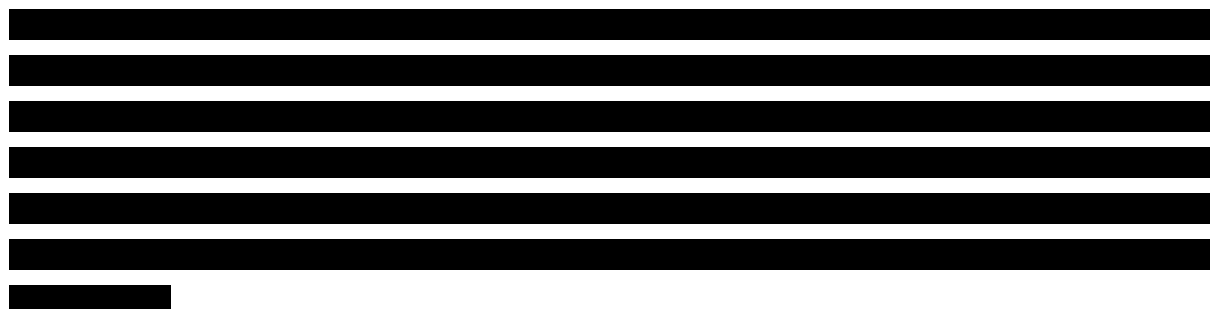
zdefiniowane są odpowiednio dla wartości parametrów analizy podstawowej. **Tabela 46.**
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
DISC1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Arkusz Dashboard, Annual discount rate
DISC2		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
MORT	Przeżycie pacjentów z CF na podstawie rozkładu We bulla	Przeżycie pacjentów z CF na podstawie rozkładu Gompertza	Arkusz Mortality, Survival distribution selection
DIAB	Początkowy odsetek pacjentów z cukrzycą – dane UK	Początkowy odsetek pacjentów z cukrzycą – dane polskie niezależne od wieku	Arkusz PatientPopulation, Development of CF-Related Diabetes
EFF_6-11	Efektywność łączna w populacji pacjentów 6-11	Efektywność w populacji 6-11 oddzielnie dla populacji F/F i F/RF (Tabela 11)	Arkusz Efficacy, CFTR modulator efficacy, ppFEV ₁
AGE_6-11	Bazowa kohorta zawiera pacjentów w wieku ≥6 lat	Bazowa kohorta zawiera jedynie pacjentów z grupy 6-11 lat	Arkusz PatientPopulation, Population Selection
AGE_12-17		Bazowa kohorta zawiera jedynie pacjentów z grupy 12-17 lat	
AGE_18-24		Bazowa kohorta zawiera jedynie pacjentów z grupy 18-24 lata	
AGE_25+		Bazowa kohorta zawiera jedynie pacjentów z grupy ≥25 lat	
UTILITY_W	Użyteczności w zależności od ppFEV ₁ na podstawie Acaster 2015	Użyteczności w zależności od ppFEV ₁ na podstawie Whiting 2014 (Tabela 20)	Arkusz Utility, Utility by disease severity
UTILITY_T		Użyteczności w zależności od ppFEV ₁ na podstawie Tappenden 2014 (Tabela 20)	
UTILITY_INC	Dodatkowy wzrost użyteczności u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA	Brak dodatkowego wzrostu użyteczności u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA	Arkusz Utility, Treatment-specific utility increment
UTILITY_LT	Użyteczności po przeszczepie na podstawie Whiting 2014 (0,81)	Użyteczności po przeszczepie na podstawie Perez 2020 (0,87)	Arkusz Utility, Post-transplant utilities
MORT_LT	Śmiertelność po LT na podstawie danych polskich (Tabela 25)	Śmiertelność po LT na podstawie danych UK (Tabela 25)	Arkusz Efficacy, Lung transplant section
TX_DISC	Przerywanie terapii zgodnie z badaniami klinicznymi	Brak przerywania terapii	Arkusz Efficacy, CFTR discontinuation
COST_TEZ	Stałe koszty TEZ/IVA+IVA w analizie	Uwzględniona erozja cen TEZ/IVA+IVA	Arkusz Cost, Drug Acquisition cost
COST_QAL	Koszty kwalifikacji do programu lekowego bez dodatkowej diagnostyki genetycznej oraz min kosztem diagnostyki obrazowej	Koszt kwalifikacji z dodatkową diagnostyką genetyczną u 2% pacjentów oraz maksymalnym kosztem diagnostyki obrazowej	Arkusz Cost, Monitoring Cost
COST_BSC_MIN	Średnie koszty BSC	Wartości minimalne kosztów BSC	Arkusz Cost, Medical cost BSC, Medical cost CFTR modulator
COST_BSC_MAX		Wartości maksymalne kosztów BSC	
COST_TEZ_BSC_RED	Brak redukcji kosztów BSC u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC	Procentowa redukcja kosztów jak w modelu globalnym	Arkusz Cost, Medical cost CFTR modulator

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
COST_TEZ_BSC	Brak kosztów BSC w okresie przedłużonego przeżycia u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA	Uwzględnienie kosztów BSC w okresie przedłużonego przeżycia u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC	Wynki dostępne z poziomu analizy podstawowej
COST_PEx_MIN	Średnie koszty PEx	Wartości minimalne kosztów PEx	Arkusz Cost, Medical cost BSC, Medical cost CFTR modulator
COST_PEx_MAX		Wartości maksymalne kosztów PEx	

6.3. Wyniki analizy probabilistycznej

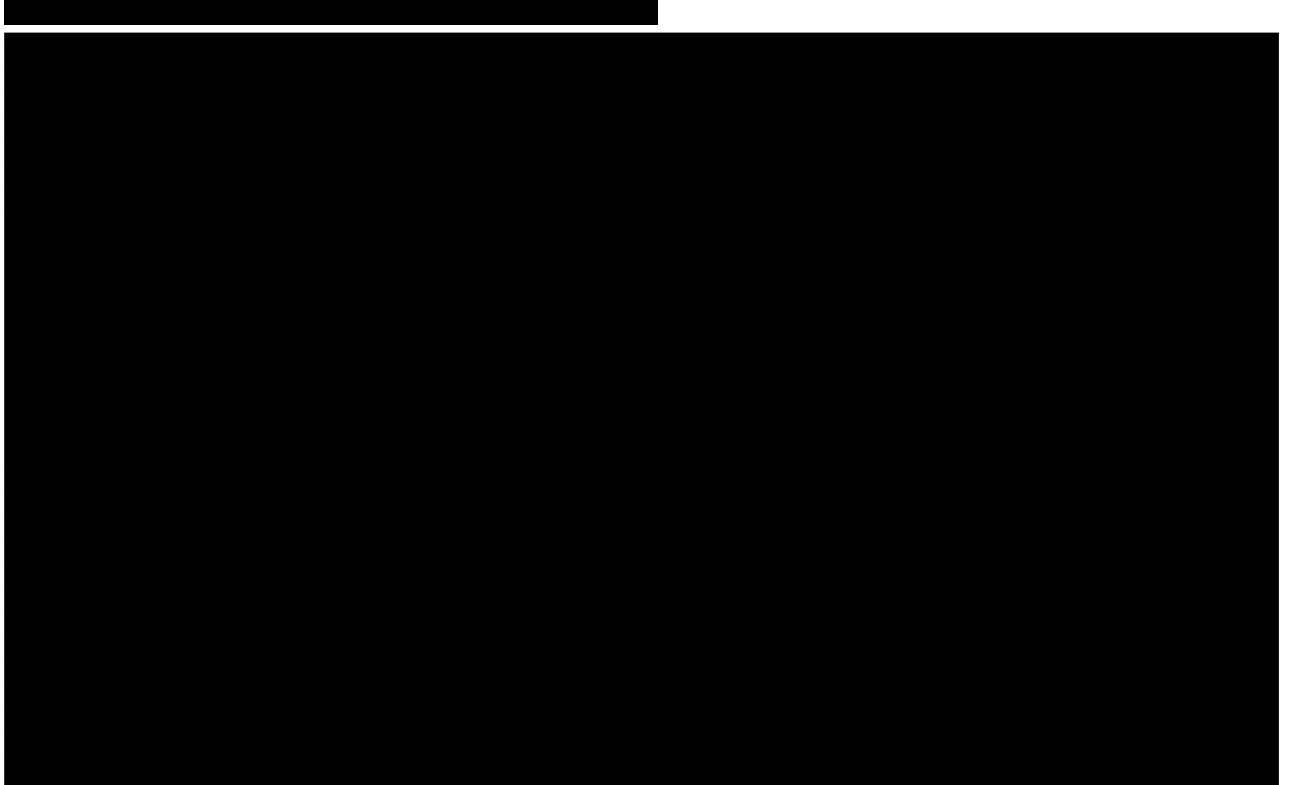
Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo wyznaczono krzywe opłacalności w zależności od różnych wartości przyjętego progu opłacalności.



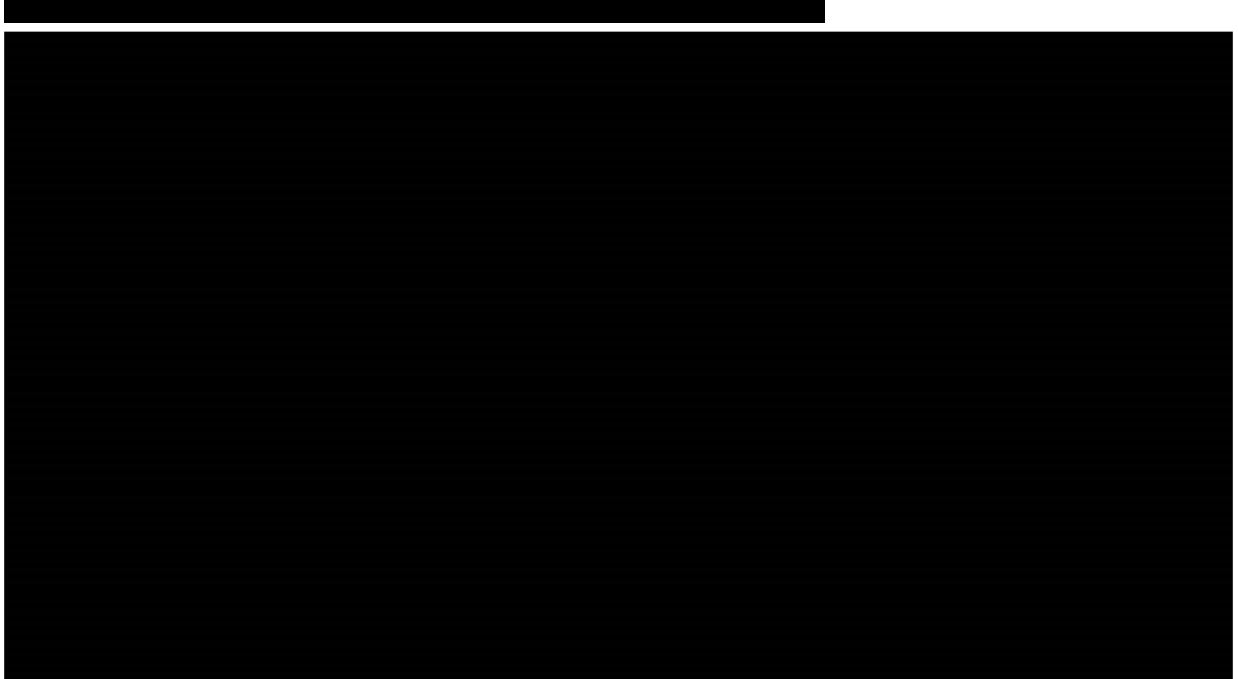
Rysunek 5.



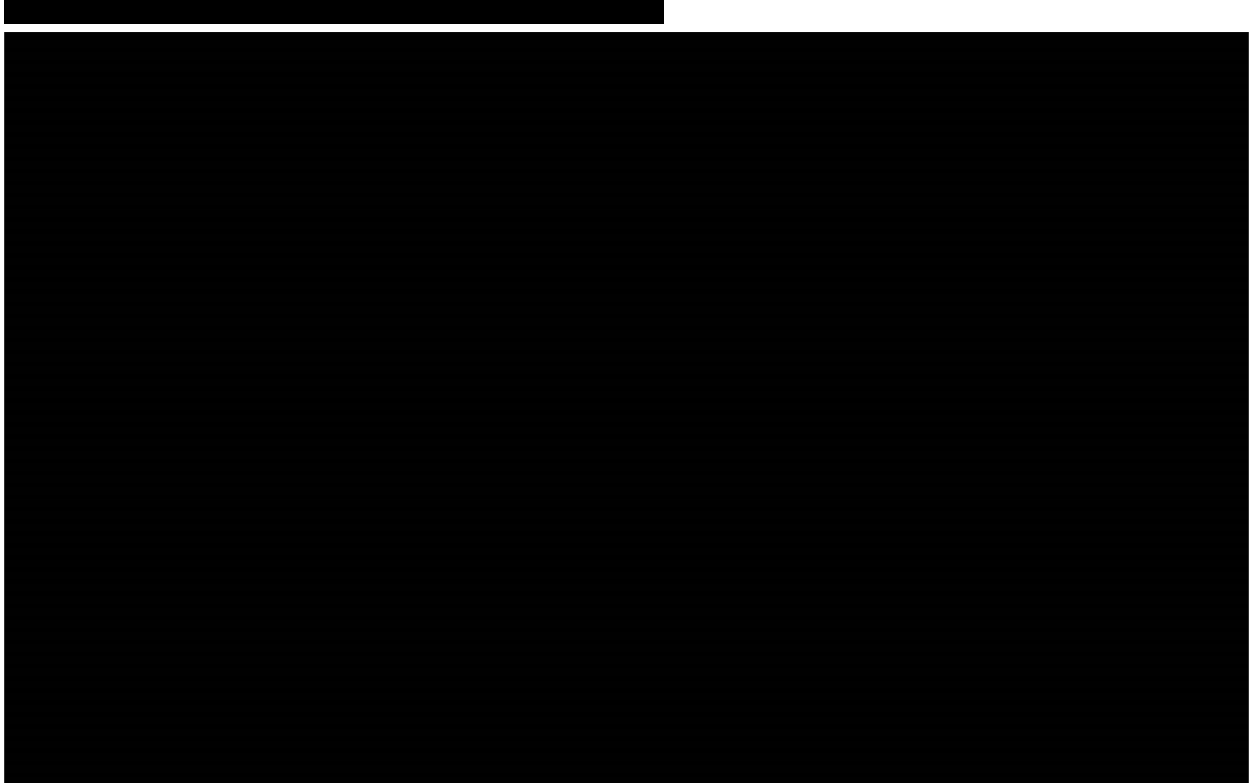
Rysunek 6.



Rysunek 7.



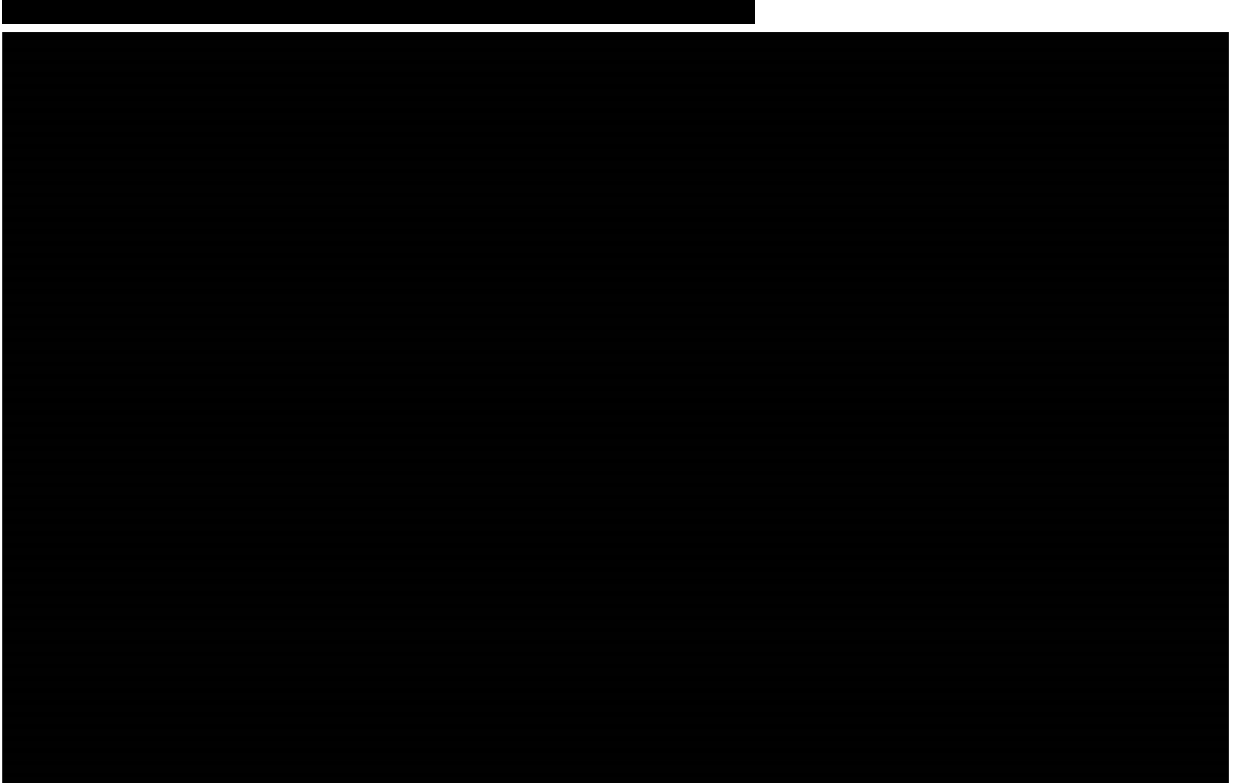
Rysunek 8.



Rysunek 9.



Rysunek 10.



Rysunek 11.



Rysunek 12.



6.4. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w łącznej populacji docelowej pacjentów (przy uwzględnieniu populacji F/F i F/RF). Wyniki w poszczególnych podgrupach są możliwe do wygenerowania w pliku obliczeniowym analizy.

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeszukania systematycznego nie odnaleziono analiz dotyczących stosowania produktu Symkevi® w skojarzeniu z Kalydeco® w populacji pacjentów z mukowiscydozą. Walidację konwergencji przeprowadzono w oparciu o analizy ekonomiczne przeprowadzone dla produktów Orkambi® i Kalydeco® ocenione przez AOTMiT. Możliwe było przeprowadzenie porównania efektów zdrowotnych u pacjentów stosujących BSC w Polsce. Poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych analiz.

Tabela 51.



7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu globalnego. Jej opis dostępny jest w dokumencie źródłowym (załącznik 1B).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

9. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną [6]. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Analizę przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu globalnego [1]. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią również ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności ograniczeniem jest modelowanie dożywności w oparciu o wyniki badań klinicznych II fazy przeprowadzonych w krótkim okresie obserwacji (24 tygodnie dla populacji F/F 12+ i 8 tygodnie dla populacji F/RF 12+ oraz populacji 6-11).
- Charakterystykę początkową pacjentów w modelu określono na podstawie danych z odpowiednich badań klinicznych III fazy. Rzeczywista charakterystyka pacjentów w Polsce może odbiegać od uwzględnionej w obliczeniach.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących śmiertelności pacjentów z mukowiscydozą, na podstawie których możliwe byłoby modelowanie przebiegu choroby w niniejszej analizie. Z tego względu modelowanie śmiertelności opiera się na danych zagranicznych. Należy podkreślić, że mediana wieku polskich pacjentów z CF w momencie zgonu jest niższa, niż w państwach zachodnich.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o dane zagraniczne.
- Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu płuc określono w oparciu o dane polskie dotyczące wszystkich pacjentów, niezależnie od wskazania klinicznego.
- Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej produktu Orkambi®. Wszelkie ograniczenia kosztowe analizy źródłowej stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) stosowanym w skojarzeniu z iwakaftorem (Kalydeco®) dodanych do najlepszego leczenia wspomagającego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii mukowiscydozy. Mukowiscydoza to rzadka, nieuleczalna choroba przewlekła o podłożu genetycznym, istotnie wpływająca na jakość życia pacjentów. Przebieg CF jest niejednakowy – u części pacjentów choroba prowadzi do zgonu już w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej. W innych przypadkach pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero po upływie 10–20 lat i tylko w niewielkim stopniu powodują skrócenie życia. Najczęściej jednak występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc prowadząc do niewydolności oddechowej powodującej przedwczesny zgon. Aktualnie w Polsce nie jest finansowane leczenie przyczynowe mukowiscydozy w analizowanej populacji docelowej. Stosowane w populacji docelowej postępowanie ogranicza się do monitorowania postępu choroby (jak również występowania chorób współistniejących) oraz leczenia objawowego. 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 zawierające 56 tabletek oraz 75 mg lub 50 mg zawierające 56 saszetek każde, zaś terapia skojarzona TEZ/IVA+IVA+BSC wymaga zakupu opakowania Kalydeco® zawierającego 28 tabletek w dawce 150 mg lub 75 mg w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.

W celu określenia opłacalności stosowania produktu Symkevi® w terapii skojarzonej z Kalydeco® przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Wyniki analizy wskazują na znaczące różnice w długości życia i jego jakości u pacjentów stosujących Symkevi®+Kalydeco® w porównaniu do pacjentów stosujących postępowanie standardowe (w Polsce jest to brak stosowania leczenia modulatorami CFTR w populacji docelowej analizy).

Modelowanie śmiertelności opiera się na zależności przeżycia pacjentów od wybranych wskaźników klinicznych, w szczególności od poziomu ppFEV₁. Zależność śmiertelności od poziomu ppFEV₁ i występowania zaostrzeń wykazany został w wielu źródłach [12, 55–57]. Główną zaletą niniejszej analizy jest możliwość modelowania zmian w śmiertelności przy jednoczesnym uwzględnieniu

heterogeniczności choroby poprzez modelowanie przebiegu choroby u pojedynczych pacjentów. Modelowanie takie jest możliwe dzięki zastosowaniu:

- modelu predykcyjnego przeżycia pacjentów zależnego od stanu klinicznego pacjentów (na podstawie algorytmu Liou 2001),
- uwzględnienie dodatkowego modelu przeżycia pacjentów z CF (na podstawie danych brytyjskich dotyczących pacjentów stosujących BSC),
- modelowanie zmian w stanie klinicznym pacjentów w czasie na podstawie danych z rejestru brytyjskiego, uwzględniając pacjentów stosujących BSC,
- modelowanie zmian w stanie klinicznym pacjentów stosujących modulatory CFTR na podstawie wyników badań klinicznych III fazy.

Przeprowadzona walidacja zewnętrzna wskazuje na dobre modelowanie danych w 5-letnim horyzoncie czasowym (w porównaniu do badania LTSS, w którym określono długoterminowe dane dotyczące efektywności stosowania iwakaftoru). Jak w każdym modelu, niezbędne było uwzględnienie dodatkowych założeń wpływających na ograniczenia przeprowadzonej analizy. Niemniej jednak przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników w zależności od przyjętych założeń analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Na osobną uwagę zasługują wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku w momencie rozpoczęcia leczenia. Analiza przeprowadzonych symulacji wskazuje, [REDACTED]

[REDACTED]

Opisywane efekty wykazane zostały również w analizie przeżycia przeprowadzonej na podstawie modelowania dla preparatu Orkambi® [58].

Rysunek 13.



Rysunek 14.



Mukowiscydoza to choroba rzadka i przewlekła, a otrzymywane wyniki zdrowotne wskazują na

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

12. Bibliografia

1. Cost-effectiveness Analyses for SYMKEVI®+KALYDECO® (Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor) for the Treatment of Patients Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis (CF) who are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation with a Second Mutation Associated with Residual CFTR Activity. Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
2. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥6 r.ż. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Symkevi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf.
4. 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).
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (10.11.2020).
6. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥6 r.ż. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
7. 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>.
8. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
9. (2019) Analiza ekonomiczna. Orkambi® (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. MAHTA dla Vertex Pharmaceuticals Poland.
10. 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.
11. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Główny Urząd Statystyczny Dostęp: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki_wartosci_pkb_na_jednego_mieszkanca_w_latach_2016-2018_na_poziomie_makroregionow_regionow_i_podregionow.pdf.
12. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. (2001) Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *American Journal of Epidemiology* 153(4):345–352.
13. 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.
14. 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.
15. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/tablice_trwania_zycia_1990-2018.xls.
16. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018. European Cystic Fibrosis Society Dostęp: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report_2018_v1.4.pdf.

17. UK CF Registry 2018. Dostęp: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en>.
18. ██████████ (2020) Analiza wpływu na budżet. Symkevi® (tezakaftor/iwakaftor) w skojarzeniu z iwakaftorem w terapii pacjentów ≥6 r.ż. z mukowiscydozą. HTA Consulting.
19. Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. (2016) Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ* 19(9):845–851.
20. Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. (2015) Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health and Quality of Life Outcomes* 13(1):33.
21. BURQOL-RD Research Network, Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P. (2015) Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Services Research* 15(1):.
22. Bell SC, Mainz JG, MacGregor G, Madge S, Macey J, Fridman M, Suthoff ED, Narayanan S, Kinnman N. (2019) Patient-reported outcomes in patients with cystic fibrosis with a G551D mutation on ivacaftor treatment: results from a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 19(1):.
23. Bleisch B, Schuurmans MM, Klaghofer R, Benden C, Seiler A, Jenewein J. (2019) Health-related quality of life and stress-related post-transplant trajectories of lung transplant recipients: a three-year follow-up of the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly* 149(07–08):.
24. Bradley JM, Blume SW, Balp M-M, Honeybourne D, Elborn JS. (2013) Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *European Respiratory Journal* 41(3):571–577.
25. Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G. (2015) Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *Journal of Cystic Fibrosis* 14(3):384–391.
26. BURQOL-RD Research Network, Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Péntek M, von der Schulenburg JMG, Kanavos P, i in. (2016) Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *The European Journal of Health Economics* 17(S1):7–18.
27. Giron R, Reig J, Oliveira C, Pastor M, Prados C, Quintana-Gallego E, Perez-Ruiz E, Sole A, Maiz L, HUTIQOL Study Group. (2016) Influence of pulmonary exacerbations on health status of cystic fibrosis patients. Health Utilities and Quality of Life Study (HUTIQL). *Journal of Cystic Fibrosis* (15):S51-S120 (S82-S83).
28. Iskrov GG, Stefanov RS, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P. (2015) Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria. *Folia Medica* 57(1):56–64.
29. Johnson JA, Connolly M, Zuberbuhler P, Brown NE. (2000) Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy* 20(10):1167–1174.
30. Péntek M, Kosztolányi G, Melegh B, Halász A, Pogány G, Baji P, Brodszky V, Vártokné Hevér N, Boncz I, Gulácsi L. (2014) 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. *Orvosi Hetilap* 155(42):1673–1684.
31. Perez AA, Hays SR, Soong A, Gao Y, Greenland JR, Leard LE, Shah RJ, Golden J, Kukreja J, Venado A, Kleinhenz ME, Singer JP. (2020) Improvements in frailty contribute to substantial improvements in quality of life after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 55(6):1406–1413.
32. Santana MJ, Feeny, Ghosh S, Lien. (2012) Patient-reported outcome 2 years after lung transplantation: does the underlying diagnosis matter? *Patient Related Outcome Measures* 79.
33. Singer LG, Chowdhury NA, Faughnan ME, Granton J, Keshavjee S, Marras TK, Tullis DE, Waddell TK, Tomlinson G. (2015) Effects of Recipient Age and Diagnosis on Health-related Quality-of-Life Benefit of Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192(8):965–973.
34. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor C, Brownlee K. (2014) The Cost Effectiveness of Dry Powder Antibiotics for the Treatment of Pseudomonas aeruginosa in Patients with Cystic Fibrosis. *PharmacoEconomics* 32(2):159–172.
35. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen J. (2014) Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 18(18):.
36. Yi MS, Britto MT, Wilmott RW, Kotagal UR, Eckman MH, Nielson DW, Kociela VL, Tsevat J. (2003) Health values of adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 142(2):133–140.
37. Acaster S, Mukuria C, Rowen D, Brazier J, Wainwright C, Quon B. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire—Revised Preference Based Scoring Algorithm (CFQ-R-8D). *North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC)*; 31 listopad 2019; Nashville, TN. .
38. (2019) Analiza ekonomiczna. 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.

39. (1998) International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158(1):335–339.
40. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. (2019) Poltransplant Biuletyn informacyjny. (2 (28)):
41. 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).
42. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html>.
43. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672019dsoz,7081.html>.
44. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7104/1/2019_182_dsoz.zip.
45. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku do 2020 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/?pdf=1>.
46. Jackson AD, Jackson AL, Fletcher G, Doyle G, Harrington M, Zhou S, Cullinane F, Gallagher C, McKone E. (2017) Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008–2012. *PharmacoEconomics* 35(10):1087–1101.
47. (2020) Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. NFZ Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7136/1/2020_25_dsoz.zip.
48. Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-232020dsoz,7134.html>.
49. Ochman M, Nęcki M, Urlik M, Stącel T, Przybyłowski P, Zembala M. Zalecenia immunosupresji po przeszczepieniu płuca *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych* Warszawa 2018.
50. Charakterystyka produktu leczniczego Advagraf. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf.
51. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.7.2020).
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/48d4c8df-7fd7-49ab-9170-c4aa6659a857>.
53. Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/80bfbc4-9390-495e-8bb0-d71c1a8a51f0>.
54. (2020) Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA, multi-criteria decision analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Dostęp: https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2020/10/MCDA_raport_sklad_20200528_FINAL-1.pdf.
55. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. (2015) A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Epidemiology* 68(11):1336–1345.
56. Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. (2007) Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 42(6):525–532.
57. Hulzebos EHJ, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JWR, Arets HGM, van der Ent CK, Takken T. (2014) Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 46(11):2047–2052.
58. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, Chandler C, Liou TG. (2019) Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR* treated with lumacaftor/ivacaftor. *Thorax* 74:1753-1761.

13. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Zalecane dawkowanie produktów Symkevi® i Kalydeco®	13
Tabela 2.	Wartości mediany przeżycia oraz statystyk AIC i BIC dla krzywej Weibulla przeżycia pacjentów z CF (dane brytyjskie)	24
Tabela 3.	Śmiertelność pacjentów z CF - parametry rozkładu Weibulla, analiza podstawowa	24
Tabela 4.	Wartości mediany przeżycia oraz statystyk AIC i BIC dla krzywej Gomperta przeżycia pacjentów z CF (dane amerykańskie)	25
Tabela 5.	Parametry rozkładów przeżycia uwzględnione w analizie	25
Tabela 6.	Współczynniki modelu CPH zastosowane w analizie do modelowania śmiertelności	27
Tabela 7.	Charakterystyka początkowa pacjentów	30
Tabela 8.	Charakterystyka początkowa pacjentów - odsetki pacjentów z cukrzycą w zależności od wieku	30
Tabela 9.	Charakterystyka początkowa pacjentów – udziały genotypów w populacji	31
Tabela 10.	Zapadalność na cukrzycę pacjentów z mukowiscydozą	32
Tabela 11.	Krótkoterminowa zmiana ppFEV ₁	34
Tabela 12.	Roczna zmiana w ppFEV ₁ w zależności od wieku	34
Tabela 13.	Parametry służące do wyznaczenia częstości występowania zaostrzeń	35
Tabela 14.	Częstość występowania zaostrzeń w zależności od leczenia	36
Tabela 15.	Zmiana WFAZ w czasie	37
Tabela 16.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości roczne	38
Tabela 17.	Dane dotyczące przerywania leczenia uwzględnione w analizie	39
Tabela 18.	Stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (<i>compliance</i>)	40
Tabela 19.	Zestawienie badań dot. użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	40
Tabela 20.	Użyteczności stanu zdrowia w zależności od poziomu ppFEV ₁ – wartości zastosowane w analizie	44
Tabela 21.	Dodatkowy wzrost użyteczności pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC	45
Tabela 22.	Użyteczności stanu zdrowia po LT – model globalny	46
Tabela 23.	Użyteczności stanu zdrowia po LT – Perez 2020	46
Tabela 24.	Wyniki przeszczepiania płuc w latach 1997-2018	48
Tabela 25.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT	49
[REDAKOWANE]		
Tabela 28.	Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie lekowym – koszty jednostkowe	51
Tabela 29.	Koszt rezonansu magnetycznego uwzględniony w analizie wrażliwości	52
Tabela 30.	Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie lekowym – podsumowanie	52
Tabela 31.	Koszt najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) na podstawie analizy dotyczącej Orkambi®	53
Tabela 32.	Koszty BSC w zależności od ppFEV ₁ – wartości uwzględnione w analizie	54
Tabela 33.	Koszty BSC – analiza wrażliwości	54
Tabela 34.	Procentowa redukcja kosztów BSC u pacjentów stosujących TEZ/IVA+IVA+BSC – analiza wrażliwości	55
Tabela 35.	Koszt leczenia zaostrzeń na podstawie analizy Orkambi® - analiza podstawowa	55
Tabela 36.	Koszt leczenia zaostrzeń na podstawie analizy Orkambi® - analiza wrażliwości	56
Tabela 37.	Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych	56
Tabela 38.	Koszt związany z przeszczepieniem płuc u pacjenta z mukowiscydozą	57

Tabela 39.	Koszty leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu płuc w modelu	57
Tabela 40.	Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie	58
Tabela 41.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	60
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 45.	Zakres zmienności parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości	63
Tabela 46.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	66
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 57.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	92
Tabela 58.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne	95
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)	95
Tabela 60.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	95
Tabela 61.	Kryteria włączenia i wykluczenia – użyteczności stanów zdrowia	97
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym Medline)	97
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane	97

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat struktury modelu	17
Rysunek 2.	Przeżycie pacjentów z CF – rejestr brytyjski	23
Rysunek 3.	Krzywa Kaplana-Meiera śmiertelności pacjentów z CF wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi	24
Rysunek 4.	Śmiertelność w populacji ogólnej Polski	28
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Rysunek 15.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	96
Rysunek 16.	Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	98

14. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 54.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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.	x
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, 6.1, 6.2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny stanowi jeden z dokumentów przedłożonych w ramach wniosku refundacyjnego.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynkach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nd
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nd

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 5, 6
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Nd
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
	Rozdz. 2.8
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.3, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
	Rozdz. 6.1, 6.2
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
	Rozdz. 3, 6.1, 6.2
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
	Rozdz. 6.3
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
	Rozdz. 2.4, 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.5
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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. 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dla interwencji ocenianej w analizie przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym Medline) oraz The Cochrane Library. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategie wyszukiwania zastosowane w wymienionych bazach przedstawiono poniżej.

Tabela 55.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analiza ekonomiczna oceniająca TEZ/IVA+IVA+BSC • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych • Interwencja inna niż TEZ/IVA+IVA+BSC • Jedynie dane dotyczące kosztów

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 617 443
#2	"cystic fibrosis" OR mucoviscidosis	55 002
#3	tezacaftor OR "VX-661" OR "vx 661" OR vx661 OR symkevi OR symdeko	147
#4	#1 AND #2 AND #3	3

Data przeszukania: 20 stycznia 2020

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

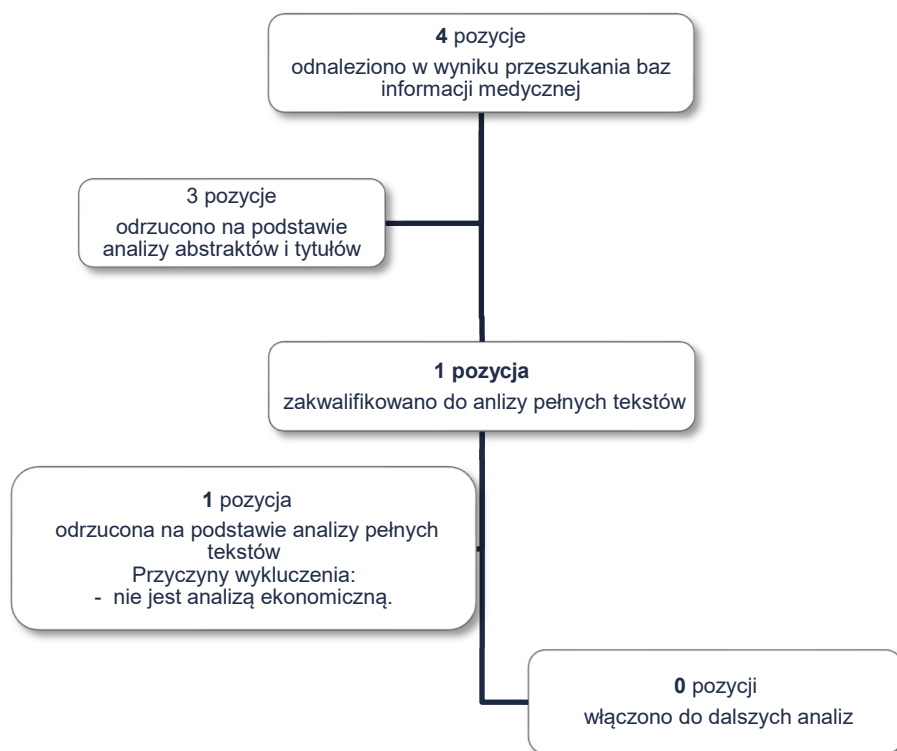
Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	61 401
#2	cystic fibrosis OR mucoviscidosis	6 136

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	tezacaftor OR "VX-661" OR "vx 661" OR vx661 OR symkevi OR symdeko	113
#4	#1 AND #2 AND #3	1

Data przeszukania: 20 stycznia 2020

W wyniku przeszukania odnaleziono 4 rekordy, z których 3 odrzucono na etapie analizy abstraktów (nie stanowiły analizy ekonomicznej). Jedną pozycję włączono do analizy pełnego tekstu, był to przegląd, który sprawdzono pod kątem referencji i nie odnaleziono wśród nich publikacji, która mogłaby zostać włączona do analizy. Na poniższym diagramie znajduje się proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 15.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym Medline) oraz The Cochrane Library. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategie wyszukiwania zastosowane w wymienionych bazach przedstawiono poniżej.

Tabela 58.
Kryteria włączenia i wykluczenia – użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Ocena użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu. • Ocena użyteczności za pomocą skal generycznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących użyteczności. • Badania wtórne (po analizie referencji). • Badania RCT • Zbyt mała próba badana (<10 osób).

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	106 366
#2	"cystic fibrosis" OR mucoviscidosis	55 002
#3	#1 AND #2	143
Data przeszukania: 20 stycznia 2020		

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	33 740
#2	cystic fibrosis OR mucoviscidosis	6 136
#3	#1 AND #2	146
Data przeszukania: 20 stycznia 2020		

W wyniku przeszukania odnaleziono 289 rekordów, w tym powtarzające się tytuły. 29 pozycji włączono do analizy pełnych tekstów, z czego finalnie uwzględniono 16 publikacji. Na poniższym diagramie znajduje się proces selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Rysunek 16.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego

