

# Analiza Ekonomiczna

## Kaftrio<sup>®</sup> + Kalydeco<sup>®</sup> (eleksakaftor /tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 lutego 2021 r.

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA EKONOMICZNA .....	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny .....	14
2.1 Populacja .....	15
2.2 Oceniana interwencja .....	16
2.3 Komparatory .....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	20
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	25
4.1 Metodyka.....	25
4.1.1 Cel .....	25
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	25
4.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	25
4.1.4 Źródła danych wtórnych.....	26
4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	27
4.2 Wyszukiwanie uzupełniające - agencje HTA .....	28
5 Metodyka analizy ekonomicznej .....	29
5.1 Strategia analityczna.....	29
5.2 Technika analityczna.....	30
5.1 Perspektywa analizy.....	31
5.2 Horyzont czasowy .....	31
5.3 Długość cyklu modelu .....	31
5.4 Dyskontowanie .....	32
5.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	32
5.6 Parametry kliniczne modelu .....	35
5.6.1 Analiza przeżycia .....	36
5.6.1.1 Bazowa krzywa przeżycia w populacji pacjentów z CF.....	36

5.6.1.2	Model CPH łączący charakterystyki pacjentów z przeżywalnością .....	40
5.6.1.3	Zestawienie przeżywalności na poziomie kohortowym .....	42
5.6.2	Aktualizacja charakterystyk wyjściowych pacjentów .....	42
5.6.2.1	Wartości ppFEV1 .....	44
5.6.2.2	Epizody zaostrzeń płucnych (PEx) .....	47
5.6.2.3	Wskaźnik z-score .....	49
5.6.2.4	Cukrzyca powiązana z mukowiscydozą .....	50
5.6.3	Przerwania leczenia oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia .....	51
5.6.3.1	Przerwania leczenia .....	51
5.6.3.2	Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia .....	53
5.6.4	Przeszczep płuc .....	54
5.6.5	Zdarzenia niepożądane .....	56
6	Użyteczności stanów zdrowia .....	57
6.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	57
6.2	Omówienie przeglądu <i>Mohindru 2020</i> .....	60
6.3	Użyteczności przyjęte w modelu .....	69
6.3.1	Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym .....	69
6.3.2	Zdarzenia jednorazowe .....	70
7	Analiza kosztów .....	72
7.1	Koszt lekowy terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco .....	72
7.2	Koszt diagnostyki i monitorowania .....	73
7.3	Koszty standardowej opieki zdrowotnej w CF .....	75
7.3.1	Roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej .....	75
7.3.2	Wpływ modulatorów CFTR na zużycie zasobów opieki zdrowotnej .....	78
7.4	Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych .....	80
7.5	Koszt przeszczepienia płuc .....	80
7.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	81
8	Walidacja modelu .....	82
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	82
8.2	Walidacja konwergencji .....	83
8.3	Walidacja zewnętrzna .....	83
9	Zestawienie parametrów modelu .....	85
9.1	Analiza podstawowa .....	85

9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	88
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	89
10	Wyniki analizy ekonomicznej .....	91
10.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	92
10.2	Wyniki analizy podstawowej .....	94
10.3	Wyniki analizy progowej.....	95
■	■ .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
10.5	Analiza wrażliwości .....	99
10.5.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	100
10.5.1.1	Wyniki analizy .....	101
10.5.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	104
10.5.2.1	Wyniki analizy .....	104
11	Ograniczenia analizy.....	107
12	Dyskusja .....	108
13	Wnioski końcowe .....	111
14	Załączniki.....	114
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	114
14.2	Proponowany program lekowy .....	115
14.3	Tablice trwania życia .....	119
14.4	Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej.....	122
Spis Tabel .....		123
Spis Wykresów .....		125
Piśmiennictwo.....		126

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
CF	Mukowiscydoza (z ang. <i>Cystic Fibrosis</i> )
CFFPR	US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ-R	Kwestionariusz Jakości Życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (z ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> )
CFRD	Cukrzyca związana z mukowiscydozą (z ang. <i>CF-Related Diabetes</i> )
CFTR	Gen <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
ELX	Eleksakaftor
F/F	Populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i>
F/MF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> (utrzymana miminalna funkcjonalność genu)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IVA	Iwakaftor
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (z ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )

OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
ppFEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa należna dla płci, wieku i wzrostu
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SoC	Standardowe leczenie (z ang. <i>Standard of Care</i> )
tab.	Tabletki
TEZ	Tezakaftor
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) w skojarzeniu z Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (populacja F/F) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z minimalną wartością funkcji (populacja F/MF) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją we wnioskowanym wskazaniu leku Kaftrio:

- Kaftrio, 28 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg, iwakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru,

oraz leku Kalydeco:

- Kalydeco, 28 tabletek a 150 mg, iwakaftoru,

w ramach terapii skojarzonej w zaproponowanym programie lekowym „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, przygotowany w programie

Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Przygotowany model wykorzystywał metodę mikrosymulacji, w ramach której śledzony jest przebieg życia pojedynczych pacjentów z danym problemem zdrowotnym, o różnych istotnych klinicznie charakterystykach wejściowych. Wyniki takich symulacji są następnie konsolidowane i ostateczny wynik modelu prezentowany jest na poziomie kohortowym.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* z minimalną wartością funkcji (MF, z ang. *Minimal Function*) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rozważana populacja jest zgodna zarówno z wnioskowanym programem lekowym, jak również z populacją dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy *VX17-445-102 (Middleton 2019)*, w populacji F/MF) oraz *VX17-445-103 (Heijerman 2019)*, w populacji F/F), stanowiących główne źródło danych klinicznych dotyczących skuteczności wnioskowanej interwencji w modelu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie połączenia eleksakaftoru, tezakaftoru oraz iwakaftoru (w ramach produktu leczniczego Kaftrio) w skojarzeniu z dodatkową dawką iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) w terapii chorych na mukowiscydozę. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto będące obecnie standardem postępowania we



wnioskowanej populacji leczenie objawowe (BSC, z ang. Best Supportive Care). Zakres leczenia objawowego mukowiscydozy jest bardzo szeroki i zawiera między innymi:

- Terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki),
- Suplementację enzymów trzustkowych,
- Doraźne leki rozszerzające oskrzela,
- Leki przeciwzapalne,
- Fizjoterapię domową,
- Leczenie powikłań choroby – komplikacji górnych dróg oddechowych, cukrzycy czy problemów nefrologicznych,
- U chorych w schyłkowym stadium choroby także przeszczepy płuc i wątroby.

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) specyficzne dla rozważanego problemu zdrowotnego, takie jak zmiana procentu wartości należnej FEV1 (ppFEV1, z ang. *percent predicted Forced Expiratory Volume*) czy też częstość występowania zaostrzeń płucnych (PEX, z ang. *Pulmonary Exacerbations*). Czas przeżycia całkowitego modelowano na podstawie danych z brytyjskiego rejestru chorych na mukowiscydozę (*UK CF Registry*) dotyczących krzywej przeżycia uwzględnionych w nim pacjentów. Krzywą modyfikowano przy pomocy zwalidowanego modelu statystycznego (model proporcjonalnego hazardu Coxa), opisanego w publikacji *Liou 2001*. Prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w każdym cyklu modelu, bazujące na krzywej przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) wyznaczonej na podstawie danych z rejestru, modyfikowano w każdym cyklu modelu przy pomocy hazardu względnego (HR, z ang. *Hazard Ratio*). Wartość hazardu w danym cyklu wyznaczono korzystając z modelu logistycznej regresji wielorakiej, w którym zmianom

wyróżnionych charakterystyk klinicznych pacjenta przypisano odpowiednie wagi (współczynniki regresji).

W analizie uwzględniono również jakość życia pacjenta (w formie użyteczności stanów zdrowia). Wykorzystany model uwzględniał trzy stany kliniczne, wyodrębnione ze względu na aktualną wartość ppFEV1 (dzielącą ciężkość objawów choroby na stan ciężki, średni oraz łagodny). Uwzględniono także poprawę jakości życia wynikającą ze stosowania leków modyfikujących przebieg choroby oraz przeszczepienia płuc, a także czasową utratę jakości życia w momencie wystąpienia u pacjenta zaostrzenia płucnego (PEX).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Ogólny przebieg życia chorego modelowano na podstawie zmian w czasie kluczowych charakterystyk klinicznych, takich jak na przykład wartość ppFEV1. Na podstawie zmian wartości charakterystyk indywidualnego pacjenta w danym cyklu modelu wyznaczone było prawdopodobieństwo zgonu pacjenta. Wartość ppFEV1 była również wykorzystywana w modelu do zakwalifikowywania pacjenta do odpowiedniego stadium klinicznego choroby (choroba ciężka, średnia bądź łagodna), z czym związane było naliczenie odpowiednich efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Różnice w efektywności oraz kosztach powiązane były z różnym tempem zmian charakterystyk pacjenta w zależności od zastosowanej interwencji. Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, pochodziły z dwóch badań RCT III fazy: *VX17-445-102 (Middleton 2019, w populacji F/MF)* oraz *VX17-445-103*

(Heijerman 2019, w populacji F/F). Przeprowadzono również porównanie pośrednie w populacji F/F, którego celem było wyznaczenie relatywnej efektywności ocenianej interwencji względem placebo (leczenia wyłącznie objawowego).

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

W modelu przyjęto horyzont dożywności. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W ramach analizy kosztów uwzględniono szeroki zakres bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem mukowiscydozy:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (BSC), w tym:
  - Koszty opieki szpitalnej,
  - Koszty leczenia ambulatoryjnego,
  - Koszty farmakoterapii,
  - Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Oszacowanie kosztów oparto o odnalezione materiały źródłowe, w postaci badań dotyczących zużycia zasobów oraz wpływu modulatorów CFTR na obniżenie tegoż. W ramach analizy kosztów skorzystano między innymi z ocenianej

wcześniej przez AOTMiT analizy ekonomicznej *AE Kalydeco 2014*, co zapewnia porównywalność wyników otrzymanych w niniejszej analizie z wynikami analiz dotyczących innych modulatorów CFTR (np. iwakaftor). Do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz operacji transplantu płuca wykorzystano dane publikowane przez NFZ za pośrednictwem portalu *statystyki.nfz.gov.pl*.

Cenę zbytu netto produktów Kaftrio i Kalydeco (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. W wariantcie z RSS, zgodnie z ustaleniami z Wnioskodawcą, uwzględniono instrument dzielenia ryzyka polegający na

[REDACTED]

W ramach walidacji wyników modelu dla kluczowych jego parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną i probabilistyczną. Dodatkowym elementem walidacji zewnętrznej był również przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast standardowego leczenia objawowego, oszacowano na [REDACTED].

Efekt zdrowotny terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, przypadający na jednego pacjenta, oszacowano na [REDACTED]. W przypadku leczenia standardowego wyniósł on [REDACTED].

Całkowite koszty w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosły [REDACTED], z czego [REDACTED] przypada na koszty lekowe refundacji Kaftrio i Kalydeco. W ramieniu SoC całkowite koszty wyniosły [REDACTED]. Główną kategorią kosztową w ramieniu komparatora są koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (niezwiązane z epizodami zaostrzeń płucnych), które wynoszą [REDACTED].

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA wynosi [REDACTED], przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED].

### Analiza bez uwzględnienia RSS

Bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, teoretyczne koszty lekowe wzrastają o [REDACTED]. Oznacza to, że proponowany RSS pozwala obniżyć koszt refundacji leków Kaftrio i Kalydeco o około [REDACTED].

Wartość wskaźnika ICUR w wariacie bez uwzględnienia RSS oszacowano na [REDACTED].

### Analiza wrażliwości

Spośród testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów i założeń, największy wpływ na wyniki analizy miał wariant, w którym dyskontowano wyłącznie koszty. Doprowadziło on do spadku wartości ICUR o [REDACTED] ([REDACTED]). Istotne odchylenie o [REDACTED] zaobserwowano również w wariacie, w którym horyzont czasowy analizy ograniczono do pierwszych 40 lat leczenia, co związane jest z faktem, że zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do przedłużenia życia pacjenta, przez co część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie czasowym wychodzącym poza ramy czasowe tego wariantu.

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości średnia wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] i była nieznacznie niższa (o 0,33%) od swojego deterministycznego odpowiednika. Na przestrzeni 250 obserwacji zaobserwowano istotną zmienność inkrementalnych efektów zdrowotnych (średnia: [REDACTED]), natomiast niewielkie odchylenia w zakresie inkrementalnych kosztów ([REDACTED]).

## Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej produktami leczniczymi Kaftrio oraz Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA) w leczeniu mukowiscydozy o genotypie F/F (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR) lub F/MF (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z minimalną wartością funkcji) stanowi bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do standardowego leczenia systemowego (SoC) reprezentowanego przez najlepsze leczenie objawowe.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na [REDAKTOWANE], uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka.

Biorąc pod uwagę charakterystykę rozważanego problemu zdrowotnego (leczenie choroby sieroczej), a także istnienie znacznych niezaspokojonych potrzeb pacjentów w Polsce w rozważanej populacji docelowej nie należy jednak jednoznacznie interpretować wyników analizy ekonomicznej jako niekorzystne dla wnioskowanej interwencji.

Posiadanie mutacji F508del, należącej do najczęściej występujących mutacji CFTR u chorych na mukowiscydozę, związane jest z najniższymi poziomami aktywności białka CFTR, spośród notowanych wśród chorych o znanych mutacjach (McCague 2019, Taylor-Cousar 2019), co oznacza, że rozważana populacja pacjentów jest szczególnie narażona na ciężki przebieg choroby. Należy zwrócić uwagę, że główną przyczyną zarówno objawów chorobowych, jak i śmiertelności u pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy jest postępująca choroba płuc (Castellani 2017). Czynność płuc u chorych na mu-

kowiscydozę, ulega obniżeniu o ok. 1–3% rocznie, przy czym każdy 1% pogorszenia powoduje zwiększenie 5-letniego ryzyka zgonu o 4% (Liou 2001).

Leczenie z wykorzystaniem modulatorów CFTR prowadzi zarówno do natychmiastowej poprawy w zakresie funkcji płuc, jak i długoterminowego obniżenia tempa dalszego spadku wartości ppFEV1 (Flume 2019, Middleton 2019, Heijerman 2019), co przekłada się na pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów, ryzyko zgonu, częstość występowania epizodów zaostrzeń płucnych i wreszcie zużycie zasobów opieki świadczeń zdrowotnych, poprzez zmniejszenie liczby hospitalizacji czy wizyt ambulatoryjnych.



W ramach obecnego standardu postępowania pacjenci nie mają dostępu do nowoczesnych, innowacyjnych terapii o udowodnionym znacznym efekcie zdrowotnym w postaci bezpośredniego opóźnienia progresji choroby, prowadzącego do znacznego przedłużenia czasu przeżycia pacjenta. Obecnie mediana wieku w chwili zgonu na mukowiscydozę wynosi w Polsce blisko 24 lata, podczas gdy w Kanadzie – blisko 39 lat. Podobnie w dalszym ciągu znaczna jest różnica między odsetkiem osób dożywających wieku dorosłego w Polsce, a tą samą wielkością w krajach wysokorozwiniętych (Sands 2019). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej terapia skojarzona Kaftrio i Kalydeco byłaby pierwszą terapią odpowiadającą na znaczne potrzeby zdrowotne w rozważanym wskazaniu.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF, z ang. *Minimal Function*).

Analiza została wykonana na zlecenie Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku Kaftrio i Kalydeco:

- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg,
- Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”. Zapisy programu lekowego przedstawiono w Załączniku 14.2 (str. 115).

W dokumencie analizy terapię skojarzoną lekami Kaftrio i Kalydeco skrótowo oznaczano poprzez skrót ELX/TEZ/IVA+IVA.

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco ze środków publicznych.

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci chorujący na mukowiscydozę, powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF, z ang. *Minimal Function*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia skojarzonego ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 14.2, str. 115). Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

[Redacted text block]

W związku z proponowanym zakresem refundacji, populację rozważaną w analizie rozdzielono na dwie podgrupy:

- Pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/F**,
- Pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/MF**.

Podział ten wynika z nieznaczących różnic w efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w obu podgrupach. Uwzględnienie tych różnic w modelu możliwe jest dzięki dostępności dowodów naukowych z dwóch głównych randomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność terapii skojarzonej

ELX/TEZ/IVA+IVA: VX17-445-102 (Middleton 2019, w populacji F/MF) oraz VX17-445-103 (Heijerman 2019, w populacji F/F). Badania te stanowią główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym.

## 2.2 Oceniana interwencja

Patofizjologia mukowiscydozy opiera się na mutacji genu CFTR, która prowadzi do zmniejszenia ilości i/lub funkcji białka CFTR, które to ma wpływ na wadliwy transport jonów. Prowadzi to do zaburzenia równowagi płynów i elektrolitowej, które w konsekwencji wywołuje odwodnienie powierzchni dróg oddechowych i zaburzenia usuwania śluzu, prowadząc do chorób płuc oraz przewodu pokarmowego (Sands 2019).

Eleksaftor i tezaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor zwiększa natomiast prawdopodobieństwo otwarcia kanału, który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania substancji wchodzących w skład leku Kaftrio jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do bezpośredniego zwiększenia aktywności w zakresie transportu jonów chlorkowych (*ChPL Kaftrio*). Ze względu na swój mechanizm działania lek Kaftrio należy przydzielić do grupy leków modulujących gen CFTR, których celem jest poprawa funkcjonowania białka produkowanego przez CFTR.

Lek Kaftrio zarejestrowany jest do stosowania skojarzonego z iwakaftorem (produkt leczniczy Kalydeco) w dawce 150 mg. Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*).

W badaniach VX17-445-102 i VX17-445-103 podawano terapię skojarzoną w dawkach zgodnych z zarejestrowanymi, tj. 300 mg iwakaftoru, 100 mg tezaftoru oraz 200 mg eleksaftoru na dzień, co odpowiada dwóm tabletkom leku Kaftrio oraz jednej tabletkie leku Kalydeco dziennie (zgodnie z prezentacjami będącymi przedmiotem wniosku refundacyjnego). Wnioskowane prezentacje leków Kaftrio oraz Kalydeco pozwalają zatem na zaspokojenie potrzeb pacjenta przez 28 dni (zgodnie ze wskazanym dawkowaniem).

**Terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana jako leczenie dodane do leczenia standardowego (objawowego).** Możliwym długofalowym efektem wdrożenia wnioskowanej terapii przyczynowej jest ograniczenie stosowania terapii objawowych (w zależności od postępu choroby, tj. jeżeli nie



doszło do nieodwracalnych zmian w narządach). Niemniej, z punktu widzenia oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii, przed wykazaniem wpływu na ograniczenie terapii objawowych konieczne wydaje się wykazanie efektu dodanego leczenia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor względem stabilnie prowadzonej terapii objawowej (bez zakłócającego wpływu istotnych zmian dawek, wdrażania nowych leków czy też przerywania stosowania leków na wyniki leczenia). Niemniej w ramach analizy ekonomicznej, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora uwzględniono koszty standardowego leczenia objawowego.

## 2.3 Komparatory

Za główny komparator (technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji) uznano **leczenie standardowe** (SoC, z ang. Standard of Care), tj. zindywidualizowane leczenie objawowe, jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję (*APD Kaftrio 2021*).

Obecnie we wnioskowanej populacji pacjentów z mukowiscydozą (zarówno w podgrupie F/F, jak i F/MF) brak jest refundowanych aktywnych opcji leczenia choroby w postaci np. leków modulujących CFTR (*MZ 21/12/2020*). Zasady standardowego leczenia objawowego u chorych na mukowiscydozę opisano w dokumencie przedstawiający analizę problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*). Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna); leki mukolityczne (dornaza alfa); leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium); enzymy trzustkowe; kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (*MZ 21/12/2020*).

Od listopada 2020 roku w Polsce refundowany jest iwakaftor (Kalydeco), w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)” (załącznik B.112 do *MZ 21/12/2020*). Kryteria jego dostępności w ramach programu lekowego są jednak rozłączne z wnioskowanym wskazaniem, gdyż jego refundacja zawężona jest do pacjentów z potwierdzonym wystąpieniem przynajmniej jednej z mutacji bramkujących genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Uwzględnione jako komparator leczenie objawowe mukowiscydozy obejmuje szereg leków oraz świadczeń, w ramach których należy wyszczególnić między innymi:

- Terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki),
- Suplementację enzymów trzustkowych,

- Doraźne leki rozszerzające oskrzela,
- Leki przeciwzapalne,
- Fizjoterapię domową,
- Leczenie powikłań choroby – komplikacji górnych dróg oddechowych, cukrzycy czy problemów nefrologicznych,
- U chorych w schyłkowym stadium choroby także przeszczepy płuc i wątroby.

Jak wspomniano wcześniej, zastosowanie terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów z mukowiscydozą nie zastąpi wyżej wymienionych świadczeń (aczkolwiek będzie miało pozytywny wpływ na redukcję zużycia zasobów opieki zdrowotnej – szczegóły przedstawiono w Rozdziale 7, str. 72), dlatego też w obu ramionach modelu ekonomicznego uwzględniono koszty standardowej opieki nad pacjentem.

Porównanie ELX/TEZ/IVA+IVA z placebo (równoważnie – wyłącznie BSC) w populacji pacjentów F/MF przeprowadzono w ramach badania RCT III fazy VX17-445-102, dzięki czemu możliwe jest bezpośrednie zestawienie efektów zdrowotnych osiąganych przez porównywane interwencje w tej podgrupie pacjentów. Natomiast w ramach podpopulacji F/F, w badaniu VX17-445-103 porównywano ELX/TEZ/IVA+IVA z TEZ/IVA, przez co na potrzeby porównania wyłącznie z BSC (równoważnie – placebo) w tej podgrupie pacjentów, koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego (szczegóły przedstawiono w dokumencie *AKL Kaftrio 2021*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

Główną miarą efektów zdrowotnych osiąganych przez porównywane interwencje w analizie ekonomicznej są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Jest to jednostka efektu zdrowotnego preferowana przez Wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Liczbę lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie czasowym analizy wyznaczono w oparciu o:

- Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą,
- Statystyczny model regresji, wyznaczający zależność pomiędzy zmianami w wartości kluczowych charakterystyk klinicznych (jak np. wartość ppFEV1) zachodzącymi w trakcie życia chorego, a prawdopodobieństwem zgonu,
- Efektywność porównywanych interwencji wyznaczoną w ramach badań klinicznych oraz przeprowadzonego porównania pośredniego,

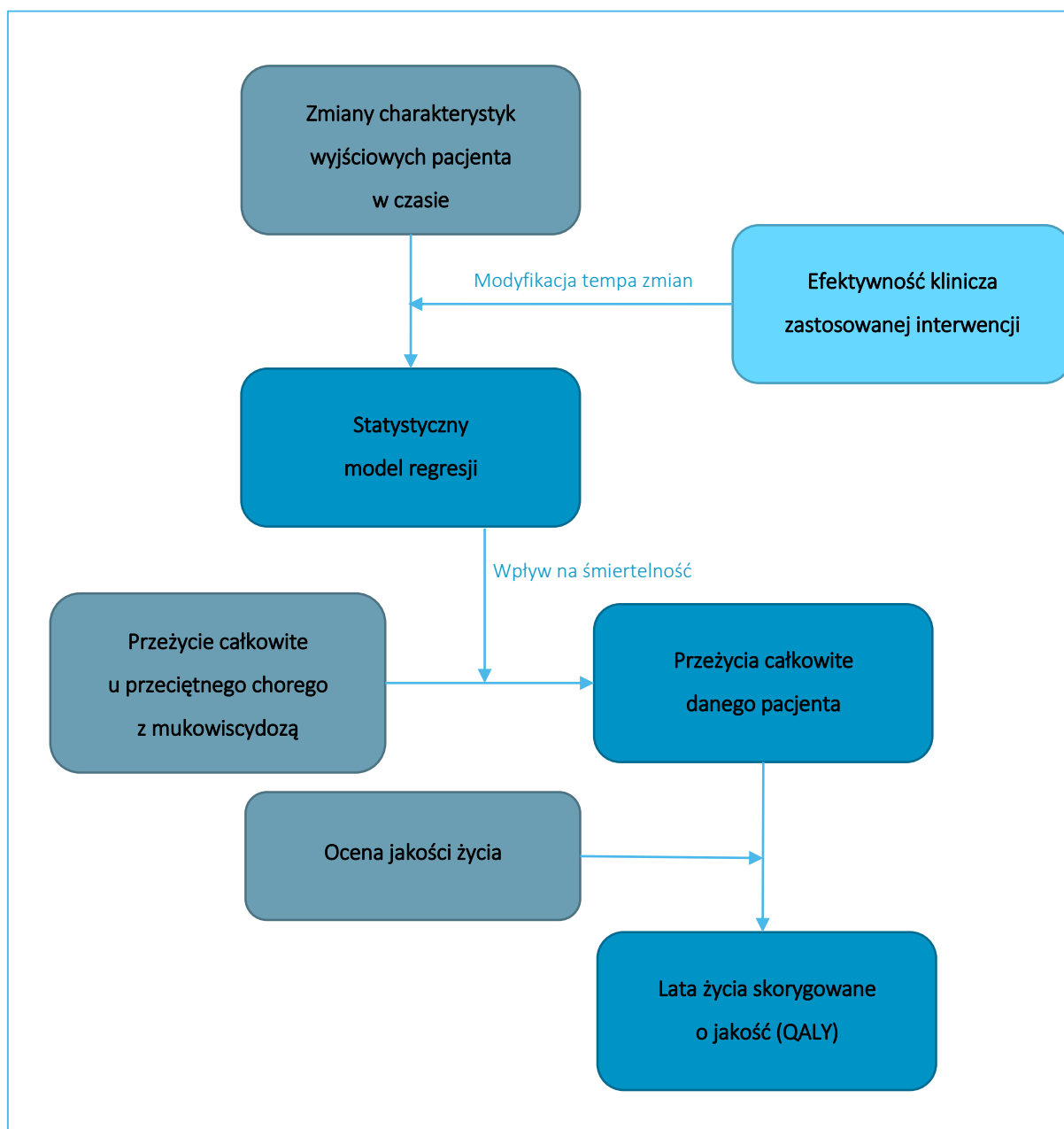
- Ocenę jakości życia chorego (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*) w oparciu o wartości użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych – uwzględniono wyniki przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.

Jak szczegółowo przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 2021*, w racjonalnym horyzoncie czasowym nie jest możliwa bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii mukowiscydozy na przeżycie/śmiertelność w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Możliwa jest natomiast ocena skuteczności nowych terapii poprzez badanie wpływu na inne wyniki klinicznie istotne wskazane w wytycznych AOTMiT, tj. punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia, a także zastępcze punkty końcowe o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie niemożliwymi do oceny (w rozpatrywanym przypadku: z przeżyciem/śmiertelnością). Ocena efektywności klinicznej nowej interwencji stosowanej w leczeniu mukowiscydozy powinna zatem obejmować, kluczowe miary wpływu na każdy z czynników ryzyka związanych z ryzykiem zgonu, czyli między innymi czynność oddechową, odżywienie czy też częstość epizodów zaostrzeń płucnych (*Liou 2001*).

Na podstawie oceny wyżej wymienionych czynników, wykorzystując szeroko zwalidowany statystyczny model ich wpływu na ryzyko zgonu, w ramach analizy przygotowano model obliczeniowy pozwalający na wiarygodną ocenę wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na jakość życia oraz długość przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą.

Na Wykres 1 przedstawiono schemat oszacowania efektów zdrowotnych osiąganych przez porównywane interwencje.

Wykres 1. Schemat oszacowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej.



W analizie uwzględniono również wpływ zdarzeń jednorazowych, takich jak epizody zaostrzeń płucnych czy przeprowadzenie przeszczepu płuca na jakość życia pacjenta.

### 3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table consists of approximately 20 rows and 4 columns. The first few rows are completely redacted with black bars. Subsequent rows have varying degrees of redaction, with some cells highlighted in light blue or grey. The overall structure suggests a comparison between different treatment groups over time or across various parameters.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

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

Kaftrio® + Kalydeco®  
 (eleksakaftor/tezeakaftor/iwakaftor  
 + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
 którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
 lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*



## 4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

### 4.1 Metodyka

#### 4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ELX/TEZ/IVA+IVA w leczeniu mukowiscydozy.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Rodzaj badania	Analiza ekonomiczna w dowolnej formie (kosztów-użyteczności, minimalizacji-kosztów, kosztów-konsekwencji, itp.)	Badanie niedotyczące oceny ekonomicznej
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą z genotypem F/F bądź F/MF	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	ELX/TEZ/IVA+IVA (produkty lecznicze Kaftrio i Kalydeco)	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Powiązane z kosztami i/lub efektami zdrowotnymi (np. całkowite koszty, osiągnięte QALY)	Inne punkty końcowe (np. wyłącznie wpływ na budżet płatnika)
Język	Angielski, Niemiecki, Polski, Francuski, Włoski	Inny niż w kryteriach włączenia
Rodzaj publikacji	Publikacja pełnotekstowa, abstrakt konferencyjny, opracowanie w formie raportu	Inny niż w kryteriach włączenia

#### 4.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 4.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 26.01.2021, zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016*, w bazach informacji medycznych Pubmed oraz Embase. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania, przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Ivacaftor	804
2	Tezacaftor	134
3	Elexacaftor	55
4	#1 AND #2	127
5	#3 OR #4	128
6	Trikafta	18
7	#5 OR #6	135
8	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 301 356
9	#7 AND #8	3
<b>Data przeszukania: 26.01.2021</b>		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Embase.

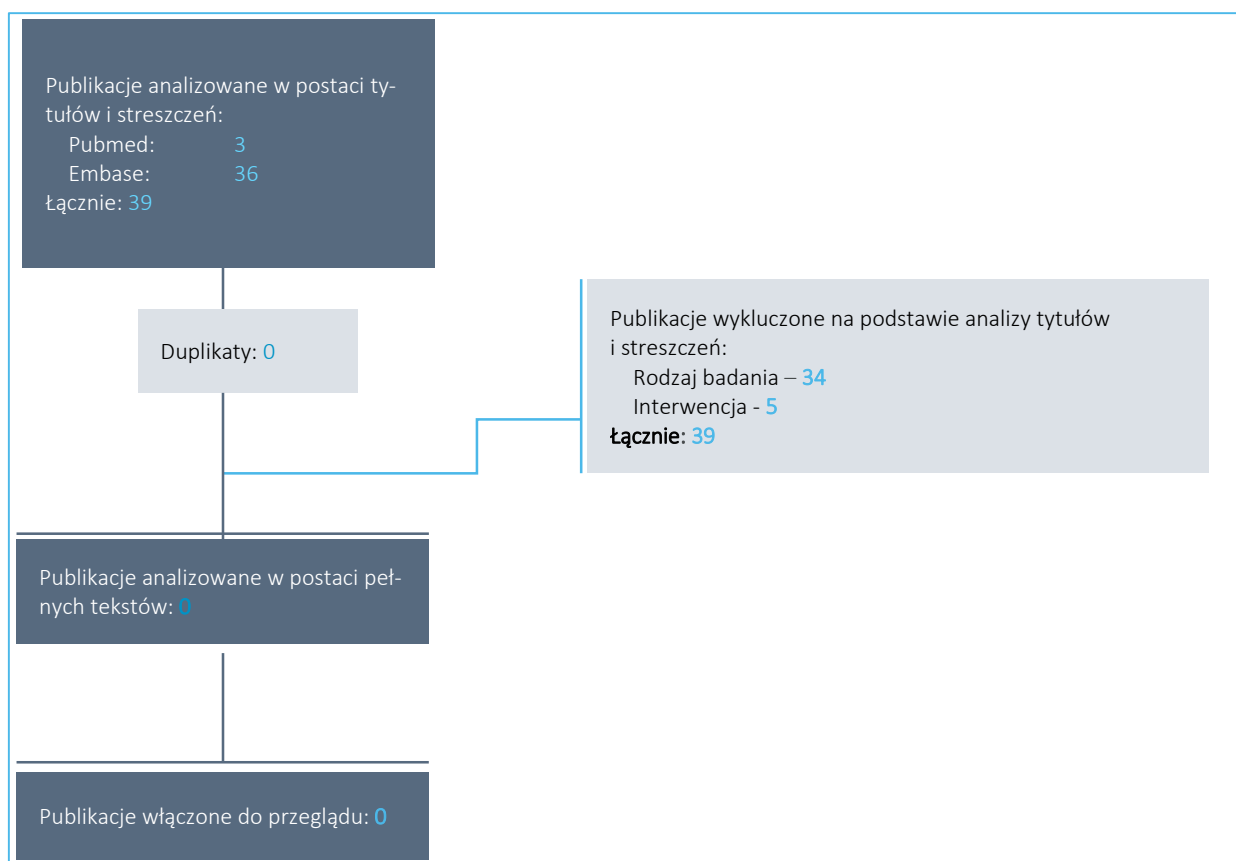
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('ivacaftor'/exp OR ivacaftor) AND [embase]/lim	2 846
2	('tezacaftor'/exp OR tezacaftor) AND [embase]/lim	487
3	('elexacaftor'/exp OR elexacaftor) AND [embase]/lim	115
4	#1 AND #2	462
5	#3 OR #4	463
6	(trikafta OR kaftrio) AND [embase]/lim	34
7	#5 OR #6	465
8	(cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic) AND [embase]/lim	942 406
9	#7 AND #8	36
<b>Data przeszukania: 26.01.2021</b>		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 39 publikacje, które zostały podane dalszej analizie.

#### 4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 39 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. Większość z odnalezionych publikacji nie dotyczyła opracowań ekonomicznych (34/39, 87,2%). W przypadku odnalezionych 5 publikacji dotyczących faktycznie badań z zakresu farmakoekonomii, ocenianą w nich interwencją nie była wnioskowana terapia ELX/TEZ/IVA+IVA.

## 4.2 Wyszukiwanie uzupełniające - agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano portale zagranicznych Agencji HTA, których opinie uwzględniono również w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorite de Sante (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach analizy problemu decyzyjnego odnaleziono rekomendacje wydane przez dwie agencje HTA: HAS oraz IQWiG (ich opis przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 2021*). Na portalach internetowych wymienionych agencji nie odnaleziono natomiast dokumentów odnoszących się do oceny ekonomicznej wnioskowanej interwencji.

Na stronie brytyjskiej agencji NICE odnaleziono natomiast komunikat z dnia 2 lipca 2020 roku, w którym agencja poinformowała, że ocena terapii ELX/TEZ/IVA+IVA została wstrzymana w związku z wydaniem przez *National Health Service* (NHS) komunikatu, że pacjenci w Wielkiej Brytanii będą wśród pierwszych w Europie beneficjentów tej terapii (tj. zostanie ona objęta refundacją, pomimo braku rekomendacji NICE). Agencja NICE będzie pracować, wraz z podmiotem odpowiedzialnym i NHS, nad dalszym gromadzeniem danych, które posłużą przyszłej ocenie. W komunikacie z dnia 23 października 2020 roku ogłoszono, że umowa z firmą Vertex, dotycząca gromadzenia danych klinicznych w okresie tymczasowej refundacji terapii mukowiscydozy modulatorami CFTR, została zaktualizowana/poszerzona o uwzględnienie leku Kaftrio (*NICE 2020*).

## 5 Metodyka analizy ekonomicznej

### 5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Kaftrio 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA oraz BSC (*AKL Kaftrio 2021*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model został przygotowany w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

## 5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ELX/TEZ/IVA+IVA) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł.

W badaniu RCT III fazy VX17-445-102 przeprowadzono bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA) z placebo (równoważnie najlepsze postępowanie objawowe, BSC). W ramach

tego badania wykazano istotnie lepszą efektywność ELX/TEZ/IVA+IVA w stosunku do leczenia objawowego. Główny punkt końcowy badania stanowiła absolutna zmiana w stosunku do poziomu wyjściowego procentu wartości należnej FEV1 (ppFEV1) w czwartym tygodniu leczenia. Zastosowanie wnioskowanej interwencji w badaniu prowadziło do poprawy ppFEV1 w stosunku do placebo o 13,8 punktów procentowych [CI: 12,1 - 15,4,  $p < 0,001$ ] w czwartym tygodniu oraz 14,3 punktów procentowych [CI: 12,7 - 15,8,  $p < 0,001$ ] w 24 tygodniu (*Middleton 2019*). W obliczu wykazania wyższej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji nad obecnym standardem postępowania w warunkach klinicznych w Polsce, należy uznać że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

## 5.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

## 5.2 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ze względu na strukturę modelu w formie mikrosymulacji (szczegółowo opisano ją w Rozdziale 5.5, str. 32) oraz wysoką śmiertelność wśród pacjentów z mukowiscydozą - prognozowana na podstawie danych rejestrowych mediana przeżycia całkowitego wynosi 40,8 lat, zaś krzywe przeżycia osiągają wartości bliskie 0 w momencie gdy pacjent osiąga wiek około 80 lat, nie wprowadzono do modelu żadnych ograniczeń związanych z potencjalną maksymalną długością czasu modelowania przebiegu choroby u pacjenta.

## 5.3 Długość cyklu modelu

Dożywotni horyzont czasowy podzielono na cykle o dwóch różnych długościach. Na początku, przez pierwsze dwa lata każdej symulacji, długość cyklu modelu wynosi cztery tygodnie, co pozwala na szczegółowe zamodelowanie efektu osiąganego w trakcie badań klinicznych. Następnie długość cyklu wydłu-

żona jest do 1 roku. Adaptacyjne podejście do wyznaczenia długości cyklu ogranicza złożoność obliczeniową modelu ekonomicznego, jednocześnie zapewniając odpowiednią szczegółowość na początkowym etapie modelowania, pozwalając uwzględnić dostępne dane z badań klinicznych.

## 5.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

## 5.5 Struktura modelu ekonomicznego

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny przygotowany pierwotnie dla warunków brytyjskiego systemu ochrony zdrowia, zaadaptowany przez autorów analizy poprzez podstawienie odpowiednich dla warunków polskiego systemu ochrony zdrowia wartości dla parametrów wejściowych (między innymi poprzez przeprowadzenie odrębnej analizy kosztów). Wykorzystany model opiera się o strukturę modelu mikrosymulacji, w którym najpierw, na podstawie średnich charakterystyk w rozważanej populacji, generowane są pojedyncze profile pacjentów, a następnie, odrębnie dla każdego pacjenta, symulowany jest przebieg choroby poprzez przejścia między wyróżnionymi stanami zdrowotnymi odpowiadającymi najważniejszym etapom progresji choroby. Model ekonomiczny opracowany został w programie Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Zaprojektowany model mikrosymulacyjny pozwala na dokładne oszacowanie wyników klinicznych i ekonomicznych w ciągu całego życia związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA we wskazanych populacjach pacjentów. Chociaż jest on bardziej intensywny obliczeniowo niż inne modele wykorzystywane standardowo w analizach HTA (np. model Markowa), struktura mikrosymulacji jest dobrze dostosowana do modelowania mukowiscydozy, ponieważ pozwala uchwycić heterogeniczność przebiegu choroby i śledzić specyficzne, zależne od czasu, cechy pacjenta i efekty leczenia, które wpływają na przeżycie całkowite oraz jakość życia.

Zakres modelu i podstawowe podejście do obliczeń dotyczących przeżycia jest takie samo, jak w wykorzystywanych we wcześniejszych analizach ocenianych przez AOTMiT dotyczących innych modulatorów CFTR (np. iwakaftor, *AE Kalydeco 2019*).



Na Wykres 3 przedstawiono schematycznie w jaki sposób poszczególne mikrosymulacje przybliżają proces progresji CF oraz uwzględniają korzyści terapeutycznych wynikające z zastosowania poszczególnych strategii leczenia. W ten sposób, poprzez indywidualne mikrosymulacje, symulowany jest przebieg choroby dla dwóch kohort o identycznych charakterystykach wyjściowych w celu oszacowania kosztów i wyników dla pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA oraz dla komparatora.

Symulowane kohorty specyficzne dla genotypu pochodzą z danych wyjściowych na poziomie poszczególnych pacjentów zebranych w badaniach klinicznych modulatorów CFTR. W sumie symulowanych jest 2 000 profili pacjentów dla każdej z kohort, ponieważ jest to liczba profili potrzebna do uzyskania stabilnych wyników modelu – na etapie projektowania modelu, podczas symulacji powyżej 2 000 pacjentów zaobserwowano pomijalną zmianę wyniku na poziomie kohorty.

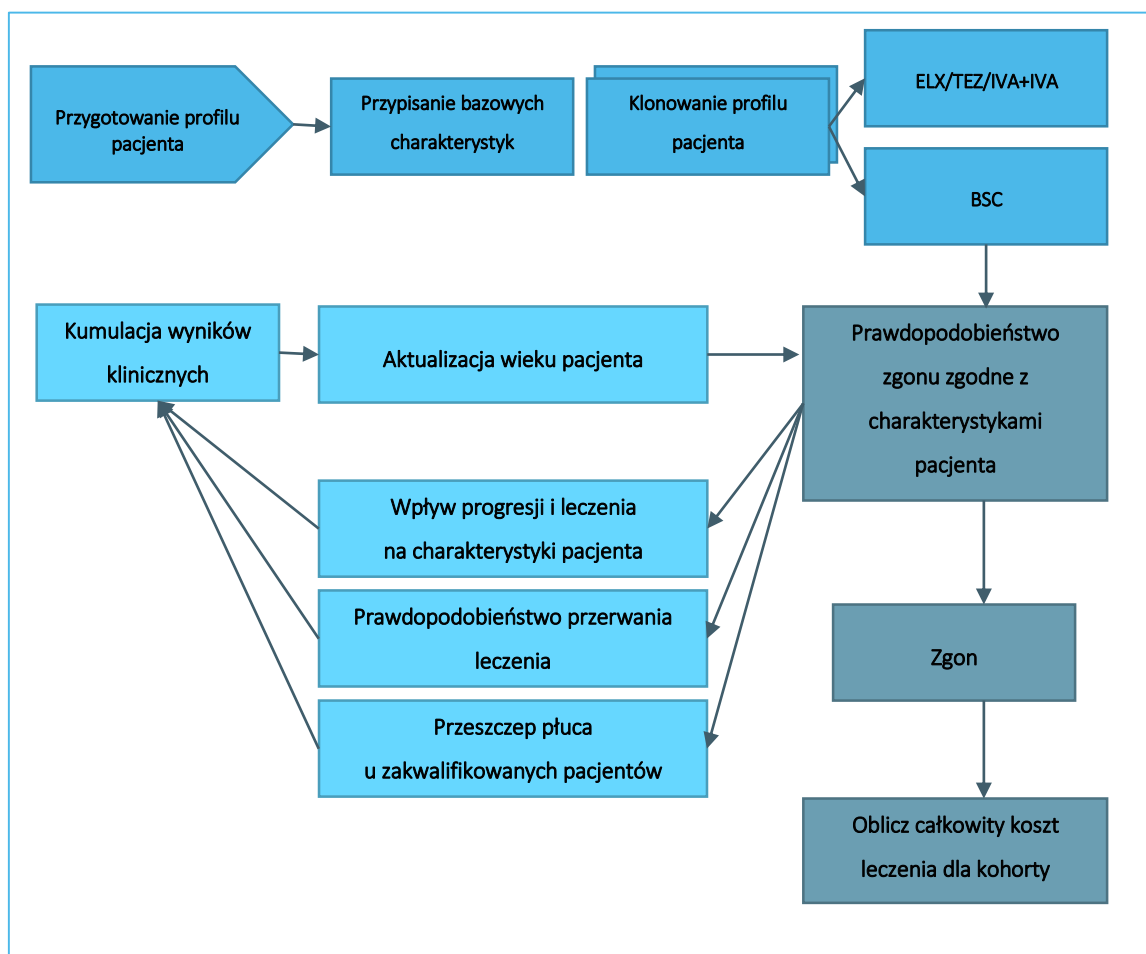
W tabeli poniżej przedstawiono średnie charakterystyki wyjściowe dla obu kohort modelu. Źródłem profili pacjentów są badania *TRAFFIC* i *TRANSPORT* – główne randomizowane badania kliniczne dla terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem oraz badanie *EVOLVE* – główne randomizowane badanie kliniczne dla terapii tezakaftorem i iwakaftorem w populacji F/F. Dla populacji F/MF charakterystyki wyjściowe oszacowano w oparciu o populację badania *VX17-445-102*. Na etapie projektowania modelu postanowiono wykorzystać dane z wszystkich badań klinicznych Wnioskodawcy, celem zwiększenia puli dostępnych profili pacjentów. W kohorcie F/F nie wykorzystano profili pacjentów z badania *VX17-445-103*, ponieważ do tego badania kwalifikowali się również pacjenci leczeni wcześniej z wykorzystaniem modulatorów CFTR, co mogłoby wpłynąć na ich charakterystyki wyjściowe, np. poprzez podwyższenie wartości początkowej ppFEV1.

Tabela 4. Średnie charakterystyki wyjściowe obu kohort modelu.

Charakterystyka wyjściowa	Kohorta F/F	Kohorta F/MF
Liczba dostępnych profili pacjentów	■	■
Wiek	■	■
Odsetek kobiet	■	■
Wartość początkowa ppFEV1	■	■
Wartość początkowa wskaźnika z-score	■	■
Źródło danych	Badania kliniczne <i>TRAFFIC</i> , <i>TRANSPORT</i> oraz <i>EVOLVE</i>	Badanie kliniczne <i>VX17-445-103</i>

Korzystanie z identycznych kohort w obu ramionach modelu gwarantuje, że wszelkie różnice w modelowanych wynikach pomiędzy porównywanymi interwencjami wynikają z zastosowanego leczenia nie z różnic w wyjściowych cechach pacjentów.

Wykres 3. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji.



Charakterystyki pacjenta obejmują wartość ppFEV1, występowanie PEx, wartość Z-score masy ciała do wieku czy występowanie cukrzycy. Metody, za pomocą których są one parametryzowane, śledzone i zmieniane w ramach symulacji, omówiono poniżej.

Prognozy dotyczące przeżycia całkowitego poszczególnych pacjentów są uzyskiwane poprzez połączenie krzywej przeżycia, będącej przybliżeniem przeżycia całkowitej populacji pacjentów z mukowiscydozą w Wielkiej Brytanii z modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa (CPH, z ang. *Cox Proportional Hazard*), który łączy przeżycie całkowite w CF z dziewięcioma czynnikami ryzyka (Liou 2001). Wykorzystany model CPH, korzysta z danych z amerykańskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*). Zidentyfikowano w nim następujące cechy kliniczne, które uznano za predyktory czasu przeżycia u pacjentów z mukowiscydozą: wiek, płeć, procent przewidywanej natężonej objętości wydechowowej w ciągu jednej sekundy (ppFEV1), roczna liczba epizodów zaostrzeń płucnych (PEx), występowanie infekcji dróg oddechowych (*Staphylococcus aureus* [S. aureus] i *Burkholderia cepacia* [B.cepacia]) i cukrzycy związanej z mukowiscydozą (CFRD, z ang. *Cystic Fibrosis Related Diabetes*), wartość wskaźnika z-score oraz stan niewydolności trzustki.

Zastosowanie modelu CPH pozwala na uwzględnienie wpływu na śmiertelność różnic w indywidualnych cechach pacjenta, które pozwalają przewidywać czas przeżycia całkowitego. Ponieważ wartości niektórych z tych cech ewoluują w czasie, pozwala to na wychwycenie różnic w przeżywalności między kohortami leczonymi poszczególnymi interwencjami, poprzez różnice w wartościach ppFEV1, rocznej liczby PEx, czy też wartości z-score, ponieważ zakłada się, że leczenie modulatorem CFTR wpływa na zmiany wartości tych trzech cech klinicznych.

Podczas każdego cyklu modelu aktualizowane są wartości wieku pacjentów, ppFEV1, z-score, wskaźnik PEx, kwalifikowalność i następnie przeprowadzenie przeszczepu płuc, rozwój cukrzycy wywołanej CF oraz występowanie zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia. Wartości ppFEV1, PEx i status leczenia są przechowywane dla każdego pacjenta w każdym cyklu modelu. Po zakończeniu mikrosymulacji dla wszystkich profili pacjentów, model agreguje wyniki zdrowotne w całej kohorcie (np. sumując liczbę wszystkich lat życia spędzonych w każdym stanie zdrowotnym w całej kohorcie). Na tej podstawie w dalszej kolejności dla całej kohorty jednocześnie przypisywane są odpowiednie koszty. Ponieważ obliczenia kosztów nie są wykonywane w każdym cyklu mikrosymulacji, model mikrosymulacyjny może działać znacznie szybciej, co pozwala znacznie skrócić czas działania modelu, zapewniając jednocześnie równoważne obliczeniowo przypisania kosztów, tak jakby były przypisane podczas poszczególnych mikrosymulacji.

Model pozwala na wyznaczenie głównych efektów zdrowotnych i kosztowych, takich jak lata życia, QALY czy koszty całkowite w podziale na uwzględnione w analizie kategorie. Dodatkowo model przedstawia również inne wyniki kliniczne, w tym medianę czasu przewidywanego przeżycia, średni czas spędzony w poszczególnych stanach ppFEV1, skumulowaną zmianę ppFEV1, roczną i skumulowaną częstość PEx oraz odsetek pacjentów otrzymujących przeszczep płuca.

## 5.6 Parametry kliniczne modelu

Jak omówiono w poprzednim podrozdziale model wykorzystuje dane dotyczące zmian charakterystyk wyjściowych pacjentów w czasie w celu uwzględnienia ich wpływu na śmiertelność. Prognozy dotyczące czasu przeżycia poszczególnych pacjentów są uzyskiwane poprzez połączenie krzywej przeżycia, która przybliży przeżycie całkowitej populacji CF z modelem CPH (*Liou 2001*), który wiąże czas przeżycia pacjentów z mukowiscydozą z dziewięcioma czynnikami ryzyka.

Dane dotyczące efektywności klinicznej (wpływu na wybrane predyktory śmiertelności) zarówno ocenianej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA), jak i głównego komparatora (najlepszego leczenia objawowego) pochodzą z badań RCT III fazy *VX17-445-102* (*Middleton 2019*, w podpopulacji F/MF) oraz *VX17-445-*

103 (Heijerman 2019, w podpopulacji F/F). Dzięki wykorzystaniu w większości danych bezpośrednio pochodzących z porównania *head-to-head* w ramach badań klinicznych, znacząco ograniczono niepewności związane z określeniem inkrementalnych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji.

Większość oszacowań dotyczących długoterminowego wpływu modulatorów CFTR na przebieg choroby pochodziła z niepublikowanych danych szczegółowych dotyczących wymienionych badań, a także innych badań prowadzonych przez firmę Vertex Pharmaceuticals, w których oceniano różne terapie skojarzone (np. tezakaftor + iwakaftor), udostępnionych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym.

### 5.6.1 Analiza przeżycia

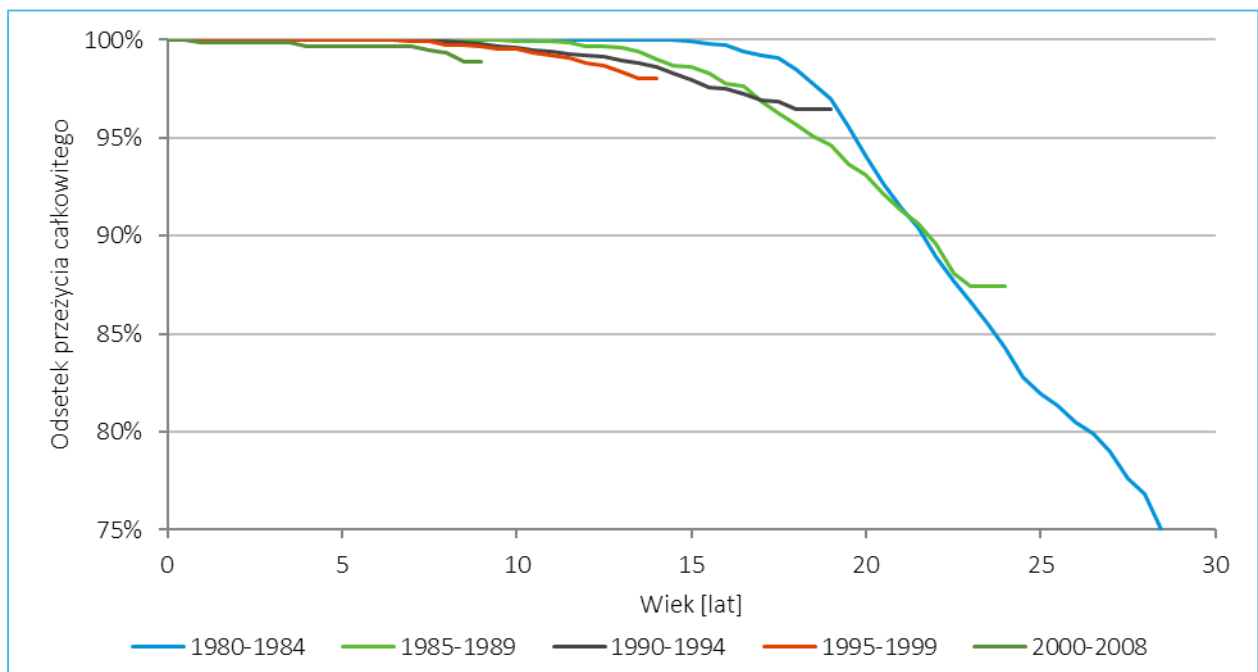
W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegóły dotyczące modelowania czasu przeżycia całkowitego poszczególnych pacjentów, tj. metodykę wyznaczenia bazowej krzywej czasu przeżycia dla ogólnej populacji pacjentów oraz sposób jej modyfikacji, tak aby odzwierciedlała ona przeżycie danego pacjenta o określonych charakterystykach wyjściowych.

#### 5.6.1.1 Bazowa krzywa przeżycia w populacji pacjentów z CF

W modelu ekonomicznym bazowe przeżycie populacji CF przy braku modulacji CFTR opiera się na danych brytyjskiego rejestru CF z 2008 roku, tj. z okresu zanim modulatory CFTR weszły na rynek (*CF Registry 2009*). Pełne dane dotyczące czasu przeżycia nie były dostępne w raportach rocznych rejestru CF w Wielkiej Brytanii (nie zawierały one wszystkich zgonów, gdyż nie wszyscy pacjenci z poprzednich lat zmarli do momentu publikacji danego raportu), dlatego, aby zamodelować bazową krzywą odniesienia, która oszacowywałaby prawdopodobieństwo zgonu w ciągu całego życia pacjenta, wykorzystano modele parametryczne, dopasowując najczęściej stosowane typy krzywych parametrycznych w analizach przeżycia do danych dotyczących przeżycia z rejestru. Te przewidywane krzywe zostały następnie wykorzystane do oszacowania bazowego ryzyka śmiertelności u pacjentów z mukowiscydozą.

Analiza przeżycia opiera się na opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera dotyczących przeżycia pacjentów z mukowiscydozą z rocznego raportu brytyjskiego rejestru CF (*CF Registry 2009*), w którym uwzględniono łącznie czasy przeżycia 6 082 pacjentów, zgrupowanych w pięć oddzielnych kohort ze względu na rok urodzenia: od 1980 do 2008 roku (Wykres 4).

Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z CF (CF Registry 2009).



Dane z wykresów krzywych zostały szcztane przez autorów modelu globalnego. Na tej podstawie wygenerowano surowe dane na poziomie pacjenta, zaś liczbę pacjentów w każdej kohortce urodzeniowej wyprowadzono przy użyciu metod opisanych w publikacjach *Ishak 2013* oraz *Tierney 2007*. Różne modele parametryczne (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma) zostały przetestowane w celu uzyskania najlepszego dopasowania parametrycznego, które było zarówno wizualnie, jak i statystycznie wiarygodne. O walidację otrzymanych wyników poproszono również ekspertów klinicznych.

Analiza danych z rejestru napotkała następujące wyzwania:

- Długie płaskie okresy w starszych kohortach urodzeniowych, potencjalnie z powodu braku informacji na wcześniejszym etapie życia pacjentów, reprezentują czas, w którym nie zaobserwowano zgonów. Może to znacząco zniekształcać dopasowania i prognozy.
- Przeżycie obserwowane w nowszych kohortach urodzeniowych jest stosunkowo krótkie, przez co projekcja na ich podstawie może być niewiarygodna.

W oddzielnych analizach dla każdej kohorty urodzeniowej mediana przewidywanego czasu przeżycia była klinicznie nierealistycznie wysoka (np. ponad 100 lat) lub nierealistycznie niska (około 25 lat).

W związku z tym konieczne było połączenie danych z kohort urodzeniowych. Na podstawie analizy różnych dopasowań zdecydowano się ostatecznie wykorzystać dane kohort pacjentów urodzonych w latach 1985-2008.

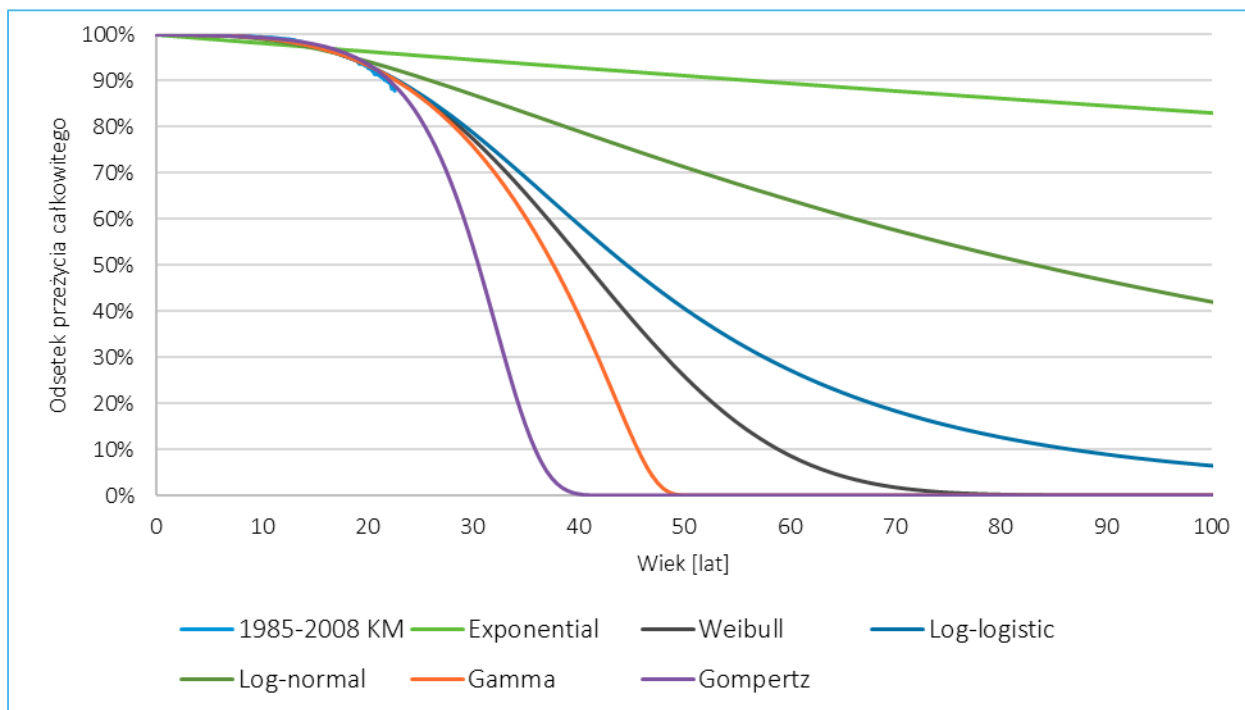
W kolejnej tabeli przedstawiono mediany przewidywanego przeżycia oraz wartości statystycznych kryteriów dopasowania (Kryterium Informacyjnego Akaike [AIC] oraz Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego [BIC]) dla testowanych modeli parametrycznych. Niższe wartości kryteriów dopasowania wskazują na lepsze dopasowanie statystyczne.

Rozkład parametryczny	Mediana czasu przeżycia	0,90 percentyl rozkładu	0,99 percentyl rozkładu	AIC	BIC
Weibull	40,8	58,9	72,9	702,6	715,6
Gompertz	30,6	35,9	39,0	702,6	715,6
Uogólniony gamma	37,7	45,5	48,0	703,8	723,3
Log-normalny	83,3	266,0	685,0	741,0	753,9
Log-logistyczny	44,6	86,5	178,5	703,5	716,4
Wykładniczy	372,7	1,238,0	1,610,0	850,5	857,0

Wartości kryteriów informacyjnych sugerują, że rozkłady Weibulla, Gompertza i Gamma oferują porównywalnie dobre dopasowanie. Mediany oszacowanych na podstawie tych trzech rozkładów czasów przeżycia oferują dość szeroki zakres możliwych wartości: od 31 do 41 lat.

Długoterminowe prognozy wykorzystujące rozkład Gompertza i Gamma sugerują nierealistycznie wysoką śmiertelność – przewidują one, że wszyscy pacjenci z CF umrą do 50 roku życia (0,99 percentyl rozkładu). Dopasowanie Weibulla daje bardziej wiarygodne prognozy, z przewidywanym przeżyciem sięgającym 0% w pobliżu 80 lat wieku i przewidywanej mediany przeżycia 40,8 lat. Na poniższym wykresie przedstawiono wizualnie dopasowanie poszczególnych modeli.

Wykres 5. Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008 (CF Registry 2009).



Do analizy podstawowej wybrano **model Weibulla**. Przygotowana prognoza czasu przeżycia została pozytywnie oceniona przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez Wnioskodawcę na potrzeby modelu globalnego. Tabela 5 przedstawia parametry dopasowanego rozkładu.

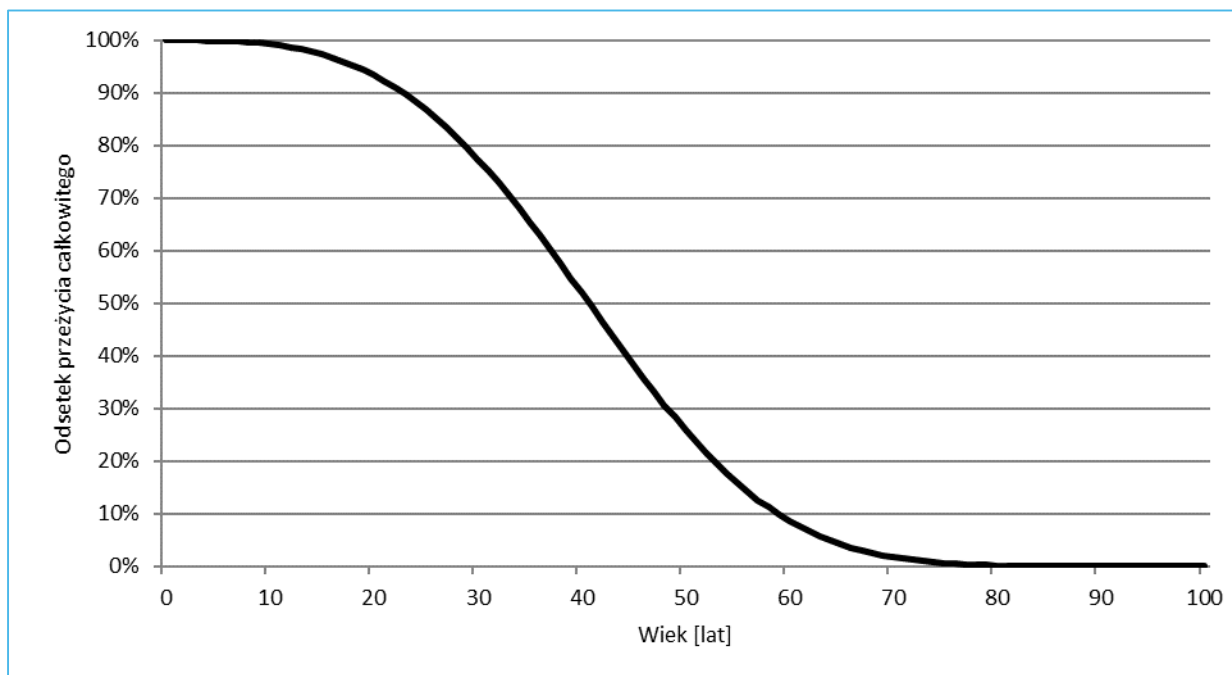
Tabela 5. Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla.

Parametr <sup>1)</sup>	Wartość
Skala ( $\lambda$ )	0,00000394
Kształt ( $\gamma$ )	3,2577

<sup>1)</sup> Równanie rozkładu Weibulla ma postać :  $S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$ , gdzie  $t$  oznacza zmienną czasową, a  $S(t)$  jest odsetkiem przeżycia całkowitego w danym momencie.

Wykorzystaną w analizie podstawowej bazową krzywą przeżycia w populacji pacjentów z CF, która stanowiła podstawę dalszego modelowania przeżycia w ramach mikrosymulacji dla poszczególnych pacjentów przedstawia kolejny wykres.

Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla).



### 5.6.1.2 Model CPH łączący charakterystyki pacjentów z przeżywalnością

Początkowe ryzyko zgonu dla danego pacjenta oszacowano na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej pacjentów z CF (Rozdział 5.6.1.1, str. 36). Następnie, w kolejnych cyklach modelu ryzyko zgonu pacjenta jest ponownie obliczane w każdym cyklu poprzez dostosowanie go do zmian wartości charakterystyk klinicznych przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH) opisanego w publikacji *Liou 2001*. Wykorzystany model opracowany został w oparciu o dane zebrane w latach 1993-1998 przez amerykański rejestr *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)*. W rejestrze zebrano dane dotyczące 11 630 obserwacji (pojedynczych pacjentów) dotyczące następujących dziewięciu cech pacjentów z mukowiscydozą, które uznano za predyktory dla czasu przeżycia: wiek, płeć, wartość ppFEV1, wartość wskaźnika z-score, wydolność trzustki, występowanie cukrzycy, zakażeń bakteriami *S. aureus*, *B. cepacia* oraz liczby epizodów zaostrzeń płucnych rocznie.

Chociaż omawiany model CPH nie był aktualizowany od czasu jego publikacji, autorzy przedstawili zaktualizowaną walidację tego modelu w 2020 roku (*Liou 2020*). Walidacja wykazała, że chociaż wystąpiły niewielkie zmiany współczynników w modelu regresji logistycznej, czynniki przewidujące śmiertelność u pacjentów z mukowiscydozą pozostały stabilne. Warto również podkreślić, że testowano obecność zerowego, jednego lub dwóch alleli f508del pod kątem włączenia do modelu CPH, ale nie stwierdzono, aby była istotnym predyktorem śmiertelności. Wskazuje to, że wpływ genotypu na śmiertelność jest



zależny wyłącznie od ewentualnych różnic w charakterystykach klinicznych kohort pacjentów, które zostały zidentyfikowane jako istotne predyktory i może zostać pominięty.

Zmienne uwzględnione w modelu CPH i odpowiadające im współczynniki równania regresji logistycznej przedstawiono w Tabeli 6 (za *Liou 2001*).

Tabela 6. Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).

Zmienna	Współczynnik	Błąd standardowy
Wiek (zmiana o rok życia)	0,011	0,0049
ppFEV1 (zmiana o punkt procentowy)	-0,042	0,0025
Płeć (kobieta = 1)	0,15	0,074
Wartość z-score	-0,28	0,041
Niewydolność trzustki (tak = 1)	-0,14	0,23
Cukrzyca (tak = 1)	0,44	0,098
Zakażenie <i>S.aureus</i> (tak = 1)	-0,25	0,09
Zakażenie <i>B.cepacia</i> (tak = 1)	1,41	0,19
Roczna liczba epizodów zaostrzeń płucnych (maks. 5)	0,35	0,024
PEx × <i>B.cepacia</i>	-0,28	0,06

Bazowe ryzyko zgonu (obliczone w oparciu o dane z rejestru) stanowi punkt wyjścia do prognozowania przeżycia danego pacjenta w modelu. W każdym cyklu, ryzyko zgonu pacjenta jest korygowane w celu odzwierciedlenia zmian w którymkolwiek z uwzględnionych czynników ryzyka (np. wieku czy pogorszeniu czynności płuc). Osiągane jest to poprzez obliczenie hazardu względnego (HR, z ang. *Hazard Ratio*) w odniesieniu do własnych wartości tego pacjenta z poprzedniego cyklu modelu. Hazard względny (HR) obliczany jest w następujący sposób:

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

gdzie  $\beta_j$  jest współczynnikiem regresji modelu CPH (Tabela 6) dla  $j$ -tego czynnika ryzyka;  $x_j$  to wartości czynników ryzyka danego pacjenta w bieżącym cyklu, a  $\bar{x}_j$  to czynniki ryzyka tego pacjenta z poprzedniego cyklu modelu.

Wyznaczona wartość hazardu względnego jest następnie wykorzystywana do korekty ryzyka zgonu pacjenta z poprzedniego cyklu w celu obliczenia ryzyka zgonu w bieżącym cyklu. Powtarzając ten proces w wielu etapach, można oszacować w czasie roczne ryzyko zgonu pacjentów z dowolnym danym początkowym profilem czynników ryzyka.

Ta sama technika obliczania ryzyka zgonu w czasie jest stosowana zarówno do symulowanych pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję, jak i komparatory. Ponieważ wartości charakterystyk klinicznych pacjenta otrzymującego ELX/TEZ/IVA+IVA różnią się od jego „klonu”, który otrzymuje komparator, ich ryzyko zgonu (początkowo równe) również będzie się różnić od momentu wystąpienia efektów leczenia.

Założono również, że ryzyko zgonu dla pacjentów z mukowiscydozą oszacowane w modelu nie powinno być niższe niż w populacji ogólnej. Do narzucenia tego ograniczenia wykorzystano dane z tablic długości trwania życia w Polsce za 2019 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2020*). W związku z tym, w każdym cyklu modelu, ryzyko zgonu pacjenta, obliczone za pomocą metody opisanej powyżej, jest porównywane z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej dla osoby w tym samym wieku i tej samej płci i do ostatecznego oszacowania wybierana jest wyższa z tych dwóch wartości.

W momencie śmierci pacjenta przerywana jest mikrosymulacja i wczytywany jest następny profil pacjenta.

### 5.6.1.3 Zestawienie przeżywalności na poziomie kohortowym

Powyższa metoda pozwala na oszacowanie czasu przeżycia dla każdego pacjenta w modelu. Aby wyznaczyć krzywą przeżycia całej kohorty na podstawie tych danych, obliczana jest liczba pacjentów zagrożonych zgonem w każdym wieku (tj. liczba pacjentów, którzy żyli i których wiek był mniejszy lub równy zadanemu), a także liczba zgonów w każdym wieku. Na tej podstawie oblicza się przeżycie w każdym punkcie czasowym za pomocą wzoru Kaplana-Meiera na limit iloczynu:

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

gdzie  $S(0) = 1$ . Wyznaczona na tej podstawie krzywa Kaplana-Meiera służy między innymi do wyznaczenia mediany prognozowanego czasu przeżycia.

## 5.6.2 Aktualizacja charakterystyk wyjściowych pacjentów

Charakterystyki pacjentów wykorzystywane do prognozy ryzyka zgonu są odpowiednio aktualizowane na początku każdego cyklu modelu. Cechy te obejmują wiek, wartość ppFEV1, liczbę epizodów PEx, wartość wskaźnika z-score oraz rozwinięcie cukrzycy powiązanej z CF. Założono, że pozostałe charakterystyki, czyli płeć, stan niewydolności trzustki i stan infekcji dróg oddechowych pozostają niezmienione w

stosunku do wartości wyjściowych i zastosowane leczenie nie ma na nie wpływu, dlatego też te cechy nie podlegają bieżącej aktualizacji w trakcie symulacji.

Zmienne dotyczące wieku oraz wystąpienia cukrzycy związanej z CF są aktualizowane na początku każdego cyklu, ale przypisane danemu pacjentowi leczenie nie ma na nie wpływu – zmiany ich wartości postępują równolegle w obu ramionach modelu. Zmiennymi, na które wpływ ma przypisane pacjentowi leczenie są natomiast: wartość ppFEV1, roczna liczba PEx oraz wartość wskaźnika z-score oceniającego stan odżywienia pacjenta. Wartości tych zmiennych są na bieżąco aktualizowane w każdym cyklu modelu i mogą różnić się między „klonami” danego profilu pacjenta, w zależności od przydzielonego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące szacowania wartości poszczególnych czynników ryzyka przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Ponadto w każdym cyklu rejestrowane jest również wystąpienie uwzględnionych w modelu zdarzeń jednorazowych, takich jak zdarzenia niepożądane, przerwania leczenia czy też operacje przeszczepienia płuc, które również mają wpływ na wyniki końcowe modelu.

Krótko oraz średnioterminowe efekty kliniczne ocenianej interwencji określono na podstawie wyników odpowiednich kluczowych badań III fazy i odpowiadających im badań dotyczących faz rozszerzonych, o ile dostępne były odpowiednie dane. Głównymi źródłami danych były zatem badania *VX17-445-102* (Middleton 2019, w populacji F/MF) oraz *VX17-445-103* (Heijerman 2019, w populacji F/F). W ramach badania *VX17-445-103* wykazano dodatkową korzyść kliniczną ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu z innym modulatorem CFTR – terapią skojarzoną TEZ/IVA), dlatego na potrzeby modelu ekonomicznego konieczne było jednak określenie efektywności względnej w stosunku do przyjętego komparatora, tj. leczenia wyłącznie objawowego (w badaniach - placebo). Wobec braku randomizowanych badań klinicznych oceniających ELX/TEZ/IVA+IVA z leczeniem wyłącznie objawowym (placebo) w podpopulacji F/F w celu oszacowania wyników takiego porównania wykorzystano porównanie pośrednie przeprowadzone przez autorów modelu globalnego, metodą Buchera opartej w znacznej części na niepublikowanych danych z poziomu pacjentów z czterech badań RCT III fazy w populacji F/F: dwóch badań oceniających ELX/TEZ/IVA+IVA (badanie *VX17-445-103* i jego otwarta faza wydłużona) oraz dwóch badań oceniających TEZ/IVA (badanie *EVOLVE*, publikacja Taylor-Cousar 2017 i również jego otwarta faza wydłużona). Ze względu na korzystanie przez autorów modelu globalnego z danych niepublikowanych, w ramach ich porównania możliwa była szersza ocena wyników końcowych (np. porównano również zmiany wartości wskaźnika z-score w czasie) niż w porównaniu przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej

AKL Kaftrio 2021. Z tego powodu w analizie wykorzystano wyniki przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego udostępnione przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego wykorzystane w modelu.

Tabela 7. Średnia zmiana względem wartości początkowej ciągłych punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim w populacji F/F (dane od Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA (N = 301)	TEZ/IVA vs. Placebo (N = 504)	ELX/TEZ/IVA+IVA vs. Placebo
	LS średnia różnica pomiędzy grupami <sup>1)</sup> (95% CI), p-wartość	LS średnia różnica pomiędzy grupami (95% CI), p-wartość	Średnia różnica pomiędzy grupami (metoda Buchera) (95% CI), p-wartość
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w 6 miesiącu leczenia	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Bezwzględna zmiana wartości z-score w 6 miesiącu leczenia	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

LS – metoda najmniejszych kwadratów (z ang. Least Squares); CI – Przedział ufności (z ang. Confidence Interval).

<sup>1)</sup> Obliczona metodą meta-analizy sieciowej.

W analizie wykorzystano również oszacowane metodą Buchera ryzyko względne częstości występowania zaostrzeń płucnych wymagających podania antybiotyków lub hospitalizacji pacjenta.

Tabela 8. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych ocenione w porównaniu pośrednim w populacji F/F (dane od Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	ELX/TEZ/IVA+IVA vs. placebo
Epizody zaostrzeń płucnych wymagających podania antybiotyków bądź hospitalizacji pacjenta	██████████ ██████████

### 5.6.2.1 Wartości ppFEV1

W modelu przyjęto założenie, że modulatory CFTR wpływają na wartość ppFEV1 na dwa sposoby:

- Natychmiastowy wzrost wartości ppFEV1 bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia,
- Spowolnienie tempa spadku ppFEV1 wynikającego z progresji choroby w dłuższym okresie.

Aby uniknąć nierealistycznych wartości ppFEV1, na potrzeby modelowania przyjęto, że dolną granicą wartości ppFEV1 jest 15 punktów procentowych.

#### Ostry wzrost ppFEV1

U pacjentów leczonych modulatorami CFTR występuje początkowy natychmiastowy wzrost ppFEV1 w stosunku do wartości wyjściowej. Wartość wzrostu oraz czas trwania poprawy ppFEV1 wyznaczono

w oparciu o odpowiednie dane z badań klinicznych. Podsumowanie ostrego wzrostu ppFEV1 dla każdego modulatora CFTR przedstawiono w Tabeli 9. Ponieważ dane dotyczące efektu leczenia są skorygowane względem placebo, u pacjentów leczonych wyłącznie objawowo nie uwzględniono zmiany wartości ppFEV1 związanej z rozpoczęciem aktywnego leczenia.

### Populacja homozygotyczna F/F

Średnia poprawa w zakresie ppFEV1 wyznaczonych w ramach badania VX17-445-103 dla ELX/TEZ/IVA+IVA względem TEZ/IVA od momentu rozpoczęcia badania do wizyty kontrolnej w czwartym tygodniu wyniosła 10,0 punktów procentowych (95% CI: 7.4 do 12.6;  $p < 0.0001$ , *Heijerman 2019*). W ramach przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego, korzystającego również z dodatkowych danych z otwartej fazy przedłużonej, oceniana zmiana w ppFEV1 od wartości wyjściowej do sześciu miesięcy leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA względem TEZ/IVA wyniosła [REDACTED]. Skorygowana względem placebo zmiana wartości ppFEV1 u pacjentów leczonych TEZ/IVA w tym samym okresie wyniosła [REDACTED]. Pośrednia ocena zmiany od wizyty początkowej do 6 miesięcy w ppFEV1 dla ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu z placebo wyniosła [REDACTED].

### Populacja heterozygotyczna F/MF

Zakłada się, że pacjenci z populacji F/MF otrzymujący ELX/TEZ/IVA+IVA doświadczają natychmiastowego wzrostu o **14,3 punktu procentowego** w ciągu pierwszych 24 tygodni symulacji, w oparciu o wyniki badania VX17-445-103 skorygowane o placebo (średnia różnica: 14,3, 95% CI: 12,7 do 15,8,  $p < 0,001$ , *Middleton 2019*).

Tabela 9. Wartości natychmiastowego wzrostu ppFEV1 związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia.

Interwencja	Wzrost ppFEV1 (skorygowany o efekt placebo)	Źródło
Populacja F/F		
ELX/TEZ/IVA+IVA	[REDACTED]	Porównanie pośrednie
Populacja F/MF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	14,3 w trakcie 24 tygodni	<i>Middleton 2019</i>

### Długookresowy spadek wartości ppFEV1

Biorąc pod uwagę obszerne dowody dokumentujące długoterminowe pogorszenie czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą, w modelu, w perspektywie całego życia pacjenta uwzględniono zależny od wieku roczny spadek ppFEV1. Szacunki dotyczące rocznego pogorszenia czynności płuc w przypadku braku leczenia modulatorami CFTR wykorzystane w modelu pochodzą z retrospektywnego badania kohortowego u pacjentów heterozygotycznych względem F508del i mutacji funkcji resztkowej (F/RF) (n = 1 242 pacjentów) lub mutacją F/F (n = 11 916 pacjentów) uwzględnionych w amerykańskim rejestrze pacjentów z mukowiscydozą CFFPR od 2006 do 2014 (*Sawicki 2017*).

Przy braku odnalezionych specyficznych dla genotypu wskaźników spadku czynności płuc w podpopulacjach F/MF w tej populacji również wykorzystano wartości wyznaczone w badaniu *Sawicki 2017*. Nie jest to jednak istotne ograniczenie modelu, biorąc pod uwagę podobne obciążenie chorobą i spodziewane tempo progresji choroby obserwowane u pacjentów z genotypem F/F i innymi genotypami zawierającymi F508del, takimi jak na przykład F/MF (*Sawicki 2019*).

Tabela 10 przedstawia wykorzystane w modelu wartości rocznego obniżenia czynności płuc.

Tabela 10. Roczny spadek wartości ppFEV1 (*Sawicki 2017*).

Przedział wiekowy	Roczny spadek ppFEV1
6 – 8 lat	-1,32
9 – 12 lat	-1,32
13 – 17 lat	-2,37
18 – 24 lat	-2,52
≥25 lat	-1,86

W modelu roczny spadek czynności płuc rozpoczyna się u wszystkich pacjentów pod koniec początkowego 24 tygodniowego okresu, w którym obserwowana jest nagła poprawa funkcji płuc u pacjentów rozpoczynających aktywne leczenie. Tempo spadku dla symulowanych pacjentów otrzymujących samo BSC jest wymienione w Tabeli 10. W przypadku pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA zastosowano dodatkowe procentowe zmniejszenie szybkości spadku obserwowanego wśród nieleczonych pacjentów, aby uchwycić wpływ interwencji na długoterminowy postęp choroby.

### Populacja homozygotyczna F/F

Zmniejszenie tempa pogorszenia czynności płuc u pacjentów leczonych terapią skojarzoną TEZ/IVA zaobserwowano w ramach retrospektywnej analizy obserwacyjnej oceniającej szybkość zmian czynności

płuc u pacjentów z genotypem F/F leczonych TEZ/IVA w porównaniu z pacjentami nieleczonymi aktywnie (*Flume 2019*). W ramach analizy porównano informacje dotyczące funkcji płuc 1 383 nieleczonych aktywnie pacjentów z amerykańskiego rejestru CFFPR z genotypem F/F z danymi otrzymanymi w badaniu *EVOLVE* i jego otwartej fazie rozszerzonej *EXTEND* (n =431). Roczne tempo pogorszenia się czynności płuc było istotnie niższe u pacjentów leczonych TEZ/IVA w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną. Wśród pacjentów leczonych TEZ/IVA tempo spadku wartości ppFEV1 wyniosło -0,80 punktów procentowych na rok (95% CI: -1,31 do -0,30) w porównaniu z -2,08 punktu procentowego na rok (-2,34 do -1,82) u pacjentów nieleczonych. Na tej podstawie wywnioskowano, że tempo spadku u pacjentów z F/F otrzymujących TEZ/IVA jest o 61,5% niższe niż u pacjentów leczonych samym BSC.

W modelu założono, że pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA doświadczają takiego samego zmniejszenia tempa spadku ppFEV1, jak zaobserwowane w analizie *Flume 2019* u pacjentów leczonych terapią skojarzoną TEZ/IVA, tj. **61,5% redukcji** w porównaniu z nieleczonymi. Jest to założenie konserwatywne, biorąc pod uwagę wykazaną w ramach badania *VX17-445-103* (*Heijerman 2019*) przewagę ELX/TEZ/IVA+IVA w zakresie poprawy ppFEV1 w porównaniu z TEZ/IVA, a także bezprecedensową poprawę czynności płuc obserwowaną u pacjentów z jedną mutacją F508del-CFTR w badaniu *VX17-445-102* (*Middleton 2019*), których wielkość była wyższa niż w jakimkolwiek innym dotychczasowym badaniu klinicznym oceniającym modulatory CFTR.

### Populacja heterozygotyczna F/MF

Jak opisano powyżej, konserwatywnie założono, że pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w modelu doświadczają **61,5% redukcji** rocznej stopy spadku ppFEV1.

#### 5.6.2.2 Epizody zaostrzeń płucnych (PEx)

Model symulacyjny uwzględnia zarówno epizody zaostrzeń płucnych (PEx, z ang. *Pulmonary Exacerbations*) wymagające leczenia antybiotykami dożylnymi, jak i hospitalizacji pacjenta, ponieważ są to typy zaostrzeń, które uznano za predyktory czasu przeżycia u pacjentów z mukowiscydozą (*Liou 2001*). Wystąpienie PEx w danym cyklu modelu jest uzależnione od wartości ppFEV1 i wieku pacjenta, na podstawie zależności wyprowadzonej z danych amerykańskiego rejestru CFFPR z 2004 roku w badaniu *Goss 2007*, w którym stwierdzono, że częstość PEx wymagających leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji istotnie wzrasta wraz z niższą wartością ppFEV1. Przedstawione dane zostały dopasowane do funkcji wykładniczej, aby zapewnić ciągłą zależność między częstością PEx a wartością ppFEV1 (*Whiting 2014*):

$$rate = ae^{-b \times ppFEV1}$$

gdzie *rate* to roczna częstość występowania PEx. W modelu wykorzystano dwa równania: jedno dla pacjentów w wieku 12–17 lat (parametry równania w tej grupie to:  $a = 8,594$ ,  $b = 0,035$ ), a drugie dla pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat ( $a = 3,789$ ,  $b = 0,026$ ). Nie różnicowano częstości epizodów zaostrzeń ze względu na genotyp pacjenta.

Częstości PEx dla BSC są wyznaczone bezpośrednio na podstawie powyższej zależności w każdym cyklu. Taką samą metodykę wykorzystano również w odniesieniu do ELX/TEZ/IVA+IVA, ale dodatkowo mnożąc uzyskaną częstość PEx przez ryzyko względne (RR, z ang. *Relative Risk*), aby odzwierciedlić korzyści z leczenia w odniesieniu do tego wyniku.

Modulatory CFTR pozytywnie wpływają zarówno na funkcję płuc (wartość ppFEV1), jak i częstość epizodów zaostrzeń płucnych. Biorąc pod uwagę, że te dwa wyniki kliniczne są ze sobą powiązane, wpływ modulatorów CFTR na PEx można częściowo wyjaśnić obserwowaną poprawą ppFEV1. Aby uniknąć potencjalnego podwójnego naliczania efektów leczenia w zakresie ppFEV1 i PEx w modelu, przeprowadzono kalibrację modelu w celu uzyskania wartości ryzyka względnego częstości PEx dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w stosunku do BSC, który uwzględnia również natychmiastową poprawę wartości ppFEV1. Dla obu podpopulacji pacjentów zasymulowano kohortę pacjentów, a dane wejściowe modelu odnośnie do efektu leczenia na częstość PEx kalibrowano w horyzoncie dwóch lat, tak że otrzymana wartość ryzyka względnego częstości PEx pomiędzy pacjentami otrzymującymi aktywne leczenie a tymi otrzymującymi wyłącznie BSC odpowiadała wpływowi terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na częstość PEx zaobserwowaną w badaniach źródłowych. Oryginalne oraz skalibrowane wartości ryzyka względnego podsumowano w Tabeli 11, zaś opis oszacowania ich wartości dla obu genotypów przedstawiono pod tabelą.

Tabela 11. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych.

Interwencja	Ryzyko względne (nieskalibrowane)	Źródło	Ryzyko względne (po kalibracji)
<b>F/F</b>			
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	Porównanie pośrednie względem placebo	■
<b>F/MF</b>			
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	VX17-445-102 (Middleton 2019)	■



### Populacja homozygotyczna F/F

Wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na częstość występowania epizodów PEx, skorygowany względem placebo, pochodzi z przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego. Uzyskany w ramach tego porównania wynik to [REDACTED] redukcja częstości epizodów PEx w ciągu sześciu miesięcy leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA, wymagających leczenia antybiotykiem dożylnym i/lub hospitalizacji w porównaniu z placebo ([REDACTED]). Wyznaczony [REDACTED] dla PEx wykorzystano jako cel kalibracji, do którego kalibrowano model w okresie dwóch pierwszych lat leczenia - pozwoliło to uniknąć podwójnego naliczenia w modelu bezpośredniego wpływu ELX/TEZ/IVA+IVA na obniżenie częstości PEx i jednoczesnego pośredniego wpływu na częstość epizodów PEx poprzez poprawę funkcji płuca (określaną poprzez wartość ppFEV1). Skalibrowany w ten sposób [REDACTED].

### Populacja heterozygotyczna F/MF

W badaniu VX17-445-102 (Middleton 2019) u pacjentów w populacji F/MF leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA wystąpiło [REDACTED] zmniejszenie częstości PEx prowadzących do hospitalizacji oraz [REDACTED] zmniejszenie częstości PEx wymagających leczenia antybiotykami dożylnymi, a także [REDACTED] redukcji częstości PEx wymagającej leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji (Middleton 2019, również niepublikowane dane od Wnioskodawcy z *Clinical Study Report*). Wskaźnik częstości występowania PEx wymagającego hospitalizacji i / lub leczenia antybiotykami dożylnymi ([REDACTED]) został skalibrowany dla dwuletniego okresu, co daje skorygowany wskaźnik w wysokości [REDACTED]. Założono, że redukcja będzie się utrzymywała w całym horyzoncie życia pacjentów poddawanych leczeniu, co pokrywa się z obserwacjami poczynionymi w ramach otwartych faz rozszerzonych w badaniach klinicznych dla modulatorów CFTR (np. w ramach badania EXTEND dla terapii TEZ/IVA).

#### 5.6.2.3 Wskaźnik z-score

W modelu uwzględniono poprawę wartości wskaźnika z-score, oceniającego stan odżywienia pacjenta i stanowiącego jeden z istotnych predyktorów czasu przeżycia pacjenta z CF (Liou 2001), zaobserwowaną w badaniach klinicznych. Tabela 12 przedstawia dane wejściowe modelu dotyczące bezwzględnej zmiany wartości z-score u pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA. Po uwzględnieniu początkowej zmiany wynikającej z rozpoczęcia aktywnego leczenia zakłada się, że wartość tego wskaźnika u danego pacjenta jest stała w całym pozostałym horyzoncie czasowym modelu. Ponieważ efekt leczenia jest skorygowany względem placebo, pacjenci w ramieniu komparatora nie doświadczają poprawy wartości wskaźnika z-score i zakłada się, że mają stałą wartość tego wskaźnika w całym horyzoncie czasowym modelu.

Tabela 12. Poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA.

CFTR Modulator	Placebo-adjusted weight-for-age z-score increment applied in model	Source
F/F		
ELX/TEZ/IVA+IVA	██████████	Porównanie pośrednie względem placebo
F/MF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	██████████	VX17-445-102 (Middleton 2019)

### Populacja homozygotyczna F/F

Zakłada się, że pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji F/F doświadczają wzrostu wartości wskaźnika z-score o ██████████ w trakcie pierwszych 24 tygodnia leczenia. Wartość tą wyznaczono na podstawie pośredniej oceny zmiany wartości od wizyty początkowej do 6 miesięcy, w porównaniu z placebo uzyskanej w ramach przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego (██████████).

### Populacja heterozygotyczna F/MF

Zakłada się, że pacjenci leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA doświadczają wzrostu wartości z-score w stosunku do wartości wyjściowej o ██████████ w trakcie pierwszych 24 tygodnia leczenia, na podstawie skorygowanej względem placebo poprawy z-score zaobserwowanej w badaniu VX17-445-102 (██████████, ██████████), niepublikowane dane od Wnioskodawcy).

#### 5.6.2.4 Cukrzyca powiązana z mukowiscydozą

W trakcie przebiegu choroby, u pacjentów z mukowiscydozą często następuje zachorowanie na cukrzycę (CFRD, z ang. *Cystic Fibrosis Related Diabeties*). Występuje ono szczególnie często u nastolatków i dorosłych z mukowiscydozą, ponieważ choroba poważnie upośledza czynność trzustki. Każdy pacjent, który nie miał cukrzycy na początku badania (podczas wizyty kontrolnej), może potencjalnie rozwinąć cukrzycę w każdym kolejnym cyklu modelowym. Ryzyko rozwoju cukrzycy w każdym cyklu oszacowano na podstawie rocznej częstości występowania CFRD w zależności od wieku i płci, uzyskanej z badania pacjentów w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996-2005 (Volkova 2020). Było to badanie długookresowe przeprowadzone w 50 klinikach zajmujących się leczeniem mukowiscydozy w Wielkiej Brytanii. Łącznie obserwacji poddano 8 029 pacjentów w wieku od 0 do 64 lat, wśród których u 526 pacjentów zaobserwowano rozwinięcie się cukrzycy w okresie obserwacji wynoszącym łącznie 15 010 osobo-lat. Wobec braku szacunków częstości występowania specyficznych dla poszczególnych genotypów CF, roczną zapadalność

na cukrzycę pochodzącą z tego badania zastosowano dla obu uwzględnionych w analizie genotypów (Tabela 13).

Założono również, że ryzyko rozwoju CFRD jest równe u pacjentów otrzymujących modulator CFTR i tych otrzymujących samo BSC. Jednak zarówno długoterminowe badania bezpieczeństwa terapii skojarzonej lumakaftorem i iwakaftorem, jak i monoterapii iwakaftorem wykazały, że leczenie z wykorzystaniem modulatorów CFTR było związane ze zmniejszeniem częstości występowania cukrzycy (*Volkova 2020, Knox 2017*). W ciągu czterech lat obserwacji rozwoju choroby w trakcie leczenia iwakaftorem wykazano 35% zmniejszenie ryzyka rozwoju CFRD w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną z rejestru (dane niepublikowane otrzymane od Wnioskodawcy). Włączenie efektu leczenia na ryzyko rozwoju CFRD do modelu zwiększyłoby korzyści w zakresie czasu przeżycia w przypadku leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA, ponieważ rozwój cukrzycy jest jednym z predyktorów czasu przeżycia całkowitego zawartym w wykorzystanym modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa (*Liou 2001*). W związku z tym zakładanie braku wpływu jest założeniem mocno konserwatywnym.

Tabela 13. Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą (*Volkova 2020*).

Grupa wiekowa	Mężczyźni	Kobiety
0 – 9 lat	0,008	0,016
10 – 19 lat	0,039	0,060
20 – 29 lat	0,049	0,071
30 – 39 lat	0,065	0,072
≥40 lat	0,051	0,029

### 5.6.3 Przerwania leczenia oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

#### 5.6.3.1 Przerwania leczenia

Roczny wskaźnik przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie okresu trwania badania (pierwszych 24 tygodni symulacji) uzyskano z odpowiednich dla poszczególnych genotypów badań klinicznych III fazy. Częstość przerwania leczenia w ujęciu rocznym w okresie poza czasem obserwacji w badaniach klinicznych uzyskano z odpowiednich otwartych faz rozszerzonych (gdą były dostępne odpowiednie dane). Tabela 14 przedstawia roczne prawdopodobieństwo (równoważnie na poziomie kohortowym - częstość) przerwania leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA. Ze względu na brak dostępnych danych, w modelu założono brak przerwania leczenia po łącznym okresie 2 lat (24 tygodnie okresu obserwacji w badaniach + 96 tygodni

okresu trwania fazy rozszerzonej). Jest to istotne ograniczenie modelu, które wymieniono również w rozdziale dotyczącym ograniczeń analizy (Rozdział 11, str. 107).

W momencie przerwania leczenia założono, że u pacjenta utrzyma się nagły wzrost wartości ppFEV1 wynikający z rozpoczęcia aktywnego leczenia (Rozdział 5.6.2.1, str. 44), biorąc pod uwagę, że skuteczność z badań określono na podstawie analizy w populacji ITT (z ang. *Intent-To-Treat*) uwzględniającej również pacjentów, którzy przegrali leczenie. Natomiast po przerwaniu leczenia pacjenci nie doświadczają dalszego wpływu leczenia na obniżenie tempa pogorszenia czynności płuc, co oznacza, że wartości ppFEV1 u tych pacjentów ulegają pogorszeniu zgodnie z tempem zależnym od wieku przyjętym dla pacjentów z BSC w odpowiedniej podpopulacji (Tabela 10, str. 46).

Tabela 14. Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych.

Interwencja	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło	Czas trwania fazy przedłużonej w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło
F/F						
ELX/TEZ/IVA+IVA	24 tygodnie	■	VX17-445-103 oraz jego faza rozszerzona VX17-445-105	96 tygodni	■	Założenie własne: jak w okresie pierwszych 24 tygodni
F/MF						
ELX/TEZ/IVA+IVA	24 tygodnie	■	VX17-445-102 (Middleton 2019)	96 tygodni	■	Założenie własne: jak w okresie pierwszych 24 tygodni

### Populacja homozygotyczna F/F

W przypadku pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA roczna częstość przerwania leczenia do 24. tygodnia leczenia oparto na danych z otwartej fazy rozszerzonej (badanie VX17-445-105). Obliczona została ona jako liczba pacjentów z głównego badania VX17-445-103, którzy ukończyli wizytę w 24. tygodniu w ramach fazy otwartej badania (■). Otwarta faza rozszerzona dotycząca leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA jest w toku, dlatego wyznaczoną w okresie pierwszych 24 tygodni częstość przerwania wykorzystano również w okresie kolejnych 96 tygodni planowanej obserwacji w trakcie fazy rozszerzonej.

### Populacja heterozygotyczna F/MF

W przypadku pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji F/MF roczną częstość przerwania leczenia w pierwszych 24 tygodniach modelu oparto na danych z badania VX17-445-102, w którym 3 z 200 pacjentów przerwało leczenie przed końcem 24 tygodni badania ( [REDACTED], niepublikowane dane otrzymane od Wnioskodawcy z *Clinical Study Report*). Otwarta faza rozszerzona w populacji F/MF również jest obecnie w toku i dlatego wyznaczoną roczną częstość przerwania leczenia zaobserwowaną w ciągu 24 tygodni ponownie wykorzystano również w okresie kolejnych 96 tygodni planowanej fazy rozszerzonej.

#### 5.6.3.2 Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Współczynniki przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (z ang. *compliance*), wyznaczono na podstawie danych dotyczących liczby wykorzystanych tabletek z odpowiednich badań RCT. Wykorzystano je w modelu ekonomicznym do modyfikacji kosztu terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA w początkowym okresie 24 tygodni leczenia.

Wobec braku danych z badań klinicznych dotyczących ELX/TEZ/IVA+IVA w genotypie F/F, dane dotyczące *compliance* z badania VX17-445-102 przeprowadzonego wśród pacjentów z genotypem F/MF wykorzystywane są również do oszacowania wartości tego parametru w podgrupie pacjentów F/F.

Po początkowym okresie 24 tygodni, *compliance* w pozostałym horyzoncie czasu trwania modelu określono na **80,0%** aby odzwierciedlić zgodność z wartością oczekiwaną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Oszacowanie to oparto na wynikach retrospektywnego badania kohortowego, w którym przeanalizowano wpływ iwakaftoru na wykorzystanie zasobów zdrowotnych w amerykańskiej administracyjnej bazie danych dotyczącej roszczeń związanych z opieką zdrowotną (*Suthoff 2016*). Badanie wykazało, że wśród 79 pacjentów, u których zdiagnozowano mukowiscydozę i przepisano iwakaftor w okresie od 1 stycznia 2012 roku do 31 lipca 2014 roku średni wskaźnik przyjmowania leków wyniósł właśnie 0,8.

Pomimo niższej wartości *compliance* niż obserwowana w warunkach badań RCT, badanie to wykazało jednocześnie korzyści kliniczne zgodne z tymi, które zaobserwowano w badaniach klinicznych oraz innych badaniach obserwacyjnych. Dla przykładu retrospektywna analiza roszczeń z bazy danych wykazała 49,9% spadek odsetka pacjentów hospitalizowanych z jakiegokolwiek przyczyny po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem ( $p = 0,021$ , *Suthoff 2016*). Jest to wynik bardzo podobny do skuteczności klinicznej obserwowanej przy stosowaniu iwakaftoru w randomizowanym badaniu III fazy, które wykazało 37% redukcję

częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji w ciągu 48-tygodniowego okresu obserwacji badania w grupie pacjentów leczonych iwakaftorem w porównaniu z placebo (Ramsey 2011). Skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie nie została zatem skorygowana, pomimo założonej niższej wartości parametru dotyczącego przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

Tabela 15. Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (*compliance*).

Genotypy	Wartość <i>compliance</i> (okres modelu)	Źródło
Zarówno F/F i F/MF	■ (do 24 tygodnia)	VX17-445-102 (dane od Wnioskodawcy)
Zarówno F/F i F/MF	80,0% (od 25 tygodnia)	Suthoff 2016

#### 5.6.4 Przeszczep płuc

Brytyjskie wytyczne kliniczne dotyczące przeszczepów sugerują skierowanie do przeszczepu płuc u pacjentów z mukowiscydozą z ppFEV1 poniżej 30 punktów procentowych, próg ten został również zaakceptowany przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) jako odpowiedni próg dla kandydatów do kwalifikacji do przeszczepu płuc, w ramach oceny technologii medycznej dla iwakaftoru w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą i mutacją G551D (Whiting 2014). Dlatego też model zakłada, że gdy wartość ppFEV1 pacjenta spadnie poniżej 30 punktów procentowych, pacjent kwalifikuje się do tego aby otrzymać przeszczep płuc.

Spośród wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepu płuc, jedynie część pacjentów faktycznie otrzymuje przeszczep z powodu wielu czynników, w tym czasu oczekiwania na liście oczekujących, dostępności odpowiedniego narządu dawcy czy stanu zdrowia pacjenta. Ze względu na poziom skomplikowania tego zagadnienia nie jest możliwe dokładne modelowanie, z poziomu indywidualnego pacjenta tego czy faktycznie otrzyma on przeszczep po kwalifikacji.

Zamiast tego w modelu prawdopodobieństwo faktycznego otrzymania przeszczepu dla wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do jego otrzymania, oszacowano na **49,3%**, na podstawie danych publikowanych przez Poltransplant w corocznych biuletynach informacyjnych. Do wyznaczenia tego odsetka posłużyły dane dotyczące liczby wykonanych przeszczepów płuca, liczby osób zmarłych przed otrzymaniem przeszczepu oraz liczby osób wykluczonych z Krajowej Listy Oczekujących (KOL) przed otrzymaniem przeszczepu. Do oszacowania wykorzystano dane z ostatnich pięciu lat, ze względu na dostępność w nich porównywalnych danych (Poltransplant 2016-2020). Wykorzystane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów *Poltransplant 2016-2020*.

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
Wykonanych przeszczepów płuc	24	35	39	43	57
Liczba osób zmarłych przed przeszczepem	24	18	20	22	22
Liczba pacjentów wykluczonych z KOL	6 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	8 <sup>1)</sup>	50	32
Łączna liczba przypadków <sup>2)</sup>	54	55	67	115	111
<b>Odsetek przypadków zakończonych przeszczepem</b>	<b>44,4%</b>	<b>63,6%</b>	<b>58,2%</b>	<b>37,4%</b>	<b>51,4%</b>

1) Wartość obliczona na podstawie danych dotyczących pacjentów oczekujących na koniec roku oraz liczby pacjentów z lat poprzednich raportowanych w następującym okresie.

2) Suma liczby wykonanych przeszczepów, osób zmarłych przed wykonaniem przeszczepu oraz osób wykluczonych z KOL w danym roku.

Odsetek wykorzystany w analizie, równy 49,3%, obliczono jako średnią ważoną odsetków przypadków zakończonych przeszczepem, za wagę przyjmując łączną liczbę przypadków, z uwzględnionych w analizie pięciu lat obserwacji.

Prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu płuca jest jednakowe dla wszystkich pacjentów i wykorzystywane jest w cyklu, w którym ich ppFEV1 spadło poniżej progu 30 procent. Jeśli pacjent nie otrzyma przeszczepu w tym cyklu, zakłada się, że nie zostanie on przeszczepiony przez pozostałą część symulacji jego życia.

Konsekwencje przeszczepu płuca znajdują odzwierciedlenie w zastosowanym nowym ryzyku śmiertelności, naliczonych dodatkowych kosztach operacji, a także zmodyfikowanej użyteczności stanu zdrowia po przeszczepie.

Ryzyko śmiertelności po przeszczepie płuc zakłada stałą roczną śmiertelność na poziomie **15,2% w pierwszym roku po przeszczepie i 5,4% w każdym kolejnym roku**. Szacunki te pochodzą z danych dotyczących przeżycia 8 381 dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (niezależnie od genotypu), którym przeszczepiono płuca między styczniem 1990 a czerwcem 2015, u których mediana czasu przeżycia wyniosła 9,4 lat (*ISHLT 2017*).

### 5.6.5 Zdarzenia niepożądane

Do włączenia do modelu ekonomicznego wybrano zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*) (z wyłączeniem zaostrzeń płucnych), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA i zaobserwowano co najmniej 1 punkt procentowy różnicy pomiędzy częstością ich występowania w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA w stosunku do ramienia placebo w badaniu VX17-445-102. Założenie to przyjęto w celu uwzględnienia wyłącznie zdarzeń, które mogą wystąpić częściej u pacjentów otrzymujących ELX/TEZ/IVA+IVA niż u pacjentów otrzymujących samo BSC.

Liczne badania kliniczne wykazały, że profil bezpieczeństwa modulatorów CFTR jest niezależny od genotypu pacjenta. W rezultacie oczekuje się, że również terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA będzie miała podobnie korzystny profil bezpieczeństwa w innych populacjach pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del-CFTR, jak u pacjentów z genotypem F/MF w ramach badania VX17-445-102. W związku z tym w modelu w obrębie obu genotypów wykorzystano jedno wspólne źródło częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W Tabeli 17 przedstawiono uwzględnione w modelu AEs oraz ich roczną częstość występowania wyznaczoną przez autorów modelu globalnego na podstawie niepublikowanych danych Wnioskodawcy z badania VX17-445-102 (w ramach publikacji *Middleton 2019* przedstawiono wyłącznie liczby pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie danego zdarzenia niepożądanego).

Tabela 17. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	ELX/TEZ/IVA+IVA	BSC
Ból głowy	■	■
Zakażenie górnych dróg oddechowych	■	■
Bóle brzucha	■	■
Biegunka	■	■
Wysypka	■	■
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	■	■
Zaburzenie drożności nosa	■	■
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	■	■
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	■	■
Nieżyt nosa	■	■
Zapalenie błon śluzowych nosa	■	■
Grypa	■	■
Zapalenie zatok przynosowych	■	■
Wzrost stężenia bilirubiny	■	■



## 6 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym, w których może znajdować się pacjent w trakcie przebiegu choroby przyporządkowano wartości użyteczności stanu zdrowia (HSU, z ang. *Health-State Utility*). W modelu ekonomicznym wyodrębniono następujące stany, dla których koniecznym było określenie odpowiadających im wartości użyteczności:

- Choroba kontrolowana (ppFEV1  $\geq$  70),
- Choroba o średnim nasileniu objawów ( $40 \leq$  ppFEV1  $<$  70),
- Choroba o wysokim nasileniu objawów (ppFEV1  $<$  40),
- Po przeszczepie płuca,
- Zgon.

W modelu uwzględniono również obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zaostrzeń płucnych (PEX), a także poprawę stanu zdrowia chorego w trakcie stosowania leków modulujących przebieg choroby.

### 6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 08/01/2021), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują również, że „jeśli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu”, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wyszukiwanie dotyczyło w pierwszej kolejności wyszukiwania przeglądów systematycznych wartości użyteczności.

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Rodzaj badania	Przeegląd systematyczny	Publikacje niebędące przeglądami systematycznymi
Populacja	Pacjenci chorujący na mukowiscydozę	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Dowolna	-
Punkty końcowe	Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone zwalidowanymi kwestionariuszami (np. EQ-5D)	Inne punkty końcowe
Język	Angielski, Niemiecki, Polski, Francuski, Włoski	Inny niż w kryteriach włączenia
Rodzaj publikacji	Publikacja pełnotekstowa	Inny niż w kryteriach włączenia

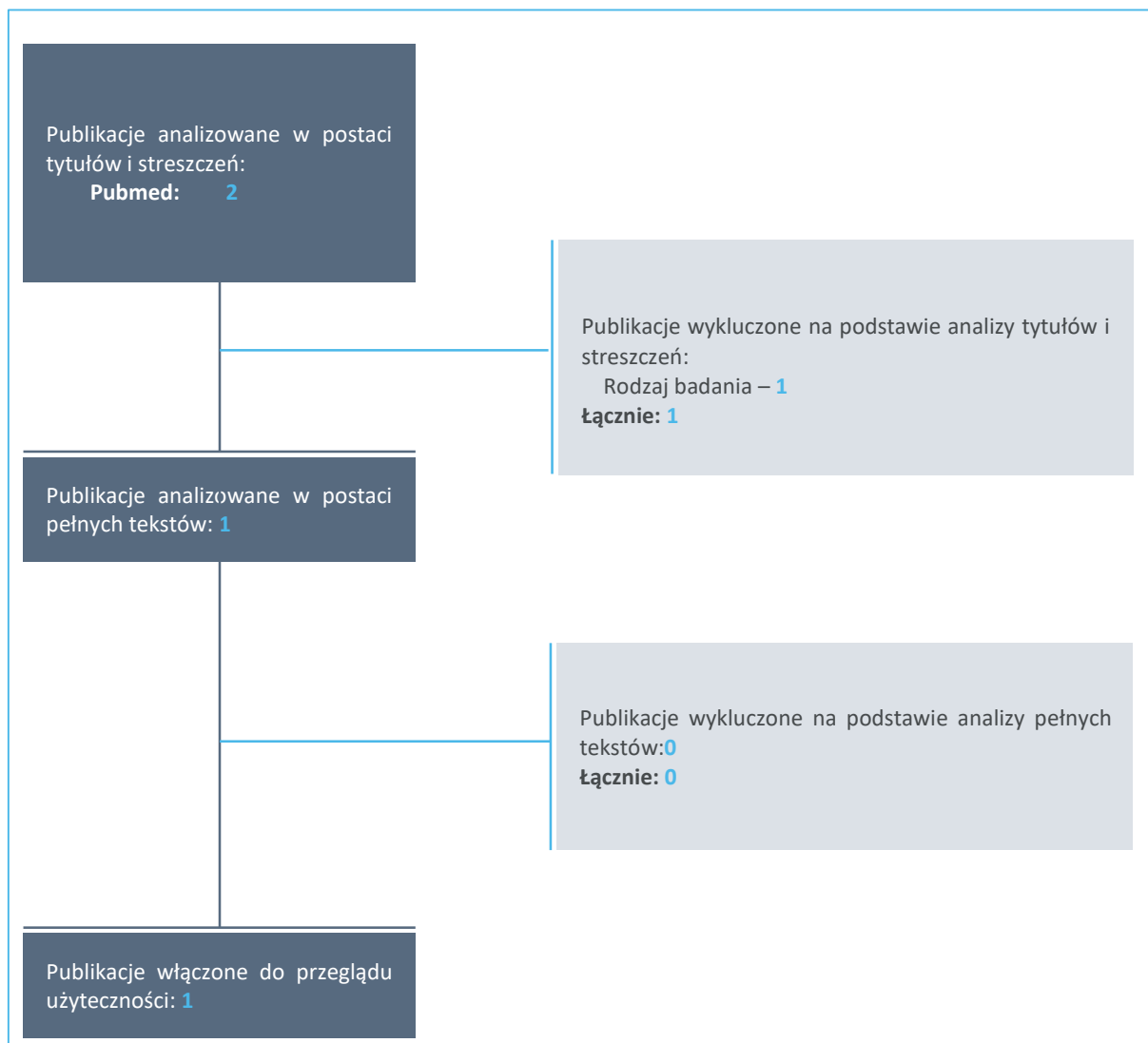
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CF (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	cystic fibrosis	54 828
2	"health state utility" OR EQ-5D OR EQ-5D-3L OR EQ-5D-5L OR euroqol OR SF-6D OR short form 6 dimension	13 087
3	#1 AND #2	23
4	review	3 463 247
5	#3 AND #4	2
Data przeszukania bazy danych: 11.01.2021 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania w aktualizacji przeglądu uzyskano łącznie **2 trafień**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Jedynym odnalezionym w bazie Medline przeglądem systematycznym była publikacja *Mohindru 2020*. Na podstawie analizy pełnego tekstu publikacji uznano, że spełnia ona wszystkie predefiniowane kryteria (w szczególności wyszukiwanie publikacji do przeglądu miało miejsce 15.03.2019, więc spełnia ono kryterium aktualności postawione przez wytyczne *AOTMIT 2016*) i została ona włączona do wyników wyszukiwania.

W związku z tym, że odnaleziony przegląd *Mohindru 2020* spełnia wyznaczone przez wytyczne *AOTMIT 2016* kryteria wyszukiwania przeglądów systematycznych (systematyczność, aktualność), nie było wymagane przeprowadzenie przeglądu publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności.

Publikacja *Mohindru 2020* zawiera szczegółowy opis metodyki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z wyszczególnieniem preferowanych narzędzi pomiaru wartości użyteczności, baz przeszukiwanych publikacji medycznych, czy też liczby rekordów analizowanych na poszczególnych etapach wyszukiwania. Autorzy publikacji deklarują również, że przegląd przeprowadzono z zachowaniem zgodności z wytycznymi PRISMA (z ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). W ramach prezentacji wyników, w publikacji skupiono się na omówieniu zależności dotyczących HRQoL wśród pacjentów z mukowiscydozą zaobserwowanych na podstawie wyników badań pierwotnych zidentyfikowanych w przeglądzie, prezentując jedynie wybrane dane z odnalezionych badań. W związku z powyższym w ramach dodatkowej kompilacji, poza przedstawieniem wyników omówionych bezpośrednio w publikacji *Mohindru 2020* odnaleziono publikacje dotyczące 17 badań uwzględnionych w przeglądzie i dokonano dodatkowej weryfikacji kompletności raportowanych danych, uzupełniając wyniki omówione w publikacji *Mohindru 2020* o dodatkowe wartości, użyteczne z punktu widzenia analizy ekonomicznej.

## 6.2 Omówienie przeglądu *Mohindru 2020*

Tabela 20 (str. 61) zestawia podstawowe informacje o metodologii przeglądu *Mohindru 2020*, natomiast Tabela 21 (str. 62) przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia omówione bezpośrednio w publikacji *Mohindru 2020*, uzupełnione dodatkowo przez autorów analizy o wybrane wartości z odnalezionych w ramach przeglądu badań pierwotnych.

Tabela 20. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia *Mohindru 2020*.

Schemat PICO /data wyszukiwania	Przeszukane bazy	Raportowane wyniki	Ogólne informacje o poszczególnych etapach wyszukiwania
<p><u>Populacja:</u> pacjenci chorujący na mukowiscydozę</p> <p><u>Interwencja/komparator:</u> Brak zawężenia (dowolna)</p> <p><u>Rodzaj publikacji:</u> 1) Badania pierwotne wyznaczające HSU, 2) Badania dotyczące mapowania HSU z kwestionariuszy specyficznych dla mukowiscydozy (np. CFQ-R), 3) Badania kliniczne zawierające HSU.</p> <p>Z wyników przeglądu wykluczono książki, artykuły redakcyjne, abstrakty konferencyjne oraz prace dyplomowe.</p> <p><u>Język publikacji:</u> Angielski</p> <p><u>Okres objęty wyszukiwaniem:</u> Brak zawężenia</p> <p><u>Data ostatniego wyszukiwania:</u> 15 marca 2019 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE;</li> <li>• Ovid;</li> <li>• PubMed (PubMed + PubMed Central);</li> <li>• PsycINFO;</li> <li>• Web of Science;</li> <li>• Cochrane Library (National Health Service Economic Evaluation Database [NHS EED] only);</li> <li>• School of Health and Related Research Health Utilities Database (SchARRHUD)</li> <li>• Cumulative Index to Nursing and Allied Healthcare Literature (CINAHL);</li> </ul> <p>Przeszukano również piśmiennictwo we włączanych publikacjach oraz przeprowadzono dodatkowy przegląd pierwszych 50 wyników zwróconych przez wyszukiwarkę internetową Google.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Użyteczności stanu zdrowia w okresie przed i po przeszczepieniu płuc,</li> <li>• Użyteczności stanu zdrowia w okresie przed i po wystąpieniu zaostrzeń płucnych (PEX)</li> <li>• Użyteczności stanu zdrowia w podziale na poziomy ppFEV1,</li> <li>• Użyteczności stanu zdrowia ze względu na zastosowaną interwencję,</li> <li>• Użyteczności stanu zdrowia wyznaczone w badaniach kohortowych.</li> </ul>	<p>Odnaleziono <b>3 480</b> rekordów/abstraktów, z czego wykluczono <b>848</b> duplikatów oraz <b>2 385</b> rekordów z innych przyczyn (na etapie tytułów i abstraktów).</p> <p>Analizie pełnych tekstów poddano <b>247</b> publikacji.</p> <p>Ostatecznie do przeglądu włączono <b>17</b> publikacji, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>13</b> publikacji dotyczyło badań HRQoL i zawierało interesujące HSU,</li> <li>• <b>3</b> publikacje dotyczyły randomizowanych badań klinicznych i zawierało interesujące HSU,</li> <li>• <b>1</b> publikacja dotyczyła metod mapowania HSU.</li> </ul>

Tabela 21. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Mohindru 2020*.

Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
<b>Użyteczności dotyczące przeszczepu płuca u pacjentów z mukowiscydozą</b>								
Busschbach 1994 /USA	TTO/SG	b.d.	Dorośli pacjenci z mukowiscydozą oczekujący oraz po otrzymaniu przeszczepu płuca	Przed otrzymaniem przeszczepu	6	0,80	b.d.	Niska liczebność próby niepozwalająca na przeprowadzenie testów statystycznych. Niskiej wiarygodności metoda pomiaru, z dużym prawdopodobieństwem wartości użyteczności zostały przeszacowane.
				W trakcie przeszczepu		0,40	b.d.	
				Po otrzymaniu przeszczepu		0,90	b.d.	
Singer 2017 /USA	EQ-5D-3L	b.d.	Dorośli pacjenci z mukowiscydozą (wiek 18-49)	Baseline (w momencie kwalifikacji do przeszczepu i wejścia na listę oczekujących)	19	0,60	IQR: 0,44-0,78	Pacjenci stanowili część większej kohorty (N=211) pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy pacjentami młodszymi oraz starszymi w zakresie poprawy HSU.
				3 miesiące po przeszczepie		Średnia poprawa: +0,32	CI: 0,23-0,41	
				Okres obserwacji do 3 lat po przeszczepie (w stosunku do okresu bezpośrednio po)		Średnie pogorszenie: -0,01	CI: -0,03--0,001	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Publikacja /kraj	Instru- ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
<b>Użyteczności dotyczące epizodów zaostrzeń płucnych (PEx) u pacjentów z mukowiscydozą</b>								
Solem 2016/USA	EQ-5D-3L	UK	Pacjenci z mukowiscydozą z mu- tacją G551D w wieku $\geq 12$ lat, le- czeni iwakaftorem	Pacjenci wy- magający hospitalizacji	Do 8 tygodni przed PEx	0,90	SE=0,020	Wśród pacjentów wymagających hospi- talizacji zaobserwowano istotną staty- stycznie różnicę pomiędzy okresami przed i po wystąpieniu PEx, natomiast nie zaobserwowano takiej różnicy w gru- pie pacjentów, u których epizod nie wy- magał poddaniu ich hospitalizacji.
					Do 1 tygodnia przed PEx	0,76	SE=0,033	
					Do 8 tygodni po PEx	0,86	SE=0,021	
				Pacjenci nie- wymagający hospitalizacji	Do 8 tygodni przed PEx	0,88	SE=0,029	
				Do 4 tygodni po PEx	0,92	SE=0,029		
Bradley 2013/UK	EQ-5D-3L	UK	Pacjenci w wieku $>16$ lat z mu- kowiscydozą oraz infekcją bak- teryjną, leczeni antybiotykami	Brak epizodu PEx		0,85	CI: 0,80-0,89	Pacjenci w trakcie PEx leczeni byli z wy- korzystaniem doustnych bądź inhalacyj- nych antybiotyków.
				Epizod PEx	Łagodny	0,79	CI: 0,67-0,91	
					Ciężki	0,60	CI: 0,44-0,76	
Gold 2019/USA	EQ-5D-5L	AHRQ (USA)	Pacjenci z mukowiscydozą wy- magający hospitalizacji oraz le- czenia IV po wystąpieniu epi- zodu PEx	Dzieci i mło- dzież ( $<18$ r.ż.)	Dzień przyjęcia do szpitala	0,84	SD=0,10	Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani.
					Dzień zakończenia leczenia	0,92	SD=0,09	
				Dorośli	Dzień przyjęcia do szpitala	0,79	SD=0,13	
					Dzień zakończenia leczenia	0,89	SD=0,13	
<b>Użyteczności w podziale na ciężkość objawów choroby (według ppFEV1)</b>								
Acaster 2015/USA	CFQ-R ma- powane na EQ-5D-3L	UK	Dorośli pacjenci z mukowiscydozą	Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq 70$ )		0,74	SD=0,27	Zaobserwowano niższe wartości HSU wśród pacjentów z niższą wydolnością płucną.
				Umiarkowane stadium (40 $<$ ppFEV1 $<$ 70)		0,70	SD=0,26	
				Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq 40$ )		0,54	SD=0,29	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Publikacja /kraj	Instru- ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
Solem 2016 /USA	EQ-5D-3L	UK	Pacjenci z mukowiscydozą z mutacją G551D w wieku $\geq 12$ lat, leczeni iwakaftorem	Idealna funkcja płuc (ppFEV1 $\geq 90$ )	161	0,931	SE=0,023	Zaobserwowano niższe wartości HSU wśród pacjentów z niższą wydolnością płucną.
				Łagodne stadium (70 $\leq$ ppFEV1 $< 90$ )		0,923	SE=0,021	
				Umiarkowane stadium (40 $<$ ppFEV1 $< 70$ )		0,904	SE=0,018	
				Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq 40$ )		0,870	SE=0,020	
Yi 2003 /USA	HUI2	b.d.	Młodzież (12-18 lat) z mukowiscydozą	Idealna funkcja płuc (ppFEV1 $\geq 80$ )	65	0,82	SD=0,15	Brak wyraźnego trendu zaobserwowanego w pozostałych badaniach.
				Łagodne stadium (60 $\leq$ ppFEV1 $< 80$ )		0,85	SD=0,15	
				Umiarkowane stadium (40 $<$ ppFEV1 $< 60$ )		0,83	SD=0,19	
				Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq 40$ )		0,80	SD=0,16	
<b>Ogólne wartości użyteczność wśród pacjentów z mukowiscydozą</b>								
Suri 2001/UK	QWB	b.d.	Dzieci (5-18 lat) poddane leczeniu dornasą alfa.	Ogólna użyteczność stanu zdrowia	40	0,61	SD=0,12	Podano jedynie wartość podstawową (w momencie kwalifikacji do badania) z komentarzem, że zastosowane leczenie nie miało istotnego wpływu na jakość życia.
Fitzgerald 2005 /Australia	QWB	b.d.	Młodzież (5-18 lat) z mukowiscydozą poddana leczeniu dornasą alfa w lekkim bądź umiarkowanym stadium choroby płuc. Pacjentów podzielono na dwie grupy, w jednej interwencję podawano 30 minut przed fizjoterapią, w drugiej zaś 30 minut po fizjoterapii.	Pierwsze 14 dni leczenia	52	0,778	SE=0,008	Autorzy przeglądu mieli pewne wątpliwości, która wartość dotyczy danego okresu. Szczegółowy przegląd publikacji pozwolił jednak właściwie zidentyfikować podane wartości.
				Drugie 14 dni leczenia		0,752	SE=0,008	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*



Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
DeWitt 2012/USA	HUI2	b.d.	Pacjenci w łagodnym stadium mukowiscydozy (ppFEV1 $\geq$ 75), poddani leczeniu aktywatorem kanału chlorkowego	Przed zastosowaniem denufosolu (baseline)	328	0,90	SD=0,14	Wyznaczona różnica nie była istotna statystycznie.
				Po zastosowaniu denufosolu		Średnia poprawa: +0,01	CI: -0,013-0,031	
Czyzewski 1994 /Holandia	QWB	b.d.	Dzieci (0-18 lat) z mukowiscydozą oraz ich opiekunowie	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena pacjentów)	55	0,79	SD=0,09	Zaobserwowano niską korelację pomiędzy odpowiedziami pacjentów oraz opiekunów (r = 0,39 < 1).
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena opiekunów)	199	0,76	SD=0,08	
Chevreul 2015 /Francja	EQ-5D-5L	Francuska (mapowanie na EQ-5D-3L)	Pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia	166	0,73	SD=0,231	Nie zaobserwowano różnic w HRQoL ze względu na płeć. Jakość życia ulega jednak zdecydowanemu pogorszeniu wraz z rozwojem choroby.
				Pacjenci w okresie 0-9 lat od diagnozy	108	0,738	SD=0,166	
				Pacjenci w okresie 10-19 lat od diagnozy	65	0,712	SD=0,256	
				Pacjenci w okresie 20-29 lat od diagnozy	38	0,702	SD=0,202	
				Pacjenci w okresie $\geq$ 30 lat od diagnozy	19	0,589	SD=0,303	
				Dzieci i młodzież	91	0,783	SD=0,200	
Iskrov 2015 /Bułgaria	EQ-5D-5L	b.d.	Pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena pacjentów)	23	0,592 (mediana)	IQR: -0,385-0,768	Zaobserwowano wyższe wartości użyteczności według oceny opiekunów niż samych pacjentów.
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena opiekunów)	17	0,725 (mediana)	IQR: 0,516-0,822	
Angelis 2015/UK	EQ-5D-5L	b.d.	Pacjenci z mukowiscydozą	Wyłącznie dorośli pacjenci	30	0,640	SD=0,264	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Publikacja /kraj	Instru- ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
Chevreul 2016/Eu- ropa	EQ-5D-5L	Specy- ficzna dla danego kraj	Dorośli pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Bułgaria)	33	0,668	SD=0,319	Publikacja podsumowująca wyniki wielośrodkowego badania jakości życia oraz kosztów opieki w krajach Europejskich (badanie BURQOL-RD).  Autorzy przeglądu zaobserwowali pewne rozbieżności pomiędzy publikacją przeglądową <i>Chevreul 2016</i> , a niektórymi publikacjami opisującymi wyniki w poszczególnych krajach, np. w zakresie raportowanej liczebności próby (np. w Bułgarii względem publikacji <i>Iskrov 2015</i> ).
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Francja)	240	0,667	SD=0,251	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Niemcy)	118	0,783	SD=0,181	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Węgry)	110	0,720	SD=0,237	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Włochy)	137	0,820	SD=0,232	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Hiszpania)	193	0,870	SD=0,151	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Szwecja)	5	0,525	SD=0,326	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Wielka Brytania)	74	0,640	SD=0,264	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wynik odnalezionych badań w zakresie HRQoL wskazują na znaczne obciążenie pacjentów związane z przebiegiem choroby. Średnia wartość użyteczności wyznaczona w odnalezionych badaniach wynosiła od **0,525** (*Chevreul 2016*, wynik dla dorosłych pacjentów w Szwecji) do **0,90** (*DeWitt 2012*, pacjenci w łagodnym stadium choroby). Większość z wyznaczonych wartości oscyluje wokół przeciętnej użyteczności równej 0,70, przykładowo w największej odnalezionej próbie obejmującej zarówno pacjentów dorosłych, jak i niepełnoletnich we Francji wyniosła ona **0,73** (*Chevreul 2015*, n = 166). Należy również podkreślić, że wysokie wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z mukowiscydozą wyznaczone przy pomocy wszechstronnych kwestionariuszy (jak np. EQ-5D) wynikają w dużej mierze z efektu nazywanego w literaturze angielskiej *response shift* (przesunięcie odpowiedzi), czyli stopniowego przyzwyczajenia się pacjentów do objawów choroby, który obserwowany jest w szczególności w przypadku chorób przewlekłych diagnozowanych w momencie narodzin bądź pierwszych lat życia (*Rees 2005, Wahl 2005*). Z tego powodu za najlepsze do poprawnej oceny użyteczności u pacjentów z mukowiscydozą należy uznać specjalistyczne kwestionariusze oceny jakości życia, jak np. CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*).

W badaniu *Acaster 2015*, które wykorzystywało kwestionariusz CFQ-R, przeprowadzonym na bardzo dużej próbie pacjentów (n = 401) zaobserwowano istotne pogorszenie jakości życia wraz z postępowaniem choroby (mierzonym według ppFEV1). U pacjentów w łagodnym stadium, u których ppFEV1 wyniósł co najmniej 70%, wartość użyteczności stanu zdrowia określono na **0,74**, natomiast w grupie pacjentów w stadium ciężkim (ppFEV1 ≤ 40) wartość ta była znacząco niższa i wyniosła **0,54**. Podobną tendencję zaobserwowano również w badaniu *Solem 2016*, w którym w wyróżnionej grupie pacjentów o najlepszej funkcji płuc (wartość ppFEV1 równa co najmniej 90%) średnia wartość użyteczności wyniosła **0,931**, natomiast w grupie pacjentów w ciężkim stadium (ppFEV1 ≤ 40) – **0,870**. Analogiczny trend można również zaobserwować w wynikach badania *Chevreul 2015* przeprowadzonego na szerokiej populacji pacjentów z mukowiscydozą we Francji, w którym zaobserwowano trend pogarszania się jakości życia pacjenta wraz z czasem, którym ubiegł od momentu diagnozy – wartość użyteczności u pacjentów w okresie 0-9 lat od momentu diagnozy wyniosła **0,738**, natomiast u pacjentów, u których upłynęło powyżej 30 lat od momentu diagnozy wyniosła ona **0,589**. Należy więc uznać, że w początkowym stadium mukowiscydozy obciążenie pacjenta związane z objawami choroby jest niższe, niż w stadiach późniejszych. Na podstawie wyników badań *Acaster 2015* i *Solem 2016* można również zauważyć, że dobrym predyktorem jakości życia pacjenta jest ocena funkcji płuc, mierzona przy pomocy ppFEV1.

Ważnym aspektem mukowiscydozy, mającym wpływ na jakość życia jest okresowe występowanie epizodów zaostrzeń płucnych (PEx) prowadzących do nasilenia objawów choroby i w cięższych przypadkach do hospitalizacji pacjenta. W ramach przeglądu *Mohindru 2020* odnaleziono dwa badania pozwalające na obserwacje wpływu PEx na wartości użyteczności stanu zdrowia. W badaniu Solem 2016, w grupie pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji zaobserwowano istotne obniżenie jakości życia pacjenta – w okresie do 8 tygodni przed wystąpieniem epizodu średnia wartość użyteczności wynosiła u pacjentów **0,90**, zaś w okresie 1 tygodnia bezpośrednio poprzedzającego hospitalizację pacjenta **0,76** (zmiana o **0,14** punktu, równoważna 15,6% pogorszeniu HSU). Co więcej, w badaniu tym odnotowano również w tej grupie pacjentów utrzymywanie się wpływu PEx na jakość życia w okresie do 8 tygodni po zakończeniu epizodu, w postaci istotnej statystycznej różnicy pomiędzy wartościami użyteczności przed i po PEx (różnica = **-0,02** punktu). W grupie pacjentów, u których epizod PEx nie prowadził do hospitalizacji nie odnotowano natomiast istotnego statystycznie pogorszenia się jakości życia. Podobne rezultaty otrzymano w ramach badania *Bradley 2013*, w którym również odnotowano istotne obniżenie jakości życia w momencie ciężkiego epizodu PEx oraz niższy wpływ na jakość życia epizodów określonych jako łagodne. Grupa pacjentów, u której doszło do zaostrzenia płucnego określonego jako łagodne posiadała wartość użyteczności niższą o **0,06 punktu** (równą **0,79**) w stosunku do grupy pacjentów bez epizodu (**0,85**), zaś u pacjentów, u których doszło do epizodu określonego jako ciężki wartość ta uległa znacznemu pogorszeniu o aż **0,25 punktu** (wyniosła **0,60**).

W ramach przeglądu odnaleziono również dwa badania dotyczące wpływu operacji przeszczepienia płuc na jakość życia pacjentów. Pierwsze z badań należy jednak uznać za dowód naukowy niskiej wiarygodności. Użyteczności mierzono w nim metodami TTO (z ang. *Time Trade-Off*) i/lub SG (z ang. *Standard Gamble*), które nie są uznawane za poprawne na potrzeby oceny HTA. W połączeniu z niską liczebnością próby w tym badaniu ( $n = 6$ ), kwalifikuje to je do wykluczenia z dalszych rozważań. Drugie badanie, *Singer 2017*, zostało natomiast przeprowadzone w sposób niebudzący podobnych zastrzeżeń. Do oceny jakości życia wykorzystano w nim kwestionariusz EQ-5D-3L, zaś kohorta pacjentów z mukowiscydozą liczyła w nim 19 pacjentów. W badaniu odnotowano znaczną, istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów mierzoną kwestionariuszem EQ-5D po przeszczepie w wysokości **0,30 punktu** (w okresie przed przeszczepem wyniosła ona **0,60**, poprawa o 50%).

## 6.3 Użyteczności przyjęte w modelu

### 6.3.1 Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym

Do określenia użyteczności w głównych stanach zdrowotnych wyodrębnionych w modelu (w podziale na ciężkość objawów choroby aproksymowaną ppFEV1 wykorzystano wartości wyznaczone w ramach badania *Acaster 2015*. Jest to jedyne odnalezione badanie, w którym użyteczności wyznaczono przy pomocy kwestionariusza CFQ-R mapowanego na wartości EQ-5D-3L, a dodatkowo posiada ono również najliczniejszą próbę pacjentów (n = 401).

Tabela 22. Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu (*Acaster 2015*).

Stan zdrowotny	Użyteczność (SE <sup>1)</sup> )	Dolna granica przedziału ufności <sup>2)</sup>	Górna granica przedziału ufności <sup>2)</sup>
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	0,74 (0,0135)	0,714	0,766
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	0,70 (0,0130)	0,675	0,725
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	0,54 (0,0145)	0,512	0,568

1) Błąd standardowy obliczono jako  $SE = SD/\sqrt{n}$ , wykorzystując podane w publikacji wartości odchylenia standardowego i liczebność próby równą n = 401.

2) Granicę przedziału ufności obliczono wykorzystując przybliżenie  $CI = \text{Średnia} \pm 1,96 * SE$

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty, w których wartości użyteczności oszacowano na podstawie dolnej i górnej granicy wyznaczonego przedziału ufności.

Przypisanie wartości użyteczności opartej wyłącznie na stratyfikacji według ppFEV1 nie pozwoliłoby w pełni uwzględnić poza płucnych zalet terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA, w tym korzyści dla innych układów narządów i ogólnej poprawy funkcjonowania, dobrego samopoczucia i jakości życia niezwiązanych bezpośrednio z poprawą pracy płuc. Zarówno w badaniu *VX17-445-102*, jak i *VX17-445-103* zastosowanie wnioskowanej interwencji przyniosło znaczące korzyści w wielu innych niż oddechowych domenach kwestionariusza CFQ-R, w tym w funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, postrzeganiu zdrowia, witalności i obciążeniu leczeniem. Model uwzględnia te dodatkowe korzyści poprzez uwzględnienie przyrostu użyteczności związanego z leczeniem rozważaną terapią skojarzoną - to znaczy wzrostu użyteczności powyżej przewidywanej na podstawie ppFEV1 dla pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA. Wielkość tego przyrostu użyteczności została określona na podstawie analizy post-hoc, w której algorytm punktacji oparty na preferencjach CFQ-R zastosowano do obliczenia użyteczności stanu zdrowia na podstawie danych CFQ-R zebranych w badaniu *VX17-445-102*. Analizy wykazały, że oceniana interwencja poprawiała wartości użyteczności znacznie powyżej tego, czego

można by oczekiwać na podstawie zaobserwowanej poprawy w zakresie ppFEV1. Po skorygowaniu o wzrost ppFEV1, ELX/TEZ/IVA+IVA poprawiło użyteczność o dodatkowe [ ] punktu użyteczności (dane od Wnioskodawcy udostępnione wraz z modelem globalnym). Założono zatem, że pacjent leczony ELX/TEZ/IVA+IVA będzie miał wynik użyteczności o [ ] punktu wyższy niż pacjent o tej samej wartości ppFEV1, który otrzymuje wyłącznie BSC.

### 6.3.2 Zdarzenia jednorazowe

W ramach modelowania uwzględniono dwa charakterystyczne dla przebiegu choroby zdarzenia jednorazowe mające istotny wpływ na jakość życia pacjenta.

Pierwszym z nich jest okresowe występowanie epizodów zaostrzeń płucnych (PEx, z ang. *Pulmonary Exacerbations*), w trakcie których następuje nasilenie objawów choroby prowadzące w niektórych przypadkach nawet do konieczności hospitalizacji chorego. W modelu założono, że wystąpienie epizodu zaostrzeń płucnych prowadzi do obniżenia wartości użyteczności o [ ] punktu w stosunku do wartości wynikającej z obecnego stanu chorego (według stratyfikacji ppFEV1). Wartość ta wynika z przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego analizy danych z badania RCT III fazy *STRIVE*, w którym badano skuteczność iwakaftoru w porównaniu z placebo (dane niepublikowane, główna publikacja dotycząca badania: *Ramsey 2011*). W badaniu tym przyjęta wartość odpowiadała średniemu obniżeniu użyteczności będącemu następstwem zaostrzenia płucnego wymagającemu podania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji pacjenta. W odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu badaniach (Rozdział 6.2, str. 60) wartość obniżenia użyteczności wahała się od 0,06 punktu (dla łagodnych epizodów, *Bradley 2013*) do 0,25 punktu (dla epizodów ciężkich, *Bradley 2013*). Przyjęta w analizie wartość obniżenia jest zatem bliższa wartości wyznaczonej dla epizodów łagodnych, należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie pacjentów w ciężkim stadium choroby, w której bazowa wartość użyteczności wynosi 0,54, spadek o [ ] punktu w momencie wystąpienia PEx jest relatywnie znacząco wyższy (oznacza [ ]% obniżenie jakości życia) niż spadek odnotowany w badaniu dla epizodów łagodnych *Bradley 2013* (0,06 punktu stanowiło 7% obniżenie w stosunku do wyjściowej wartości równej 0,85). Podsumowując powyższe rozważania oraz uwzględniając fakt, że zastosowanie wnioskowanej interwencji prowadzi do mniejszej ilości epizodów zaostrzeń niż leczenie wyłącznie objawowe, przyjęta w analizie wartość obniżenia użyteczności jest raczej konserwatywna, z wyłączeniem grupy najciężej dotkniętych chorobą pacjentów (według stratyfikacji ppFEV1).

Założono również, ponownie za badaniem *STRIVE*, że średni epizod zaostrzenia płucnego trwa **30 dni**, co odpowiada długości epizodów wymagających hospitalizacji zaobserwowanych w tym badaniu (*Solem 2014*).

Drugim z uwzględnionych w modelu zdarzeń jednorazowych o istotnym wpływie na jakość życia pacjentów jest przeprowadzenie operacji przeszczepu płuca. W modelu założono, że pacjent kwalifikuje się do otrzymania przeszczepu, w momencie gdy wartość ppFEV1 spadnie u niego poniżej poziomu 30 (szczegółowo omówiono w Rozdziale 5.6.4, str. 54).

W ramach przeglądu *Mohindru 2020* odnaleziono dwa badania dotyczące jakości życia u pacjentów po przeszczepie płuca, jednak z powodu istotnych ograniczeń, jedynie jedno z nich może być rozpatrywane jako potencjalne źródło użyteczności stanu zdrowia. W badaniu *Singer 2017* odnotowano znaczną poprawę jakości życia po przeszczepie – przed przeszczepem przeciętna wartość użyteczności wynosiła 0,60, zaś po jego przeprowadzeniu wzrosła o 50% do wartości 0,90. W modelu globalnym dostarczonym przez Wnioskodawcę wartość użyteczności u pacjentów po przeszczepie wyznaczono opierając się o oszacowania przedstawione w raporcie *Whiting 2014*, w którym obliczono średnią ważoną wartość użyteczności (mierzoną kwestionariuszem EQ-5D) po przeszczepie płuc u pacjentów, niezależnie od wcześniejszego leczenia i stanu klinicznego przed przeszczepieniem, na podstawie badania przekrojowego *Anyanwu 2001*. W ramach tego badania określono jakość życia związaną z zabiegiem przeszczepienia płuc u 255 pacjentów po pojedynczym lub obustronnym przeszczepie płuca lub serca w jednym z czterech ośrodków transplantacji płuc w Wielkiej Brytanii. W cytowanym przez autorów modelu globalnego raporcie *Whiting 2014* przeanalizowano pomiary od pacjentów, którzy przeszli obustronny przeszczep płuca ( $n = 79$ ) uznając, że ta grupa pacjentów stanowi najlepsze przybliżenie dla grupy pacjentów z mukowiscydozą. Za wagę dla średniej przyjęto liczbę miesięcy od przeprowadzenia przeszczepu do pomiaru wartości użyteczności. Otrzymana w ten sposób średnia wartość użyteczności u pacjentów po przeszczepie płuc wynosi **0,81** (zob Tabela 23).

Tabela 23. Średnie użyteczności u pacjentów po przeprowadzeniu przeszczepu płuca (*Whiting 2014*).

Okres po przeszczepie	Liczebność grupy	Średnia użyteczność
0-6 miesięcy po przeszczepie	14	0,75
7-18 miesięcy po przeszczepie	16	0,83
19-36 miesięcy po przeszczepie	21	0,81
>36 miesięcy po przeszczepie	28	0,82
<b>Średnia ważona</b>		<b>0,81</b>

Do analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać średnią wartość wyznaczoną w raporcie *Whiting 2014*, kierując się wyższą liczebnością kohorty pacjentów w tym badaniu. Wartość wyznaczoną w badaniu *Singer 2017* (0,90) wykorzystano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Jako, że zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w trakcie badań klinicznych nie była poważna (jedynie u 8,4% pacjentów w badaniu *VX17-445-102* zaobserwowano zdarzenia o co najmniej ciężkim stopniu nasilenia, *Middleton 2019*), w modelu nie naliczano obniżenia użyteczności związanego z ich wystąpieniem.

## 7 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (BSC), w tym:
  - Koszty opieki szpitalnej,
  - Koszty leczenia ambulatoryjnego,
  - Koszty farmakoterapii,
  - Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 7.1 Koszt lekowy terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco

Koszty leczenia terapią skojarzoną Kaftrio i Kalydeco oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy dotyczących proponowanych warunków refundacji (Rozdział 3, str. 20).

W wariacie analizie nieuwzględniającym zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*) ceny jednostkowe prezentacji Kaftrio i Kalydeco przyjęto na poziomie wynikającym z limitów finansowania w grupach limitowych (zasady kwalifikacji omówiono w Rozdziale 3,



str. 20), natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS do obliczeń wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte ceny jednostkowe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio i Kalydeco.

Prezentacja	Wariant z uwzględnieniem RSS: Średnia maksymalna cena hurtowa brutto	Wariant bez uwzględnienia RSS: Limit finansowania
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg,	[REDACTED]	[REDACTED]
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowane prezentacje leków Kaftrio oraz Kalydeco pozwalają na zaspokojenie potrzeb pacjenta przez 28 dni (zgodnie ze wskazanym dawkowaniem, *ChPL Kaftrio*, *ChPL Kalydeco*). tj. 300 mg iwakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 200 mg eleksakaftoru na dzień, co odpowiada dwóm tabletkom leku Kaftrio oraz jednej tabletkie leku Kalydeco dziennie (zgodnie z prezentacjami będącymi przedmiotem wniosku refundacyjnego). Zgodnie z tym, przedstawione w Tabeli 24 ceny odpowiadają kosztom terapii w okresie 28 dni – łączny koszt terapii wynosi zatem [REDACTED]/28 dni w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED]/28 dni w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

W modelu koszt leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA naliczany jest w każdym cyklu, aż do momentu przerwania leczenia bądź zgonu pacjenta (założenia dotyczące przerwania leczenia opisano w Rozdziale 5.6.3.1, str. 51). Przyjmowana przez pacjenta dawka leków Kaftrio i Kalydeco jest modyfikowana zgodnie z przyjętym w danym okresie współczynnikiem *compliance*, tj. [REDACTED] w okresie do 24 tygodnia leczenia oraz 80,0% od 25 tygodnia leczenia (szczegóły omówiono w Rozdziale 5.6.3.2, str. 53).

## 7.2 Koszt diagnostyki i monitorowania

Proponowane warunki dostępności leków Kaftrio i Kalydeco zakładają ich refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” (opis programu przedstawiono w Załącznik 14.2, str. 115). Na potrzeby oszacowania wysokości ryczałtu diagnostycznego wykorzystano założenia odnośnie do świadczeń opieki

zdrowotnej przyjęte również w *AE Kalydeco 2019*, aktualizując wyceny uwzględnionych świadczeń opieki zdrowotnej.

Tabela 25. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i monitorowanie w ramach programu lekowego.

Badanie	Częstość wykonywania badań		Grupa świadczenia	Świadczenie wysokospecjalistyczne	Koszt świadczenia
	I rok	II rok i kolejne			
<b>Kwalifikacja przed rozpoczęciem leczenia</b>					
Chlorek (Cl) – Test potowy			w1		
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)			w1		
Aminotransferaza alaninowa (AlAT)			w1		
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową	1	nd.	w2	W13	133 zł
RTG klatki piersiowej			w2		
Badanie materiału biologicznego – posiew jakościowy i ilościowy			w2		
Konsultacja lekarska (okulistyczna)			nd.	W11	44 zł
<b>Monitorowanie</b>					
Chlorek (Cl) – Test potowy	2	1	w1		
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	3	1	w1		
Aminotransferaza alaninowa (AlAT)	3	1	w1	W13	133 zł
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową	2	1	w2		
Badanie materiału biologicznego – posiew jakościowy i ilościowy	2	1	w2		
Konsultacja lekarska (okulistyczna)	1	1	nd.	W11	44 zł

Koszty świadczeń wysokospecjalistycznych określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*DSOZ/25/2020*).

Obliczony na podstawie powyższych założeń koszt ryczałtu rocznego przedstawia kolejna tabela.

Tabela 26. Koszt ryczałtu diagnostycznego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Zakres	Koszt
<b>Kwalifikacja</b>	
Badania diagnostyczne	133,00 zł
Wizyty lekarskie	44,00 zł
<b>Łączny koszt kwalifikacji do leczenia</b>	<b>177,00 zł</b>

Zakres	Koszt
<b>Monitorowanie – 1. rok leczenia</b>	
Badania diagnostyczne	399,00 zł
Wizyty lekarskie	44,00 zł
<b>Łączny koszt monitorowania</b>	<b>543,00 zł</b>
<b>Monitorowanie – 2. rok leczenia</b>	
Badania diagnostyczne	133,00 zł
Wizyty lekarskie	44,00 zł
<b>Łączny koszt monitorowania</b>	<b>177,00 zł</b>
<b>Koszt ryczałtu w 1. roku leczenia</b>	<b>720,00 zł</b>
<b>Koszt ryczałtu w 2. i kolejnych latach leczenia</b>	<b>177,00 zł</b>

Ostatecznie przyjęty w analizie roczny koszt diagnostyki i monitorowanie leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu lekowego wynosi **720,00 zł** w pierwszym oraz **177,00 zł** w drugim i kolejnych latach leczenia.

Oszacowany koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym jest wyższy w pierwszym oraz niższy w kolejnych latach leczenia niż wartość ryczałtu rocznego w ramach programu lekowego B.112, w którym dostępny jest obecnie lek Kalydeco (iwakaftor) – wartość ryczałtu w tym programie wynosi 637,00 zł rocznie (DGL/29/2021).

## 7.3 Koszty standardowej opieki zdrowotnej w CF

### 7.3.1 Roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej

Zakres standardowej opieki zdrowotnej nad pacjentami chorującymi na mukowiscydozę obejmuje szereg świadczeń, takich jak:

- Hospitalizacje pacjenta,
- Wizyty oraz leczenie ambulatoryjne,
- Farmakoterapia (np. leczenie antybiotykowe, leki mukolityczne czy rozkurczające oskrzela),
- Inne świadczenia – rehabilitacja oddechowa, specjalistyczna dieta żywieniowa, tlenoterapia.

Ze względu na szeroki zakres świadczeń obejmowanych w ramach opieki standardowej oraz braku danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów zdrowotnych w trakcie opieki nad pacjentami z muko-

wiscydozą w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, do oszacowania wysokości rocznych kosztów ponoszonych przez płatnika koniecznym jest odwołanie się do oszacowań ekspertów klinicznych w tym zakresie. Jedynym pełnym i wiarygodnym opracowaniem dotyczącym oceny kosztów leczenia mukowiscydozy w Polsce, połączonym z badaniem kwestionariuszowym na próbie dwóch polskich ekspertów klinicznych jest oszacowanie przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej przygotowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Kalydeco (*AE Kalydeco 2014*). Z oszacowania tego korzystały także inne analizy ekonomiczne ocenianie przez AOTMiT dotyczące oceny modulatorów CFTR (m.in. *AE Kalydeco 2019*, *AE Orkambi 2019*). W ramach opracowania zasobom opieki zdrowotnej wymienionym przez ekspertów klinicznych przypisywano odpowiednie koszty (zgodne z właściwymi Rozporządzeniami Prezesa NFZ oraz obowiązującym w tym czasie Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu listy leków refunowanych). Roczny koszt opieki zdrowotnej, nieuwzględniający kosztów związanych z leczeniem epizodów zaostrzeń płucnych, oszacowano na **45 553,80 zł** (podany zakres oszacowania wyniósł 17 438,95 zł – 86 930,58 zł, *AE Kalydeco 2014*).

Wartość podaną w analizie *AE Kalydeco 2014*, zaktualizowano na 2020 rok korzystając z skumulowanej za okres lat 2015-2020 (do 3 kwartału włącznie) wartości CPI (z ang. Consumer Price Index) w kategorii „Zdrowie” dla Polski (*GUS 2021*), który wyniósł 110,7%. Po aktualizacji roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce oszacowano na **50 436 zł** (= 45 554 zł x 110,7%).

Podany koszt roczny dotyczy przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą. W ramach *AE Kalydeco 2014* nie przeprowadzono odrębnego oszacowania kosztów ze względu na ciężkość objawów choroby pacjenta (mierzoną wartościami ppFEV1). Istnieje wiele doniesień naukowych świadczących o silnej korelacji kosztów opieki zdrowotnej z obserwowanymi wartościami ppFEV1 (*Stelmach 2004*, *Gu 2015*, *Jackson 2017*), o jej istnieniu wspominają również autorzy *AE Kalydeco 2014*, którzy brak jej uwzględnienia w analizie argumentują wyłącznie brakiem dostępnych danych umożliwiających ocenę tej zależności. Brak uwzględnienia wspomnianej zależności w ramach analizy ekonomicznej prowadziłby, w obliczu udowodnionej skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w zakresie bezpośredniej, bezprecedensowej poprawy wartości ppFEV1 oraz obniżenia tempa jej długoterminowego spadku w następstwie progresji choroby, do znacznego zawyżenia kosztów opieki zdrowotnej w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA. Z tego powodu, zdecydowano się w analizie uwzględnić korelację kosztów i wartości ppFEV1, wykorzystując do tego celu wyniki retrospektywnego badania opartego o dane z irlandzkich rejestrów CFRI (*Cystic Fibrosis Registry of Ireland*) i systemu opieki zdrowotnej HIPE (*Hospital Inpatient Enquiry*) przedstawionego w

publikacji *Jackson 2017*. W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty opieki zdrowotnej w 2012 roku w Irlandii (n = 871), w podziale na nasilenie objawów choroby, mierzone wartościami ppFEV1.

Tabela 27. Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby (*Jackson 2017*).

Stan zdrowotny	Średni roczny koszt leczenia w 2012 roku	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów
Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70)	19 017 €	53%
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	35 982 €	100%
Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40)	70 111 €	195%

W analizie założono, że koszty przedstawione w AE Kalydeco 2014 odpowiadają kosztom, które ponosi płatnik publiczny na leczenie przeciętnego pacjenta. Na podstawie średnich charakterystyk wyjściowych kohorty pacjentów w modelu (Tabela 4, str. 33) uznano, że przeciętny pacjent w momencie rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA znajdował się będzie w umiarkowanym stadium nasilenia objawów choroby (przeciętna wyjściowa wartość ppFEV1 wynosi 60,0 w kohorcie pacjentów o genotypie F/F oraz 61,4 w kohorcie pacjentów o genotypie F/MF). Do wyznaczenia kosztów w stadium łagodnym oraz ciężkim wykorzystano stosunek obliczony na podstawie badania *Jackson 2017* (Tabela 27).

Przyjęty w analizie roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Przyjęty w analizie roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.

Stan zdrowotny	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów ( <i>Jackson 2017</i> )	Obliczony roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce
Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70)	53%	26 656 zł
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	100%	50 436 zł
Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40)	195%	98 274 zł

Jak wspomniano wcześniej, pominięcie korelacji pomiędzy wartościami ppFEV1 a całkowitymi kosztami ponoszonymi na opiekę nad pacjentem prowadziłyby do znacznego przeszacowania kosztów opieki nad pacjentami w łagodnym stadium choroby i jednoczesnego zaniżenia kosztów opieki nad pacjentami w stanie ciężkim.

W ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA uwzględniono dodatkowo obniżenie kosztów opieki zdrowotnej związane z pozytywnym wpływem leczenia na zużycie zasobów opieki medycznej. Szczegóły opisano w kolejnym podrozdziale.

### 7.3.2 Wpływ modulatorów CFTR na zużycie zasobów opieki zdrowotnej

W analizie uwzględniono udowodniony pozytywny wpływ leczenia modulatorami CFTR na obniżenie zapotrzebowania na zasoby medyczne, w zakresie hospitalizacji pacjenta (*Feng 2018*) i leczenia farmakologicznego (*Hassan 2016*). W ramach analizy *AE Kalydeco 2014* nie podano szczegółowego rozbitcia całkowitego rocznego kosztu opieki zdrowotnej na poszczególne kategorie, które wymagane jest w celu uwzględnienia wpływu ELX/TEZ/IVA+IVA na obniżenie kosztów związanych z wybranymi świadczeniami.

Rozbitcia tego dokonano więc *a posteriori*, w oparciu o przeglądowe retrospektywne badanie *Lambrelli 2014* przeprowadzone na grupie 200 pacjentów z mukowiscydozą leczonych w ośmiu centrach opieki specjalistycznej w Wielkiej Brytanii. Badanie to stanowiło również główne źródło danych dotyczących kosztów opieki zdrowotnej w CF wykorzystywane w modelu globalnym Wnioskodawcy, między innymi ze względu na stratyfikację wyników zarówno ze względu na kategorie kosztowe, jak i stadium zaawansowania choroby mierzone wartościami ppFEV1. W poniższej tabeli zebrano podsumowane przez autorów modelu globalnego koszty leczenia standardowego w Wielkiej Brytanii oraz obliczony na ich podstawie podział kosztów na poszczególne kategorie w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Tabela 29. Podział kosztów opieki zdrowotnej w CF na kategorie według stanu zdrowotnego (*Lambrelli 2014*).

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
<b>Koszty leczenia mukowiscydozy</b>					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	£1 344	£4 657	£2 096	£343	<b>£8 440</b>
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	£8 120	£5 045	£10 402	£479	<b>£24 046</b>
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	£21 160	£5 263	£11 176	£889	<b>£38 488</b>
<b>Udział poszczególnych kategorii kosztowych</b>					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	15,9%	55,2%	24,8%	4,1%	<b>100,0%</b>
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	33,8%	21,0%	43,3%	2,0%	<b>100,0%</b>
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	55,0%	13,7%	29,0%	2,3%	<b>100,0%</b>

Jak wynika z opracowanych przez autorów modelu globalnego wyników badania *Lambrelli 2014*, udziały poszczególnych kategorii kosztowych w zależności od stanu nasilenia objawów choroby znacząco różnią

się – w łagodnym stadium nasilenia większość (55%) kosztów stanowią koszty leczenia ambulatoryjnego, podczas gdy w stadium ciężkim, główną kategorią (55% udziałów) są koszty hospitalizacji pacjentów. Podział taki wydaje się być logiczny, gdyż można oczekiwać, że u pacjentów z łagodnymi objawami CF rzadziej będzie dochodzić do kosztownych hospitalizacji niż u pacjentów w ciężkim stadium.

Wyznaczone na podstawie powyższych udziałów koszty leczenia standardowego w ramieniu SoC w Polsce przedstawia kolejna tabela.

Tabela 30. Podział kosztów standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	4 245 zł	14 708 zł	6 620 zł	1 083 zł	26 656 zł
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	17 031 zł	10 582 zł	21 818 zł	1 005 zł	50 436 zł
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	54 029 zł	13 438 zł	28 536 zł	2 270 zł	98 274 zł

Dzięki oszacowaniu kosztów ponoszonych w poszczególnych kategoriach kosztowych możliwe było uwzględnienie pozytywnego efektu ELX/TEZ/IVA+IVA na zużycie zasobów opieki zdrowotnej poprzez redukcję częstości hospitalizacji pacjentów oraz zapotrzebowania na leczenie farmakologiczne.

W ramach badania *Feng 2018* oceniono wpływ iwakaftoru na częstość hospitalizacji pacjentów z mukowiscydozą w USA (n = 143). Zestawiono ze sobą częstości oraz koszty hospitalizacji w ciągu dwunastu miesięcy w latach 2012-2015 w okresach przed i po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem. Analiza wykazała, że częstotliwość hospitalizacji spadła o **81%** po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem. Ponieważ wszystkie modulatory CFTR, w tym terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA, wykazały podobny wpływ na częstość hospitalizacji w ramach badań klinicznych i podczas rozszerzonych faz obserwacji, odsetek zmniejszenia częstości hospitalizacji wyznaczony dla iwakaftoru można również odnieść do terapii ELX/TEZ/IVA+IVA.

Oczekiwany wpływ modulatorów CFTR na koszty farmakoterapii oszacowano natomiast na podstawie retrospektywnego badania kohortowego na próbie 84 pacjentów otrzymujących iwakaftor w latach 2012-2014 w USA (*Hassan 2016*). W badaniu oceniano m.in. zmiany w ilości epizodów zaostrzeń płucnych, hospitalizacji i stosowania antybiotyków dożylnych w okresie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki tego badania wskazują, że ambulatoryjne stosowanie antybiotyków dożylnych i wziewnych zmniejszyło się znacząco w okresie po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem, o odpowiednio 44,0% (z 29,8% do 16,7%) i 22,5% (z 47,6% do 36,9%).

Na potrzeby analizy założono, że zaobserwowana mniejsza z tych wartości, tj. **22,5%** redukcja stosowania antybiotyków wziewnych odzwierciedla rzeczywiste zmniejszenie kosztów farmakoterapii uzyskiwane dzięki stosowaniu modulatorów CFTR.

Koszty leczenia standardowego w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA, uwzględniające wymienione wyżej obniżenia kosztów w kategoriach hospitalizacji oraz farmakoterapii, przedstawia kolejna tabela.

Tabela 31. Koszty standardowej opieki zdrowotnej w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	809 zł	14 708 zł	5 143 zł	1 083 zł	<b>21 742 zł</b>
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	3 244 zł	10 582 zł	16 949 zł	1 005 zł	<b>31 779 zł</b>
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	10 291 zł	13 438 zł	22 168 zł	2 270 zł	<b>48 168 zł</b>

## 7.4 Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych

W analizie założono, że wystąpienie epizodu zaostrzenia płucnego (PEX, z ang. *Pulmonary Exarcebation*) będzie prowadziło do hospitalizacji pacjenta. Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z mukowiscydozą oszacowano na **8 077,17 zł**, na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2019 roku w ramach grupy JGP (Jednorodnej Grupie Pacjentów) „D21. Zwłóknienie torbielowate” (portal *statystyki.nfz.gov.pl*).

## 7.5 Koszt przeszczepienia płuc

Koszt przeprowadzenia operacji przeszczepienia płuca oszacowano na **310 532,32 zł**, na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2019 roku w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca” (świadczenie nr. 03.4662.033.02, portal *statystyki.nfz.gov.pl*).

W analizie nie uwzględniono kosztów w okresie po przeszczepieniu płuc, co jest podejściem konserwatywnym, ze względu na redukcję wykonywanej liczby zabiegów w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA (Rozdział 10.1, str. 92).



## 7.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznego uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*) (z wyłączeniem zaostrzeń płucnych), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA i zaobserwowano co najmniej 1 punkt procentowy różnicy pomiędzy częstością ich występowania w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA stosunku do ramienia placebo w badaniu VX17-445-102 (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 5.6.5, str. 56)

Ze względu na to, że większość zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu VX17-445-102 oceniono jako nieciężkie, podstawowym założeniem dotyczącym leczenia wymaganego w przypadku wystąpienia AEs było rozliczenie pojedynczej wizyty lekarskiej (o koszcie **44,00 zł** – „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu, DSOZ/25/2020”).

Odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji, którym przypisano wyższy koszt (wyznaczony na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2019 roku w ramach odpowiadającej zdarzeniu grupy JGP) oszacowano na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Middleton 2019* dotyczących odsetka pacjentów, u których doszło do zdarzenia ocenionego jako poważne (serious) lub zagrażające życiu: odpowiednio w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA 9,4% (19/202) i 7,5% (15/201) w ramieniu placebo.

Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Koszt hospitalizacji
Ból głowy	A59 Bóle głowy	1 559,87 zł
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Średnia ważona liczbą hospitalizacji w grupach D47 Zapalenie płuc z PW oraz D48 Zapalenie płuc bez PW	2 522,66 zł
Bóle brzucha	F46 Choroby jamy brzusznej	1 695,24 zł
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 695,24 zł
Wysypka	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1 183,16 zł
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	580,17 zł
Zaburzenie drożności nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 073,38 zł
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	580,17 zł

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Koszt hospitalizacji
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	580,17 zł
Nieżyt nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 073,38 zł
Zapalenie błon śluzowych nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 073,38 zł
Grypa	Średnia ważona liczbą hospitalizacji w grupach D47 Zapalenie płuc z PW oraz D48 Zapalenie płuc bez PW	2 522,66 zł
Zapalenie zatok przynosowych	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 073,38 zł
Wzrost stężenia bilirubiny	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	580,17 zł

Zdarzeniom niewymagającym hospitalizacji przypisano koszt pojedynczej wizyty lekarskiej równy 44,00 zł.

Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na **555,72 zł** w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA oraz **276,67 zł** w ramieniu SoC.

## 8 Walidacja modelu

### 8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. odsetka wykonywanych przeszczepów płuca) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.5 (str. 99).

## 8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania ELX/TEZ/IVA+IVA we wnioskowanym wskazaniu (Rozdział 4, str. 25). Niestety w ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań ekonomicznych, co uniemożliwiło przeprowadzenie walidacji konwergencji z wynikami innych analiz.

## 8.3 Walidacja zewnętrzna

### Walidacja przeżycia całkowitego

Ze względu na charakter wykorzystanego w celu symulacji przebiegu życia pacjentów z mukowiscydozą modelu, który z definicji opiera się na danych rejestrowych w celu oszacowania długości przeżycia pacjentów (szczegóły w Rozdziale 5.6.1.1, str. 36), walidacja jego wyników z wynikami badań obserwacyjnych jest bezcelowa – prowadziłyby ona *de facto* do zestawienia ze sobą obserwacji z rejestru CFFPR z ewentualnymi wynikami innego badania obserwacyjnego.

Za element walidacji zewnętrznej można natomiast uznać przeprowadzony na etapie analizy problemu decyzyjnego przegląd badań dotyczących związku surogatowych punktów końcowych ze śmiertelnością u pacjentów z mukowiscydozą (*APD Kaftrio 2021*). Do przeglądu włączono 19 badań pierwotnych, które potwierdziły słuszność przyjętych w analizie założeń dotyczących wpływu ppFEV1, częstości epizodów zaostrzeń płucnych czy też wartości z-score na czas przeżycia całkowitego (szczegóły przyjętej metodyki

przedstawiono w Rozdziale 5.6.1.2, str. 40). Pełny dobór oraz walidację punktów końcowych istotnych klinicznie w rozważanym problemie zdrowotnym przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 2021*.

### Walidacja danych dotyczących efektywności klinicznej w populacji F/F

W ramach analizy klinicznej (*AKL Kaftrio 2021*) odnaleziono materiały dotyczące badania *VX18-445-109*, które nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej, ale którego wyniki zostały przytoczone w dokumencie francuskiej komisji HAS, przedstawiającym wyniki pracy komisji nad wnioskiem refundacyjnym dla leku Kaftrio (*HAS 2020*). Zarówno badanie *VX18-445-109*, jak i badanie *VX17-445-103*, z danych którego korzystał model ekonomiczny, dotyczą porównania ELX/TEZ/IVA+IVA z TEZ/IVA, dlatego możliwym jest bezpośrednie zestawienie ich wyników w ramach dodatkowej walidacji efektywności klinicznej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie pacjentów z genotypem F/F.

Tabela 33. Porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w ramach badań *VX17-445-103* i *VX18-445-109*.

Punkt końcowy (ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA)	Badanie <i>VX17-445-103</i> ( <i>Heijerman 2019</i> )	Badanie <i>VX18-445-109</i> ( <i>HAS 2020</i> )
Bezwzględna różnica w zmianie wartości ppFEV1 [p.p.]	10,0 (CI: 7,4-12,6)	10,2 (CI: 8,2-12,1)
Ryzyko względne dla częstości występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych	RR = 0,16 (CI: 0,02-1,26)	RR = 0,28 (CI: 0,15-0,53)
Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem)	RR = 0,92 (CI: 0,68-1,24)	RR = 0,96 (CI: 0,87-1,06)
Ryzyko względne wystąpienia ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych	RR = 1,89 (CI: 0,18-20,23)	RR = 0,36 (0,14-0,96)

Poprzez pogrubienie zaznaczono punkty końcowe, w których różnica była istotna statystycznie.

Wyniki uzyskane w badaniu *VX18-445-109* są zbliżone do wyników badania *VX17-445-103*, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu *VX17-445-103* wartość liczbowa ryzyka względnego sugerowała częstsze występowanie ciężkich AEs w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA (nie osiągnięto przy tym istotności statystycznej,  $p = 0,60$ ), podczas gdy w ramach nowszego badania *VX18-445-109*, udało się wykazać w tym zakresie istotną statystycznie korzyść po stronie ELX/TEZ/IVA+IVA.

Wartym podkreślenia jest również fakt odnotowania w badaniu *VX18-445-109* istotnej statystycznie poprawy w zakresie częstości występowania infekcyjnych zaostrzeń płucnych, której nie udało się zaobserwować w badaniu *VX17-445-103* (wartość  $p = 0,08$ ).

## 9 Zestawienie parametrów modelu

### 9.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego		AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni		Założenie własne
Długość cyklu modelu	Na początku, przez pierwsze dwa lata każdej symulacji, długość cyklu modelu wynosi cztery tygodnie. Następnie długość cyklu wydłużona jest do 1 roku.		Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%		AOTMIT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%		AOTMIT 2016
Próg opłacalności technologii medycznych	155 514 zł/QALY		Trzykrotność PKB na jednego mieszkańca w latach 2016-2018
<b>Charakterystyka populacji docelowej</b>			
Średni wiek	■	■	Badania kliniczne VX17-445-103, TRAFFIC, TRANSPORT oraz EVOLVE
Odsetek kobiet	■	■	Badania kliniczne VX17-445-103, TRAFFIC, TRANSPORT oraz EVOLVE
Wartość początkowa ppFEV1	■	■	Badania kliniczne VX17-445-103, TRAFFIC, TRANSPORT oraz EVOLVE
Wartość początkowa z-score	■	■	Badania kliniczne VX17-445-103, TRAFFIC, TRANSPORT oraz EVOLVE
<b>Założenia i parametry dotyczące przeżycia całkowitego</b>			
Bazowa krzywa przeżycia w populacji pacjentów z CF	Model parametryczny Weibulla dopasowany do danych z rejestru CFFPR		Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.6.1.1, str. 36.
Model wykorzystywany w celu modyfikacji przeżycia chorego	Model proporcjonalnego hazardu Coxa oparty o dziewięć predyktorów ryzyka zgonu		Liou 2001 Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.6.1.2, str. 40.

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Źródło/założenie
<b>Parametry związane z efektywnością kliniczną i naturalnym przebiegiem choroby</b>			
Wartości natychmiastowego wzrostu ppFEV1 związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia		14,3	Porównanie pośrednie, <i>Middleton 2019</i>
Roczny naturalny spadek wartości ppFEV1 związany z progresją choroby	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 10, str. 46).		<i>Sawicki 2017</i>
Redukcja naturalnego tempa spadku ppFEV1 związana z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA	61,5%	61,5%	<i>Flume 2019</i>
Częstość występowania zaostrzeń płucnych	Model wykładniczy, związany z wiekiem oraz wartością ppFEV1 pacjenta (5.6.2.2, str. 47).		<i>Goss 2007</i>
Redukcja częstości występowania zaostrzeń płucnych w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA			Porównanie pośrednie, <i>Middleton 2019</i>
Wartości natychmiastowego wzrostu z-score związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia			Porównanie pośrednie, <i>Middleton 2019</i>
Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z CF	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 13, str. 51).		<i>Volkova 2020</i>
Częstość przerwania leczenia w okresie pierwszych 2 lat leczenia (w przeliczeniu na pacjent- rok)			Badania kliniczne VX17-445-103, VX17-445-102
Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia ( <i>compliance</i> )	(do 24 tygodnia) 80,0% (od 25 tygodnia)	(do 24 tygodnia) 80,0% (od 25 tygodnia)	Badanie kliniczne VX17-445-102, <i>Suthoff 2018</i>
Odsetek przeprowadzanych przeszczepów płuca wśród pacjentów kwalifikowanych	49,3%		Oszacowanie własne na podstawie danych <i>Poltransplant 2016-20</i>
Roczne ryzyko zgonu po przeszczepie płuca	Pierwszy rok: 15,2% Kolejne lata: 5,4%		<i>ISHLT 2017</i>
Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 17, str. 56).		Badanie kliniczne VX17-445-102
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	0,74		<i>Acaster 2015</i>
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	0,70		<i>Acaster 2015</i>
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	0,54		<i>Acaster 2015</i>
Korekta użyteczności w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA			Badanie VX17-445-102
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem PEx	przez 30 dni		Badanie <i>STRIVE</i>
Stan po przeszczepie płuca	0,81		<i>Whiting 2014</i>

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Źródło/założenie
<b>Parametry kosztowe</b>			
Cena hurtowa brutto opakowania leku Kaftrio	Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg:		Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS opakowania leku Kaftrio	Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg:		Dane od Wnioskodawcy, [redacted]
Cena zbytu brutto opakowania leku Kalydeco	Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg:		Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS opakowania leku Kalydeco	Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg:		Dane od Wnioskodawcy
Roczny ryczałt diagnostyczny w proponowanym programie lekowym	1. rok: 720,00 zł 2. rok: 177,00 zł		Obliczenia własne
Roczny koszt leczenia standardowego (ramię ELX/TEZ/IVA+IVA)	Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 21 742 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 31 179 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 48 168 zł		Obliczenia własne na podstawie AE Kalydeco 2014, Jackson 2017 oraz Lambrelli 2014
Roczny koszt leczenia standardowego (ramię SoC)	Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 26 656 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 50 436 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 98 274 zł		Obliczenia własne na podstawie AE Kalydeco 2014, Jackson 2017 oraz Lambrelli 2014
Koszt leczenia epizodu zaostrzeń płucnych	8 077,17 zł		Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „D21. Zwłóknienie torbielowate”
Koszt operacji przeszczepienia płuc	310 532,32 zł		Średnia wartość hospitalizacji w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca”
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego niewymagającego hospitalizacji	44,00 zł		Koszt świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego wymagającego hospitalizacji	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 32, str. 81).		Średnia wartość hospitalizacji w odpowiednio dobranych grupach JGP
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (ramię ELX/TEZ/IVA+IVA)	9,4%		Middleton 2019
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (ramię SoC)	7,5%		Middleton 2019

**Kaftrio® + Kalydeco®**  
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

## 9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości wybrano 8 parametrów i założeń, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego wpływu na wyniki modelu (np. długość horyzontu czasowego). Do określenia zakresu zmienności wykorzystano alternatywne źródła danych bądź przedziały ufności obliczone na podstawie błędów standardowych.

Tabela 35. Parametry i założenia uwzględnione w analizie wrażliwości

Lp.	Scenariusz	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość testowana w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Brak dyskontowania	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Brak uwzględnienia dyskontowania	Założenie własne (za AOTMIT 2016)
2	Dyskontowanie wyłącznie kosztów	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 0,0%	Założenie własne
3	40-letni horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy	Horyzont ograniczony do 40 lat od rozpoczęcia leczenia	Założenie własne, w wieku 40 lat zgonu doświadcza około 50% pacjentów (Rozdział 5.6.1.1, str. 36).
4	Minimalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70): 0,714 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,675 Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40): 0,512	Przedział ufności z badania <i>Acaster 2015</i>
5	Maksymalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV1 $\geq$ 70): 0,766 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,725 Ciężkie stadium (ppFEV1 $\leq$ 40): 0,568	Przedział ufności z badania <i>Acaster 2015</i>
6	Model regresji śmiertelności- wsp. ppFEV1 (min)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0469	Alternatywa waga wartości ppFEV1 w równaniu regresji; przedział ufności z badania <i>Liou 2001</i> (Rozdział 5.6.1.2, str. 40)
7	Model regresji śmiertelności- wsp. ppFEV1 (max)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0371	Alternatywa waga wartości ppFEV1 w równaniu regresji; przedział ufności z badania <i>Liou 2001</i> (Rozdział 5.6.1.2, str. 40)



Lp.	Scenariusz	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość testowana w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
8	Obniżenie rocznych kosztów BSC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu BSC: <b>45 554 zł</b> (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie dolnej granicy oszacowania kosztu BSC: <b>17 439 zł</b> (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartości przedstawione w ramach <i>AE Kalydeco 2014</i>
9	Zwiększenie rocznych kosztów BSC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu BSC: <b>45 554 zł</b> (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie górnej granicy oszacowania kosztu BSC: <b>86 931 zł</b> (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartości przedstawione w ramach <i>AE Kalydeco 2014</i>
10	Alternatywna wartość użyteczność po przeszczepie	Użyteczność po przeszczepie: 0,81	Użyteczność po przeszczepie: 0,90	Badanie <i>Singer 2017</i>
11	Alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej równa: [REDACTED]	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej równa: [REDACTED]	Za wynikami fazy przedłużonej ( <i>EXTEND</i> ) dla terapii skojarzonej TEZ/IVA (dane od Wnioskodawcy)

### 9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wybranym parametrom modelu, dla których możliwe było wyznaczenie zakresu zmienności, przypisano odpowiednie rozkłady probabilistyczne: normalny, lognormalny, beta lub gamma. O doborze rozkładu decydował oczekiwany przebieg zmienności danego parametru, przykładowo dla parametrów, których wartości mogą oscylować w zakresie od 0 do 1, takich jak wartości użyteczności stanów zdrowia, przypisywano rozkład beta. W przypadku kiedy nie posiadano danych o zakresie zmienności danego parametru (rozumianego jako błąd standardowy oszacowania), arbitralnie przyjmowano, że wynosi on 20% wartości średniej dla parametrów kosztowych oraz 10% dla parametrów związanych z efektywnością kliniczną.

Po przypisaniu odpowiednich rozkładów, w ramach analizy wrażliwości ustawiano model w tryb probabilistyczny, generując ciąg liczb losowych dla każdego parametru, na podstawie którego ustalano wartość danego parametru (według przypisanego mu rozkładu). Wynik każdej iteracji modelu zapisywano, poddając ostatecznej analizie wyniki z 250 iteracji modelu.

Zestawienie tabelaryczne rozkładów probabilistycznych przypisanych wybranym parametrom modelu przedstawiono w arkuszu programu Microsoft Excel zawierającym model elektroniczny przy pomocy

---

którego dokonywano obliczeń, stanowiący załącznik do analizy ekonomicznej (zakładka *Sensitivity Inputs*).

## 10 Wyniki analizy ekonomicznej

Główną perspektywą analizy jest perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Prezentowane wyniki dotyczą przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą leczonego w ramach wnioskowanego wskazania. Ze względu na fakt, że w ramach wnioskowanej populacji docelowej dla terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA uwzględniono dwa genotypy mukowiscydozy, dla których dostępne są odrębne źródła danych dotyczących efektywności klinicznej (badanie VX17-445-102 (Middleton 2019, w populacji F/MF) oraz VX17-445-103 (Heijerman 2019, w populacji F/F), wyniki zaprezentowano ważąc udziały obu genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce, wykorzystując do tego oszacowania analizy wpływu na budżet dotyczące rozpowszechnienia ich w populacji Polskiej (szczegóły przedstawiono w dokumencie *BIA Kaftrio 2021*). Wykorzystane w tym celu udziały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Udziały poszczególnych genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce.

Genotyp	Udział w populacji pacjentów CF w Polsce	Przeskalowany udział wykorzystany w analizie
F/F	■	■
F/MF	■	■
Pozostałe genotypy	■	Nie uwzględniono w analizie

Wyniki w podziale na poszczególne genotypy dostępne są bezpośrednio w modelu ekonomicznym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy ekonomicznej. Warty podkreślenia jest fakt, że wyniki w obu podpopulacjach nie odbiegają znacząco od siebie – różnice w zakresie wartości ICUR w wariancie podstawowym analizy (z uwzględnieniem RSS) wynoszą 2,2%, przy czym niższą wartość (bardziej korzystną dla wnioskowanej interwencji) odnotowano w populacji pacjentów z genotypem F/F, stanowiącej większość (■) populacji docelowej.

Wszystkie wyniki przedstawione w kolejnych podrozdziałach są podane w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

## 10.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie mukowiscydozy z zastosowaniem porównywanych strategii leczenia, w podziale na główne kategorie kosztowe.

Tabela 37. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria kosztów	ELX/TEZ/IVA+IVA	Standardowe leczenie	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe (z uwzg. RSS)	██████████	██████████	██████████
Koszty lekowe (bez uwzg. RSS)	██████████	██████████	██████████
Koszty standardowego leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuca	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty (z uwzg. RSS)	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty (bez uwzg. RSS)	██████████	██████████	██████████

Łączne koszty inkrementalne wynoszą ██████████ (██████████ bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne są generowane głównie przez koszty lekowe ELX/TEZ/IVA+IVA, wynoszące ██████████ (██████████ bez RSS) w horyzoncie dożywoć. Drugą istotną kategorią kosztową są koszty standardowego leczenia, które w ramieniu komparatora wynoszą ██████████. Terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA poprzez swój pozytywny wpływ na zmniejszenie tempa progresji choroby pozwala na zaoszczędzenie ██████████ ponoszonych przez płatnika na standardową opiekę nad pacjentem (np. hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leczenie farmakologiczne), i to pomimo uwzględnienia kosztów generowane w przedłużonym okresie przeżycia pacjenta w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA (██████████).

Kolejna Tabela 38 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 38. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria efektów	ELX/TEZ/IVA+IVA	Standardowe leczenie	Inkrementalny efekt
Średni wiek w momencie zgonu	57,9 lat	38,4 lat	19,5 lat
Średnia zmiana w funkcji płuc w trakcie życia pacjenta (ppFEV1)	-10,5%	-21,7%	11,2%
Średni czas do przeprowadzenia przeszczepu płuca lub zgonu	32,2 lat	12,9 lat	19,3 lat
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzany jest przeszczep płuca	8,4%	16,5%	-8,1%
Uzyskany efekt w postaci lat życia	██████	██████	██████
Uzyskany efekt w postaci QALY	██████	██████	██████

Leczenie z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta o prawie **20 lat** (średni wiek w momencie zgonu dla SoC to 38 lat, w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on aż **58 lat**).

Wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA przesuwa w czasie moment przeszczepu o średnio **19 lat**, a także zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest on przeprowadzany **z 16% do 8%**.

Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast standardowego leczenia objawowego prowadzi do uzyskania wyższego o aż ██████ efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości ██████ (██████ w ramieniu komparatora).

Reasumując, na podstawie wyników przeprowadzonego modelowania przebiegu życia pacjenta, terapię skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA należy uznać za przełomową opcję terapeutyczną, pozwalającą na znaczną poprawę jakości opieki zdrowotnej nad pacjentami chorującym na mukowiscydozę w Polsce.

## 10.2 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39 przedstawia wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej.

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	Standardowe leczenie	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe (z RSS)	██████████	█	██████████
Koszty lekowe (bez RSS)	██████████		██████████
Koszty leczenia standardowego	██████████	██████████	██████████
Pozostałe medyczne koszty bezpośrednie	██████████	██████████	██████████
Całkowite koszty (z RSS)	██████████	██████████	██████████
Całkowite koszty (bez RSS)	██████████		██████████
Wynik w postaci QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR		████████████████████	

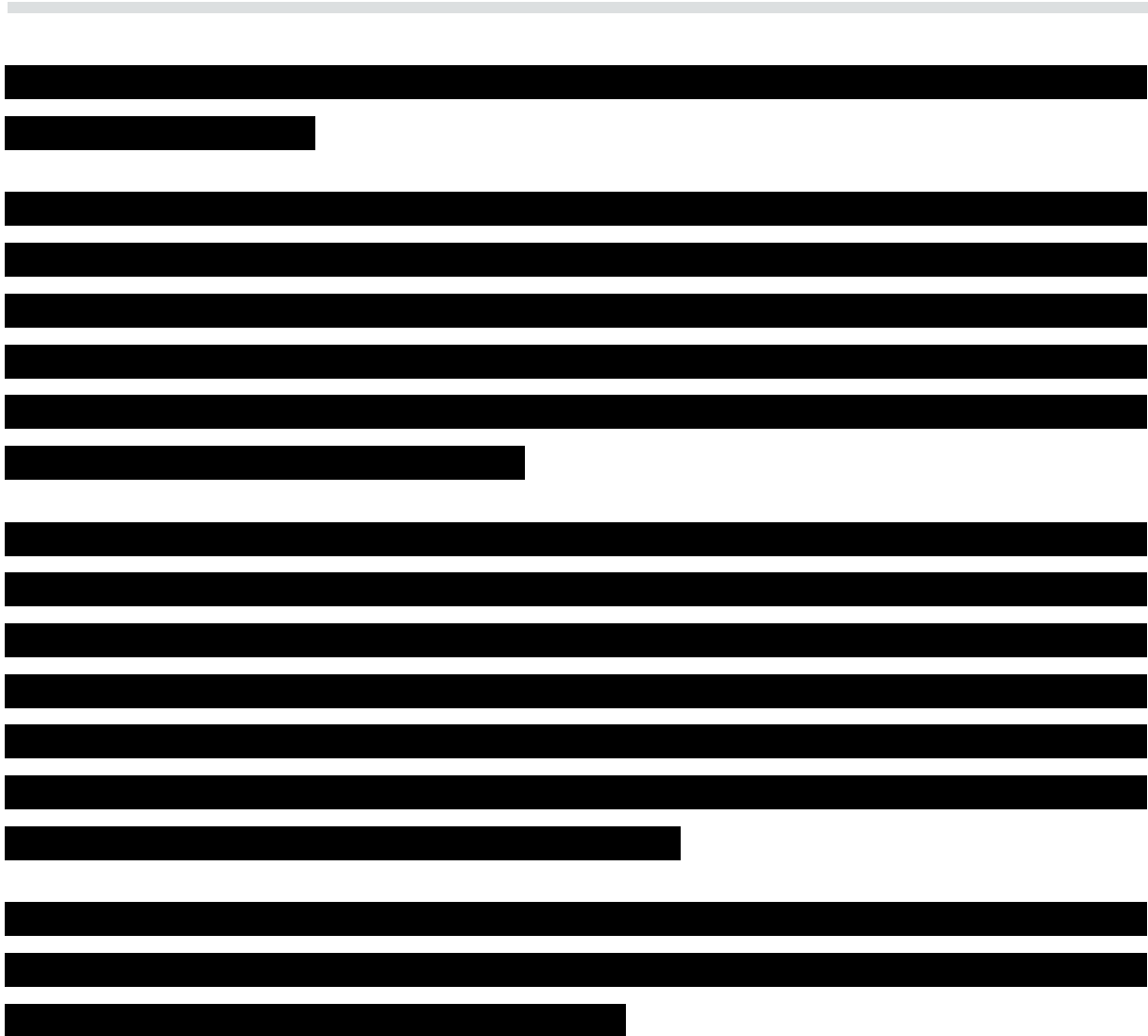
Zastąpienie standardowego leczenia terapią skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ (uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka). W porównaniu do SoC, leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją o znacznie wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły ██████████, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia chorych (średnio o prawie ██████████), jak i poprawa jakości życia poprzez opóźnienie progresji choroby – pacjenci w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA spędzili średnio ██████████ więcej w stanie chorobowym o lekkim natężeniu objawów (ppFEV1 > 70).

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ i znalazł się powyżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY. Należy jednak podkreślić, że mukowiscydoza jest chorobą rzadką (*Orphanet 2021*), a więc standardowe metody pomiaru efektywności kosztowej interwencji stosowane w analizach HTA, mogą nie oddawać odpowiednio bilansu kosztów i korzyści z refundacji innowacyjnych terapii w jej leczeniu, ze względu na brak uwzględnienia w miarach typu ICUR ograniczeń wynikających z niskiej liczebności populacji docelowej.

### 10.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

### 10.4





Nazwa pacjenta	Czas od rozpoczęcia leczenia (miesiące)	Ciężar ciała (kg)	Tętno (bicie/min)
██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

---

The table consists of multiple rows of redacted text. The first row is a solid black bar. The second row is a light blue bar containing four black rectangular redaction marks. The third row is a solid black bar. The fourth row is a solid black bar. The fifth row is a light blue bar containing four black rectangular redaction marks. The sixth row is a solid black bar. The seventh row is a solid black bar. The eighth row is a solid black bar. The ninth row is a solid black bar. The tenth row is a solid black bar. The eleventh row is a solid black bar. The twelfth row is a solid black bar. The thirteenth row is a solid black bar. The fourteenth row is a solid black bar. The fifteenth row is a solid black bar. The sixteenth row is a solid black bar. The seventeenth row is a solid black bar. The eighteenth row is a solid black bar. The nineteenth row is a solid black bar. The twentieth row is a solid black bar. The twenty-first row is a solid black bar. The twenty-second row is a solid black bar. The twenty-third row is a solid black bar. The twenty-fourth row is a solid black bar. The twenty-fifth row is a solid black bar. The twenty-sixth row is a solid black bar. The twenty-seventh row is a solid black bar. The twenty-eighth row is a solid black bar. The twenty-ninth row is a solid black bar. The thirtieth row is a solid black bar. The thirty-first row is a solid black bar. The thirty-second row is a solid black bar. The thirty-third row is a solid black bar. The thirty-fourth row is a solid black bar. The thirty-fifth row is a solid black bar. The thirty-sixth row is a solid black bar. The thirty-seventh row is a solid black bar. The thirty-eighth row is a solid black bar. The thirty-ninth row is a solid black bar. The fortieth row is a solid black bar. The forty-first row is a solid black bar. The forty-second row is a solid black bar. The forty-third row is a solid black bar. The forty-fourth row is a solid black bar. The forty-fifth row is a solid black bar. The forty-sixth row is a solid black bar. The forty-seventh row is a solid black bar. The forty-eighth row is a solid black bar. The forty-ninth row is a solid black bar. The fiftieth row is a solid black bar. The fifty-first row is a solid black bar. The fifty-second row is a solid black bar. The fifty-third row is a solid black bar. The fifty-fourth row is a solid black bar. The fifty-fifth row is a solid black bar. The fifty-sixth row is a solid black bar. The fifty-seventh row is a solid black bar. The fifty-eighth row is a solid black bar. The fifty-ninth row is a solid black bar. The sixtieth row is a solid black bar. The sixty-first row is a solid black bar. The sixty-second row is a solid black bar. The sixty-third row is a solid black bar. The sixty-fourth row is a solid black bar. The sixty-fifth row is a solid black bar. The sixty-sixth row is a solid black bar. The sixty-seventh row is a solid black bar. The sixty-eighth row is a solid black bar. The sixty-ninth row is a solid black bar. The seventieth row is a solid black bar. The seventy-first row is a solid black bar. The seventy-second row is a solid black bar. The seventy-third row is a solid black bar. The seventy-fourth row is a solid black bar. The seventy-fifth row is a solid black bar. The seventy-sixth row is a solid black bar. The seventy-seventh row is a solid black bar. The seventy-eighth row is a solid black bar. The seventy-ninth row is a solid black bar. The eightieth row is a solid black bar. The eighty-first row is a solid black bar. The eighty-second row is a solid black bar. The eighty-third row is a solid black bar. The eighty-fourth row is a solid black bar. The eighty-fifth row is a solid black bar. The eighty-sixth row is a solid black bar. The eighty-seventh row is a solid black bar. The eighty-eighth row is a solid black bar. The eighty-ninth row is a solid black bar. The ninetieth row is a solid black bar. The ninety-first row is a solid black bar. The ninety-second row is a solid black bar. The ninety-third row is a solid black bar. The ninety-fourth row is a solid black bar. The ninety-fifth row is a solid black bar. The ninety-sixth row is a solid black bar. The ninety-seventh row is a solid black bar. The ninety-eighth row is a solid black bar. The ninety-ninth row is a solid black bar. The hundredth row is a solid black bar.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*



## 10.5 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono analizę wrażliwości, która składała się z części:

- Deterministycznej, w ramach której testowano wpływ kluczowych parametrów i założeń na wyniki analizy,
- Probabilistycznej, w której po przypisaniu parametrom modelu rozkładów probabilistycznych reprezentujących zakres zmienności ich oszacowania, obliczono praktyczny zakres zmienności wyników modelu.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń. Ze względu na nieznaczne jakościowe różnice pomiędzy wynikami w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS odstąpiono od przeprowadzania odrębnych symulacji w tych wariantach analizy, gdyż interpretacja ich wyników nie różniłaby się znacząco. Jest to spójne z głównym celem analizy wrażliwości, którym jest walidacja czułości modelu na zmiany w wartościach parametrów wejściowych i oraz określenie precyzji oszacowań wynikowych przedstawionych w analizie.

### 10.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane w ramach analizy kluczowe parametry oraz założenia modelu przedstawiono w Rozdziale 9.2 (str. 88). Numeracja scenariuszy wrażliwości w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej w Tabeli 35 (str. 88).

Wyniki analizy progowej przedstawiono odrębnie w Załączniku 14.4 (str. 122).

### 10.5.1.1 Wyniki analizy

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Inkrementalne				Całkowite					
	Koszty	QALY	ICUR	Zmiana względem sc. bazowego	Koszty lekowe Kaftrio+Kalydeco	Całkowite koszty (ELX/TEZ/IVA+IVA)	Całkowite koszty (SoC)	Całkowite QALY (ELX/TEZ/IVA+IVA)	Całkowite QALY (SoC)	
Bazowy	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
1	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
2	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
3	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
4	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
5	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
6	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
7	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
8	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
9	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
10	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	
11	████████	██	████████	██	████████	████████	████████	██	██	

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezeakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

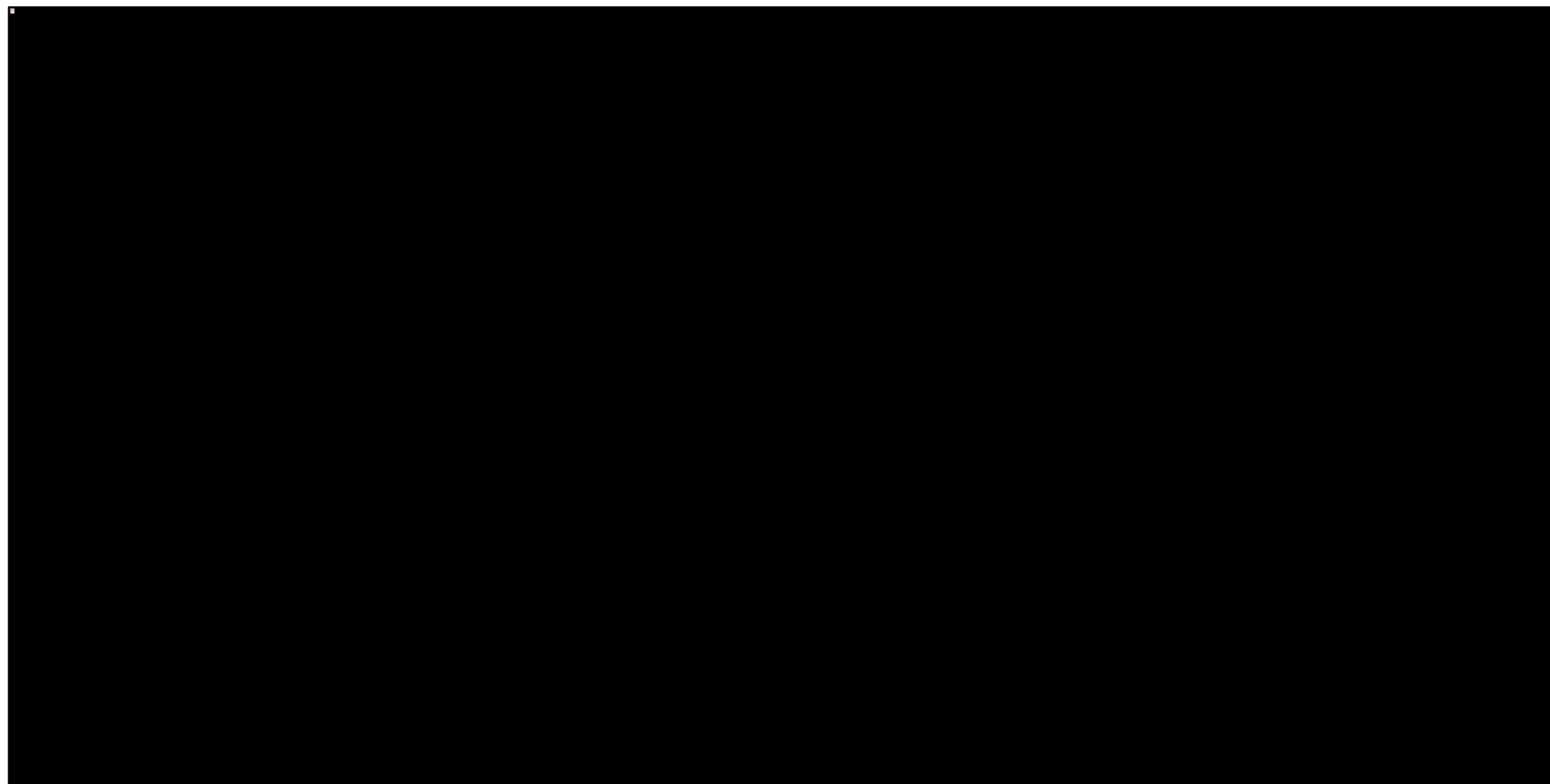
Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o [REDACTED] ([REDACTED]). Tak istotna zmiana względem wyników wynika z znacznego wzrostu osiąganych efektów zdrowotnych ([REDACTED]).

Drugim z wariantów o zauważalnym wpływie na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o [REDACTED]) był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wariant 3). W wariantcie tym zaobserwowano przede wszystkim spadek całkowitych kosztów ([REDACTED]) i efektów zdrowotnych ([REDACTED]) w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA, miał on natomiast niewielki wpływ na wyniki w ramieniu SoC. Wynika to z faktu, że wnioskowana interwencja wiąże się ze znaczącym przedłużeniem czasu przeżycia całkowitego przez co część kosztów i efektów w jej ramieniu generowanych jest poza skróconym w tym wariantcie okresem symulacji.

W pozostałych dziewięciu testowanych wariantach analizy, wyniki nie odbiegały znacząco (<5% zmiana) od wyników wariantu podstawowego analizy, co należy ocenić pozytywnie jako element walidacji wewnętrznej modelu.

Wykres 8 na następnej stronie przedstawia w sposób graficzny zmienność wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 8. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości.



Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezeakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

## 10.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) omówiono w Rozdziale 9.3 (str. 89). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 250 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

### 10.5.2.1 Wyniki analizy

W poniższej tabeli porównano wyniki analizy probabilistycznej z wynikami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej.

Tabela 41. Wyniki analizy probabilistycznej (z uwzględnieniem RSS).

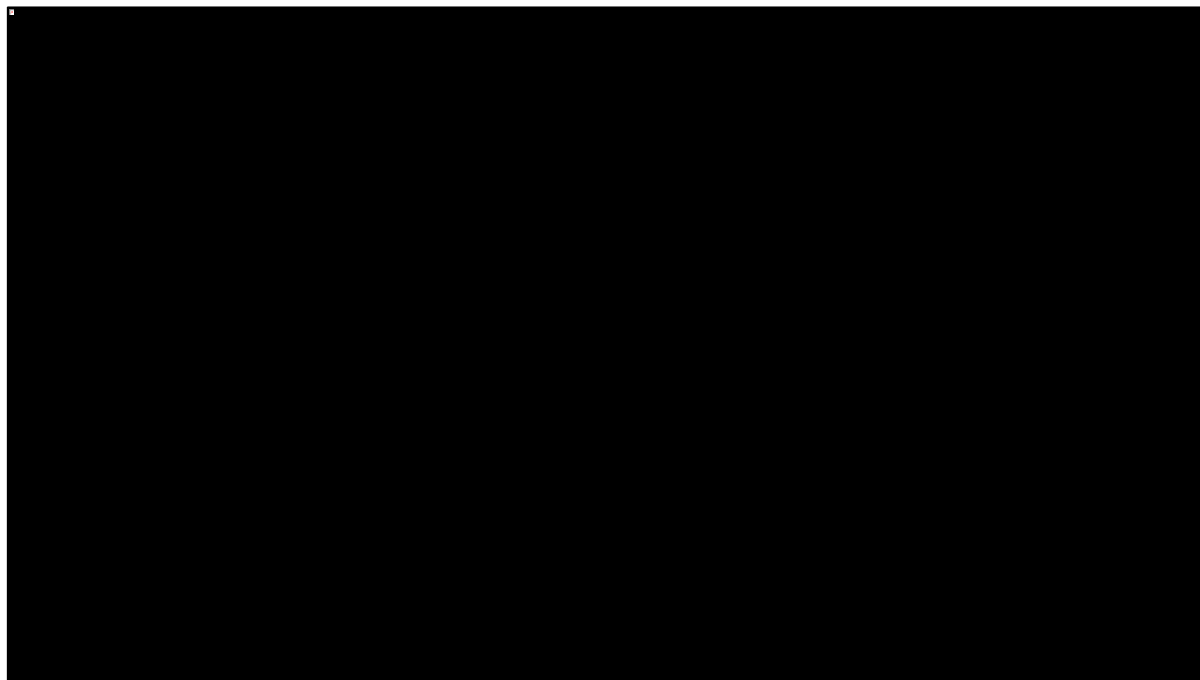
Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVAvs. SoC (analiza podstawowa)	ELX/TEZ/IVA+IVA vs. SoC (analiza probabilistyczna)	Różnica [%]
Średnie całkowite koszty	██████████	██████████	-0,50%
Średnie efekty zdrowotne	██████████	██████████	-0,17%
<b>ICUR</b>	██████████	██████████	<b>-0,33%</b>

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ i była niższa o około 0,33% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 0,50%, przy jednoczesnym spadku osiąganych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 0,17%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.



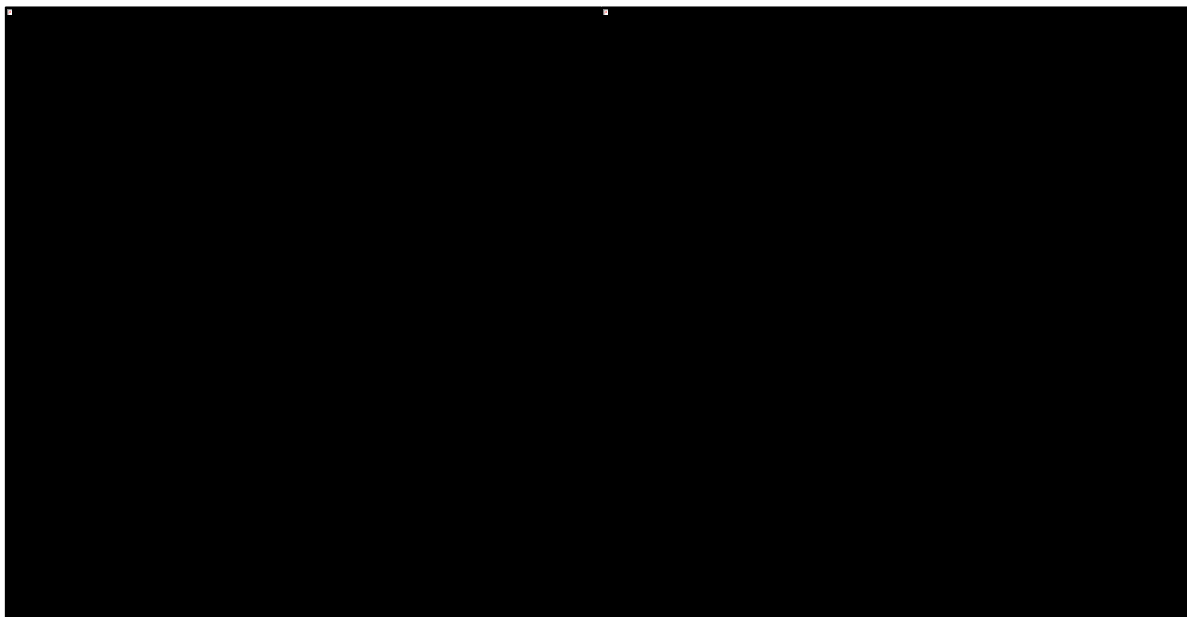
Wykres 9. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego ( [REDACTED] ), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY ( [REDACTED] ). Koszty cechowały się niską zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność [REDACTED] wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność [REDACTED] wartości średniej.

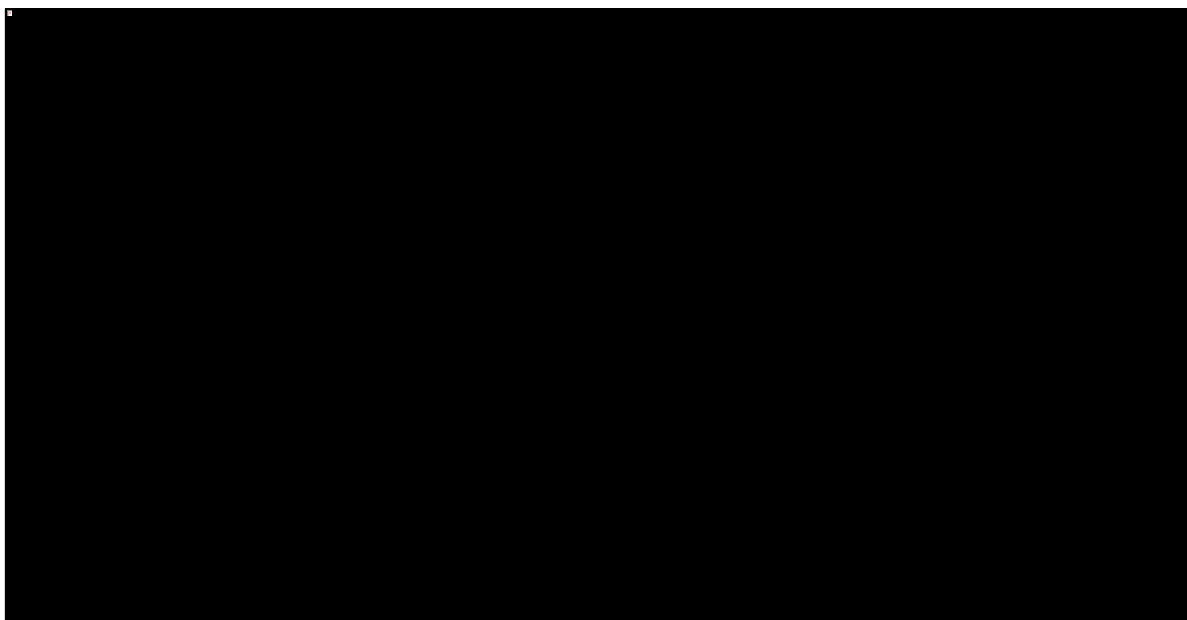
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów charakteryzuje się lewostronną skośnością i znaczącą konsolidacją wyników wokół wartości średniej, natomiast rozkład efektów zdrowotnych jest względnie zgodny z rozkładem normalnym.

Wykres 10. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.



Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności ELX/TEZ/IVA+IVA w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 11. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności.



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (156 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej-opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi ■■■. Granicę efektywności dla

obecnej praktyki klinicznej, po przekroczeniu której ELX/TEZ/IVA+IVA staje się technologią o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-opłacalności oszacowano na [REDACTED].

## 11 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na mukowiscydozę w całym horyzoncie życia chorego od momentu rozpoczęcia leczenia. W ramach modelowania wykorzystano zaawansowany obliczeniowo model mikrosymulacji, w ramach którego koniecznym było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono główne ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

### Brak danych długookresowych dotyczących wnioskowanej interwencji

Najistotniejszym ograniczeniem przedstawionej analizy jest brak dostępnych danych z obserwacji długookresowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dla przykładu, w ramach przygotowanego modelu nie uwzględniono, właśnie ze względu na brak wymaganych w tym celu danych z badań długookresowych, przerwania leczenia w okresie po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia. Jest to istotne ograniczenie modelu, gdyż ma ono wpływ na prawdopodobne nieznaczne zawyżenie całkowitych kosztów oraz efektów zdrowotnych osiągniętych przez ocenianą interwencję w modelu – przerwanie leczenia wiąże się w modelu z przerwaniem naliczania kosztów interwencji, a także przyspieszeniem tempa progresji (mierzonego wartościami ppFEV1) do tempa obserwowanego w ramieniu standardowego leczenia. Ze względu na brak wykazania kosztowej efektywności terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, a także faktu, że część efektu zdrowotnego (np. obserwowana w początkowym okresie nagła poprawa funkcji płuca) jest zachowywana pomimo przerwania leczenia, założenie o braku modelowania długoterminowych przerwania leczenia, jakkolwiek istotne, należy jednak uznać za konserwatywne (to znaczy działające na niekorzyść ocenianej interwencji), gdyż prowadzi ono do wyższej wartości głównego wyniku analizy ekonomicznej, tj. wartości wskaźnika ICUR.

Podobnie ograniczenie to dotyczy na przykład założonej w modelu długoterminowej poprawy w zakresie zmniejszenia tempa spadku wartości ppFEV1. Ze względu na brak długookresowych badań obserwacyjnych dotyczących ELX/TEZ/IVA+IVA, do określenia wpływu interwencji na ten punkt końcowy posłużono

się danymi dotyczącymi terapii skojarzonej TEZ/IVA. Ponownie, przyjęte w model założenie ma charakter konserwatywny, gdyż w ramach badania *VX17-445-103* wykazano przewagę wnioskowanej interwencji nad terapią TEZ/IVA, również w zakresie poprawy czynności płuc (*Heijerman 2019*).

Biorąc pod uwagę pełen zakres ograniczeń związanych z brakiem długookresowych badań obserwacyjnych, w ramach analizy przyjęto szereg konserwatywnych założeń pozwalających na ominięcie tego istotnego czynnika, kosztem prawdopodobnego zaniżenia efektywności ocenianej interwencji.

## 12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach leczenia chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego były randomizowane badania kliniczne III fazy *VX17-445-102* (*Middleton 2019*, w populacji F/MF) oraz *VX17-445-103* (*Heijerman 2019*, w populacji F/F) oraz przeprowadzone przez autorów modelu globalnego porównanie pośrednie w populacji F/F.

Jako komparator przyjęto standardowe leczenie systemowe (SoC, z ang. *Standard of Care*), które w warunkach polskich tożsame jest z leczeniem wyłącznie objawowym.

Do modelowania przebiegu życia pacjentów z CF wykorzystano model mikrosymulacji, w ramach którego symulowany był przebieg pojedynczego pacjenta o profilu wygenerowany na podstawie profili pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych (Rozdział 5.5, str. 32). Na podstawie przebiegu symulacji dla 2 000 odrębnych pacjentów w każdej z kohort (odrębnie w podgrupie F/F i F/MF) wygenerowano następnie średnie wyniki na poziomie kohortowym. Chociaż model mikrosymulacji jest bardziej intensywny obliczeniowo niż inne modele wykorzystywane standardowo w analizach HTA (np. model Markowa), jego struktura jest dobrze dostosowana do modelowania mukowiscydozy, ponieważ pozwala uchwycić heterogeniczność przebiegu choroby i śledzić specyficzne, zależne od czasu, cechy pacjenta i efekty leczenia, które wpływają na przeżycie całkowite oraz jakość życia.

W celu oszacowania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji, ze względu na brak bezpośrednich danych dotyczących czasu przeżycia pacjenta leczonego modulatorami CFTR (w szczególności wnio-

skowaną interwencją) koniecznym było oparcie analizy przeżycia o istotne klinicznie, powiązane z przeżyciem punkty pośrednie, takie jak ocena funkcji płuca (poprzez ppFEV1), częstość występowania epizodów zaostrzeń płucnych czy też wartość wskaźnika odżywienia z-score (*Liou 2001*). Trzeba natomiast podkreślić, że leczenie przyczynowe, do jakiego zalicza się wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco, może przynosić największe korzyści, gdy jest rozpoczynane jak najwcześniej, tj. przed zajściem nieodwracalnych zmian w najistotniejszych narządach, przede wszystkim – nieodwracalnych uszkodzeń tkanki płucnej (*Sands 2017a, Sands 2019*). Oznacza to, że w racjonalnym horyzoncie czasowym nie jest możliwa bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii mukowiscydozy na przeżycie/śmiertelność w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Możliwa jest natomiast ocena skuteczności nowych terapii poprzez badanie wpływu na inne wyniki kliniczne istotne wskazane w wytycznych AOTMiT, tj. punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia, a także zastępcze punkty końcowe o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie niemożliwymi do oceny (w rozpatrywanym przypadku wspomniane punkty końcowe związane z przeżyciem/śmiertelnością). Szczegółową walidację doboru istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 2021*).

Symulację życia pacjenta oparto zatem o dane z brytyjskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą (*CF Registry 2009*), dzięki którym oszacowano długość przeżycia przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą, co ważne nieleczonego modulatorami CFTR. Dopasowany do krzywej przeżycia (estymatora Kaplana-Meiera) model parametryczny Weibulla wykazał się dobrym dopasowaniem do danych oraz pozwolił na ich ekstrapolację na cały horyzont życia pacjenta. Przygotowana prognoza czasu przeżycia została pozytywnie oceniona przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez Wnioskodawcę na potrzeby modelu globalnego. Następnie, w celu oszacowania wpływu terapii na długość życia, posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa, w ramach którego wyróżniono dziewięć charakterystyk klinicznych pacjentów, które uznano za istotne predyktory czasu przeżycia (*Liou 2001*). W trakcie symulacji modelu śledzone są zmiany wartości wspomnianych charakterystyk klinicznych u poszczególnych pacjentów, dzięki czemu na bieżąco w każdym cyklu modelu aktualizowane jest ryzyko względne zgonu pacjenta w stosunku do wartości tego ryzyka dla danego pacjenta w poprzednim cyklu. Metodyka ta pozwala na przekroczenie istotnej przeszkody dla prognozowania przeżycia pacjenta w całym horyzoncie życia chorego, w postaci braku danych dotyczących długookresowego ryzyka zgonu pacjenta leczonego modulatorami genu CFTR (*APD Kaftrio 2021*).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Za główną perspektywę analizy przyjęto perspektywę płatnika publicznego (Rozdział 5, str. 29).

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, w tym koszty lekowe terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA oraz koszty związane ze standardowym leczeniem objawowym pacjentów z mukowiscydozą, na które składa się szereg świadczeń zdrowotnych, takich jak hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leczenie antybiotykowe czy specjalistyczne diety żywieniowe (Rozdział 7, str. 72). Oszacowanie kosztów standardowego leczenia pokrywa się z analizami ekonomicznymi ocenianymi przez AOTMiT, dotyczącymi innych modulatorów CFTR (np. iwakaftor, *AE Kalydeco 2014*). Zapewnia to porównywalność wyników analizy z wcześniej przedstawionymi wynikami.

Deterministyczna analiza wrażliwości (Rozdział 10.5.1, str. 100) nie wykazała istotnych ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Największe odchylenie od wyników wariantu podstawowego zaobserwowano w ramach scenariusza, w którym nie uwzględniono w analizie efektów dyskontowania osiągniętych korzyści zdrowotnych (w postaci QALY). W wariantcie tym zaobserwowano wartość wskaźnika ICUR równą [REDACTED], co oznacza spadek o [REDACTED] względem analizy podstawowej. W pozostałych wariantach analizy nie zaobserwowano znaczących odchyżeń od wyników analizy w wariantcie podstawowym, co wskazuje na wewnętrzną spójność przeprowadzonych obliczeń – relatywnie mała zmiana wartości poszczególnych parametrów, wynikająca np. z błędu oszacowania, prowadzi do oczekiwanego nieznacznego wpływu na wyniki modelu.

Stabilność wyników modelu potwierdzają również wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Średnia wartość wskaźnika ICUR była niższa o 0,33% w stosunku do wartości z analizy podstawowej. Zarówno średnie koszty, jak i średnie efekty zdrowotne (w postaci QALY) nie odbiegały w sposób istotnych od wartości wyznaczonych w wariantcie podstawowym. W zakresie zmienności zaobserwowano natomiast znaczne odchylenia od wartości średniej inkrementalnych efektów zdrowotnych w postaci QALY ([REDACTED]). Wyznaczony 95% przedział ufności implikuje ich zmienność [REDACTED] wartości średniej. Szczegółowo wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w Rozdziale 10.5.2 (str. 104).

W ramach przeprowadzonego na potrzeby walidacji konwergencji modelu przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono opracowań dotyczących oceny leku Kaftrio we wnioskowanym wskazaniu, co niestety uniemożliwiło porównanie wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych.

### 13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą od stosowanego obecnie w rozważanym wskazaniu standardowego postępowania w postaci leczenia wyłącznie objawowego. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, wyniósł [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka oraz [REDACTED] w wariantcie bez uwzględnienia RSS. W obu przypadkach wartość ICUR przekroczyła ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce wynoszący 155 514 zł/QALY. Należy jednak podkreślić, że mukowiscydoza jest chorobą rzadką (*Orphanet 2021*), a więc standardowe metody pomiaru efektywności kosztowej interwencji stosowane w analizach HTA, mogą nie oddawać odpowiednio bilansu kosztów i korzyści z refundacji innowacyjnych terapii w jej leczeniu, ze względu na brak uwzględnienia w miarach typu ICUR ograniczeń wynikających z niskiej liczebności populacji docelowej. [REDACTED]

Terapia ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z dodatkowym inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim. Przeprowadzone modelowa-

nie przebiegu życia chorego wskazuje, że obecnie stosowane leczenie wyłącznie objawowe jest postępowaniem, które prowadzi do osiągnięcia skrajnie niskich efektów zdrowotnych. Średni wiek w momencie zgonu w ramieniu komparatora oszacowano na 38 lat co i tak jest prawdopodobnie znacznym zawyżeniem efektywności klinicznej leczenia objawowego, gdyż pomimo obserwowanego w ostatnich latach w Polsce wydłużenia życia osób chorych na mukowiscydozę, obecnie mediana wieku w chwili zgonu na mukowiscydozę wynosi blisko 24 lata, podczas gdy w Kanadzie – blisko 39 lat. Podobnie w dalszym ciągu znaczna jest różnica między odsetkiem osób dożywających wieku dorosłego w Polsce, a tą samą wielkością w krajach wysokorozwiniętych (*Sands 2019*). Dla porównania średni wiek w momencie zgonu w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł 58 lat, co oznacza prawie 20-letnie przedłużenie czasu przeżycia całkowitego u przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą. Podobnie ogromny efekt zdrowotny zaobserwowano również w odniesieniu do innych punktów końcowych śledzonych w ramach modelu: średnia zmiana w ocenie funkcji płuc w trakcie życia pacjenta uległa poprawie o ponad 50%, w ramieniu komparatora zaobserwowano spadek wartości ppFEV1 o 21,7 p.p., podczas gdy w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on 10,5 p.p.

Wnioskowana terapia skojarzona odznacza się również pozytywnym wpływem na jakość życia pacjentów. Zarówno w ramach badania *VX17-445-102*, jak i *VX17-445-103* zastosowanie wnioskowanej interwencji przyniosło znaczące korzyści w wielu innych niż oddechowych domenach kwestionariusza oceny jakości życia CFQ-R, w tym w funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, postrzeganiu zdrowia, witalności i obciążeniu leczeniem. Poprawa jakości życia wynika również z faktu opóźnienie progresji choroby – pacjenci w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA spędzili średnio 8,5 lat więcej w stanie chorobowym o lekkim natężeniu objawów (ppFEV1 > 70) w stosunku do pacjentów leczonych wyłącznie objawowo.

Oszacowane wydatki inkrementalne w stosunku do leczenia wyłącznie objawowego wyniosły [REDACTED]. Dodatkowe koszty związane z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA wynikają wyłącznie z kosztów ponoszonych bezpośrednio na leczenie pacjenta (koszty refundacji, monitorowania leczenia w programie lekowym i leczenia zdarzeń niepożądanych). W pozostałych kategoriach kosztowych (tj. standardowego leczenia objawowego, leczenia zaostrzeń płucnych, przeszczepu płuca) zaobserwowano obniżenie wydatków płatnika publicznego, co jest związane z efektywnością kliniczną ELX/TEZ/IVA+IVA, która przekłada się również na zmniejszenie liczby hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, zapotrzebowania na przeszczep płuca i ogólnej liczby zużywanych przez pacjenta świadczeń opieki zdrowotnej.



W ramach analizy nie określono wydatków pacjenta oraz kosztów pośrednich, co jest spójne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Należy jednak wskazać, że koszty ponoszone przez pacjenta są istotnym składnikiem obciążenia chorobą, która prowadzi również do znaczących strat dla społeczeństwa w zakresie kosztów pośrednich - intensywny reżim terapeutyczny, któremu podlegają chorzy (obejmujący m.in. nebulizacje i inhalacje oraz stosowanie technik oczyszczających drogi oddechowe), zajmuje w przybliżeniu 2–3 godziny dziennie, a opiekunowie przeciętnie 75 godzin tygodniowo poświęcają nieformalnej opiece nad pacjentem (*Angelis 2015, Sawicki 2012, Sawicki 2019*).

Jak wskazano w ramach analizy problemu decyzyjnego, w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Z uwagi na dużą intensywność terapii objawowych, stosowanych standardowo w docelowej grupie chorych, nowa terapia powinna charakteryzować się też szczególnie dobrą tolerancją i łatwością stosowania (*APD Kaftrio 2021*). Pozytywna decyzja dotycząca refundacji terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 14 Załączniki

### 14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 42. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników [REDAKTOWANE] przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

## 14.2 Proponowany program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono zapisy proponowanego programu lekowego, w ramach którego odbywałoby się leczenie skojarzone ELX/TEZ/IVA+IVA.

Tabela 43. Proponowany program lekowy „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem.

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

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat,  
którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR*  
lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu  
*CFTR*

### 14.3 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2020*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2019 roku.

Tabela 44. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2020*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)
0	0,39%	0,37%
1	0,03%	0,02%
2	0,02%	0,01%
3	0,01%	0,01%
4	0,01%	0,01%
5	0,01%	0,01%
6	0,01%	0,01%
7	0,01%	0,01%
8	0,01%	0,01%
9	0,01%	0,01%
10	0,01%	0,01%
11	0,01%	0,01%
12	0,01%	0,01%
13	0,01%	0,01%
14	0,02%	0,01%
15	0,03%	0,02%
16	0,04%	0,02%
17	0,05%	0,02%
18	0,06%	0,02%
19	0,07%	0,02%
20	0,08%	0,02%
21	0,08%	0,02%
22	0,09%	0,02%
23	0,09%	0,02%
24	0,10%	0,02%
25	0,10%	0,03%
26	0,10%	0,03%
27	0,11%	0,03%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)
28	0,12%	0,03%
29	0,12%	0,03%
30	0,13%	0,03%
31	0,14%	0,04%
32	0,15%	0,04%
33	0,16%	0,04%
34	0,17%	0,05%
35	0,18%	0,05%
36	0,19%	0,06%
37	0,20%	0,06%
38	0,21%	0,07%
39	0,23%	0,07%
40	0,25%	0,08%
41	0,27%	0,09%
42	0,29%	0,10%
43	0,32%	0,11%
44	0,35%	0,13%
45	0,39%	0,14%
46	0,43%	0,16%
47	0,48%	0,18%
48	0,53%	0,20%
49	0,58%	0,22%
50	0,64%	0,24%
51	0,70%	0,26%
52	0,77%	0,29%
53	0,84%	0,32%
54	0,92%	0,35%
55	1,01%	0,39%
56	1,12%	0,43%
57	1,23%	0,49%
58	1,35%	0,54%
59	1,48%	0,61%
60	1,61%	0,67%
61	1,75%	0,74%

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*



Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)
62	1,91%	0,81%
63	2,08%	0,88%
64	2,26%	0,96%
65	2,44%	1,04%
66	2,63%	1,14%
67	2,80%	1,24%
68	2,98%	1,35%
69	3,16%	1,47%
70	3,34%	1,60%
71	3,55%	1,75%
72	3,78%	1,92%
73	4,03%	2,11%
74	4,31%	2,31%
75	4,63%	2,54%
76	4,98%	2,78%
77	5,37%	3,04%
78	5,81%	3,34%
79	6,33%	3,71%
80	6,95%	4,19%
81	7,67%	4,79%
82	8,54%	5,56%
83	9,51%	6,46%
84	10,52%	7,44%
85	11,53%	8,45%
86	12,52%	9,47%
87	13,50%	10,50%
88	14,52%	11,56%
89	15,62%	12,71%
90	16,84%	13,96%
91	18,22%	15,39%
92	19,68%	16,91%
93	21,23%	18,53%
94	22,86%	20,25%
95	24,58%	22,07%

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakافتor/tezekaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)
96	26,38%	23,98%
97	28,27%	25,99%
98	30,23%	28,09%
99	32,27%	30,28%
100	34,38%	32,55%

#### 14.4 Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości. Podane ceny uwzględniają zarówno marżę hurtową, jak i podatek VAT.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości.

Scenariusz	Progowa cena zbytu brutto	
	Kaftrio, 56 tab. a 75/50/100 mg	Kalydeco, 28 tab. a 150 mg
Bazowy	████████	████████
1	████████	████████
2	████████	████████
3	████████	████████
4	████████	████████
5	████████	████████
6	████████	████████
7	████████	████████
8	████████	████████
9	████████	████████
10	████████	████████
11	████████	████████
12	████████	████████

## Spis Tabel

.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	25
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Pubmed.....	26
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Embase.....	26
Tabela 7. Średnie charakterystyki wyjściowe obu kohort modelu. ....	33
Tabela 8. Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla. ....	39
Tabela 9. Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).....	41
Tabela 10. Średnia zmiana względem wartości początkowej ciągłych punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim w populacji F/F (dane od Wnioskodawcy). ....	44
Tabela 11. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych ocenione w porównaniu pośrednim w populacji F/F (dane od Wnioskodawcy). ....	44
Tabela 12. Wartości natychmiastowego wzrostu ppFEV1 związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia. ....	45
Tabela 13. Roczny spadek wartości ppFEV1 ( <i>Sawicki 2017</i> ). ....	46
Tabela 14. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych. ....	48
Tabela 15. Poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA.....	50
Tabela 16. Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą ( <i>Volkova 2020</i> ). ....	51
Tabela 17. Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych. ....	52
Tabela 18. Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia ( <i>compliance</i> ). ....	54
Tabela 19. Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów <i>Poltransplant 2016-2020</i> .....	55
Tabela 20. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	56
Tabela 21. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.....	58
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CF (Medline przez PubMed).....	58
Tabela 23. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia <i>Mohindru 2020</i> . ....	61
Tabela 24. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym <i>Mohindru 2020</i> . ....	62

Tabela 25. Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu ( <i>Acaster 2015</i> ). .....	69
Tabela 26. Średnie użyteczności u pacjentów po przeprowadzeniu przeszczepu płuca ( <i>Whiting 2014</i> ). .....	71
Tabela 27. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio i Kalydeco. ....	73
Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i monitorowanie w ramach programu lekowego. ....	74
Tabela 29. Koszt ryczałtu diagnostycznego w ramach wnioskowanego programu lekowego. ....	74
Tabela 30. Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby ( <i>Jackson 2017</i> ). .....	77
Tabela 31. Przyjęty w analizie roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce. ....	77
Tabela 32. Podział kosztów opieki zdrowotnej w CF na kategorie według stanu zdrowotnego ( <i>Lambrelli 2014</i> ). ....	78
Tabela 33. Podział kosztów standardowej opieki zdrowotnej w Polsce. ....	79
Tabela 34. Koszty standardowej opieki zdrowotnej w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA. ....	80
Tabela 35. Koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie. ....	81
Tabela 36. Porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa w ramach badań <i>VX17-445-103</i> i <i>VX18-445-109</i> . ..	84
Tabela 37. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	85
Tabela 38. Parametry i założenia uwzględnione w analizie wrażliwości .....	88
Tabela 39. Udziały poszczególnych genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. ....	91
Tabela 40. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu. ....	92
Tabela 41. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu. ....	93
Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej. ....	94
.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
.....	<b>.... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
.....	<b>..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ....	101
Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej (z uwzględnieniem RSS). .....	104
Tabela 48. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	114
Tabela 49. Proponowany program lekowy „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem. ....	115
Tabela 50. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia ( <i>GUS 2020</i> ). .....	119
Tabela 51. Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości. ....	122

## Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej.....	20
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA.....	27
Wykres 3. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji.....	34
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z CF ( <i>CF Registry 2009</i> ).....	37
Wykres 5. Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008 ( <i>CF Registry 2009</i> ).....	39
Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla). ....	40
Wykres 7. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	59
<b>..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Wykres 9. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości. ....	103
Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. ....	105
Wykres 11. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. ....	106
Wykres 12. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności. ....	106

## Piśmiennictwo

- Acaster 2015** Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33.
- Adler 2008** Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1789-94.
- AE Kalydeco 2014** Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Kraków, listopad 2014 r.
- AE Kalydeco 2019** Mahta. Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Analiza ekonomiczna. Warszawa 31.01.2019 r.
- AE Orkambi 2019** Mahta. Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Analiza ekonomiczna. Warszawa 06.08.2019 r.
- AKL Kaftrio 2021** Kaczor MP, [redacted]. Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR. Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- Angelis 2015** Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*. 2015 Sep 28;15:428.
- Anyanwu 2001** Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax* 2001;56:218-222.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- APD Kaftrio 2021** Kaczor MP, [redacted]. Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- BIA Kaftrio 2021** Kaczor MP, [redacted]. Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu CFTR. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- Bradley 2013** Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):571-7.
- Busschbach 1994** Busschbach JJ, Horikx PE, van den Bosch JM, Brutel de la Rivière A, de Charro FT. Measuring the quality of life before and after bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994 Mar;105(3):911-7.

- Castellani 2017** Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Jan;74(1):129-140.
- CF Registry 2009** Trust UCF. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2008. Dostęp online : <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en> , data dostępu : 20.01.2021.
- Chevreul 2015** Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G; BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros.* 2015 May;14(3):384-91.
- Chevreul 2016** 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 JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18.
- ChPL Kaftrio** Charakterystyka produktu leczniczego Kaftrio 75 mg/50 mg/ 100 mg tabletki powlekane.
- ChPL Kalydeco** Charakterystyka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg tabletki powlekane.
- Czyzewski 1994** Czyzewski DI, Mariotto MJ, Bartholomew LK, LeCompte SH, Sockrider MM. Measurement of quality of well being in a child and adolescent cystic fibrosis population. *Med Care.* 1994 Sep;32(9):965-72.
- DeWitt 2012** Dewitt EM, Grussemeyer CA, Friedman JY, Dinan MA, Lin L, Schulman KA, Reed SD. Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. *Value Health.* 2012 Mar-Apr;15(2):277-83.
- DGL/29/2021** ZARZĄDZENIE Nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2021 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DSOZ/25/2020** ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- Feng 2018** Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood).* 2018 May;37(5):773-779. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1554.
- Fitzgerald 2005** Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005 Oct;116(4):e549-54.
- Flume 2019** Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Rischer R. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged >12 years with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. *North American Cystic Fibrosis Conference; 2019 October 31-November 2; Nashville, TN.*
- Gold 2019** Gold LS, Patrick DL, Hansen RN, Beckett V, Goss CH, Kessler L. Correspondence between symptoms and preference-based health status measures in the STOP study. *J Cyst Fibros.* 2019 Mar;18(2):251-264.
- Goss 2007** Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007 Apr;62(4):360-7.

- Gu 2015** Gu Y, García-Pérez S, Massie J, van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur J Health Econ.* 2015 Sep;16(7):709-17.
- GUS 2020** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2019. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 20.01.2021.
- GUS 2021** Bank danych lokalnych. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>, data dostępu: 04.02.2021.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco), data dostępu: 26.01.2021 r.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco), data dostępu: 04.02.2021.
- Hassan 2016** Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Suthoff ED, Sawicki GS. Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, McCoy K, Donaldson S, Walker S, Chmiel J, Rubenstein R, Froh DK, Neuringer I, Jain M, Moffett K, Taylor-Cousar JL, Barnett B, Mueller G, Flume P, Livingston F, Mehdi N, Teneback C, Welter J, Jain R, Kissner D, Patel K, Calimano FJ, Johannes J, Daines C, Keens T, Scher H, Chittivelu S, Reddivalam S, Klingsberg RC, Johnson LG, Verhulst S, Macedo P, Downey D, Connett G, Nash E, Withers N, Lee T, Bakker M, Heijerman H, Vermeulen F, Knoop C, De Wachter E, van der Meer R, Merkus P, Majoor C. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212):1940-1948
- Ishak 2013** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics.* 2013 Aug;31(8):663-75.
- ISHLT 2017** The International Society for Heart and Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics. 2017. Dostęp online: [https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2017/lung\\_adult.pptx](https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2017/lung_adult.pptx), data dostępu: 26.01.2021.
- Iskrov 2015** Iskrov GG, Stefanov RS, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv).* 2015 Jan-Mar;57(1):56-64.
- Jackson 2017** Jackson AD, Jackson AL, Fletcher G, Doyle G, Harrington M, Zhou S, Cullinane F, Gallagher C, McKone E. Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012. *Pharmacoeconomics.* 2017 Oct;35(10):1087-1101.
- Knox 2019** Knox C, Volkova N, Han Z, Wu R, Wang LT, Elbert A, et al., editors. Real-World Outcomes Among Patients With CF Treated With Lumacaftor/Ivacaftor in 2017: an Interim Analysis of Data From the US CF Foundation Patient Registry. *European Cystic Fibrosis Conference (ECFS); 2019 June 5-8; Liverpool, UK.*



- Lambrelli 2014** Lambrelli D, Rubin J, Cox A, Ramagopalan S, MacLachlan S. Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom. 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making; 2014; Antwerp, Belgium.
- Latimer 2011** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Feb 15;153(4):345-52.
- Liou 2020** Liou, T.G., Kartsonaki, C., Keogh, R.H. et al. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep* 10, 6602 (2020).
- McCague 2019** McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, Davis-Marcisak EF, Evans TA, Han ST, Lu Z, Joynt AT, Sharma N, Castellani C, Collaco JM, Corey M, Lewis MH, Penland CM, Rommens JM, Stephenson AL, Sosnay PR, Cutting GR. Correlating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function with Clinical Features to Inform Precision Treatment of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 May 1;199(9):1116-1126.
- MCDA 2020** Wielokryterialna analiza decyzyjna (MDCA, Multi-Criteria Decision Analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020.
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Mohindru 2020** Mohindru B, Turner D, Sach T, Bilton D, Carr S, Archangelidi O, Bhadhuri A, Whitty JA. Health State Utility Data in Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open.* 2020 Mar;4(1):13-25.
- MZ 08/01/2021** 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 (Dz.U. 2021 poz. 74).
- MZ 21/12/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Data collection agreement. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement#3-areas-of-clinical-uncertainty-with-respect-to-lumacaftorivacaftor-tezacaftorivacaftor-and-ivacaftorte-zacaftorelexacaftor> , data dostępu: 02.02.2021.
- Orenstein 1990** Orenstein DM, Pattishall EN, Nixon PA, Ross EA, Kaplan RM. Quality of well-being before and after antibiotic treatment of pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1990 Nov;98(5):1081-4.
- Orphanet 2021** Cystic fibrosis. Orphanet. Dostęp online : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=49](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49) , data dostępu : 04.02.2021.
- Polityka lekowa państwa 2018 – 2022** Ministerstwo Zdrowia. Polityka lekowa państwa 2018-2022. Dostęp online : <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022> , data dostępu : 03.02.2021 rok.
- Poltransplant 2016** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (24) 2016. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.

- Poltransplant 2017** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (25) 2017. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2018** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (26) 2018. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2019** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 2 (28) 2019. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2020** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (29) 2020. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Ramsey 2011** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1663-72.
- Rees 2005** Rees, J., Clarke, M.G., Waldron, D. et al. The measurement of response shift in patients with advanced prostate cancer and their partners. *Health Qual Life Outcomes* 3, 21 (2005).
- Retzler 2019** Retzler J, Davies H, Jenks M, Kiff C, Taylor M. The impact of increased post-progression survival on the cost-effectiveness of interventions in oncology. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019 May 3;11:309-324.
- Sands 2017a** Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 92 (2017) 431-445.
- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: [https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport\\_druk.pdf](https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf) , data dostępu: 04.02.2021.
- Sawicki 2012** Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):523-33.
- Sawicki 2017** Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF ea, editors. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. . American Thoracic Society International Conference 2017 May 19-24, 2017; Washington, DC.
- Sawicki 2019** Sawicki GS, Van Brunt K, Booth J, Bailey E, Millar SJ, Konstan MW, et al., editors. Burden of Illness in People ≥12 Years of Age With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation. 33rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 2019 October 31-November 2; Nashville, TN.
- Selvadurai 2002** Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Mar;33(3):194-200.
- Singer 2017** Singer JP, Katz PP, Soong A, Shrestha P, Huang D, Ho J, Mindo M, Greenland JR, Hays SR, Golden J, Kukreja J, Kleinhenz ME, Shah RJ, Blanc PD. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. *Am J Transplant.* 2017 May;17(5):1334-1345.
- Solem 2014** Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A535.

- Solem 2016** Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Apr 21;14:63.
- Stelmach 2004** Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Koszty leczenia farmakologicznego i ich uwarunkowania w opiece ambulatoryjnej nad chorymi na mukowiscydoze. *Pneumonol Alergol Pol*. 2004;72(9-10):415-9.
- Suri 2001** Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, Thompson S, Bush A, Wallis C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1316-21.
- Suthoff 2016** Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ*. 2016 Sep;19(9):845-51.
- Taylor-Cousar 2017** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023
- Taylor-Cousar 2019** Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, Xuan F, Rowe SM. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019 Jun 17;5(2):00082-2019.
- Tierney 2007** Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007 Jun 7;8:16.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Volkova 2020** Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68-79.
- Wahl 2005** Wahl AK, Rustøen T, Hanestad BR, Gjengedal E, Moum T. Living with cystic fibrosis: impact on global quality of life. *Heart Lung*. 2005 Sep-Oct;34(5):324-31.
- Whiting 2014** Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen J. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014 Mar;18(18):1-106.
- Yi 2003** Yi MS, Britto MT, Wilmott RW, Kotagal UR, Eckman MH, Nielson DW, Kociela VL, Tsevat J. Health values of adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Feb;142(2):133-40.