

Analiza wpływu na budżet płatnika

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*

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

Autorzy

[REDACTED]
[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 11 lutego 2021 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/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*

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	5
Streszczenie	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy	11
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	13
2.2 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
2.3 Perspektywa analizy	18
2.4 Horyzont czasowy	18
3 Populacja docelowa	19
3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	19
3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej	26
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	28
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29
3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	29
3.5.1 Scenariusz istniejący	29
3.5.2 Scenariusz nowy	30
4 Analiza kosztów	35
5 Podsumowanie danych wejściowych modelu	36
5.1 Analiza podstawowa	36
5.2 Analiza wrażliwości	37
6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	37
7 Wyniki analizy wpływu na budżet	38
7.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	38

7.1.1	Wariant podstawowy	38
7.1.2	Wariant minimalny	41
7.1.3	Wariant maksymalny	44
7.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	47
7.2.1	Wariant podstawowy	47
7.2.2	Wariant minimalny	49
7.2.3	Wariant maksymalny	52
7.3	Analiza wrażliwości	54
8	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	58
9	Aspekty etyczne i społeczne	58
10	Dyskusja i ograniczenia	60
11	Wnioski końcowe	63
12	Załączniki	64
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	64
12.1	Prognoza udziałów rynkowych	64
12.2	Zestawienie oszacowań kosztów	67
	Spis Tabel	68
	Spis Wykresów	69
	Piśmiennictwo	70

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
CF	Mukowiscydoza (ang. <i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	Gen mukowiscydozowego przeźłonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ELX	Eleksakaftor
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
IVA	Iwakaftor
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEx	Epizod zaostrzeń płucnych
r.ż.	Rok życia
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SoC	Standardowa opieka medyczna, leczenie standardowe (ang. <i>Standard of Care</i>)
TEZ	Tezakaftor

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*

Streszczenie

Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor, skrótkowo oznaczany ELX/TEZ/IVA) oraz Kalydeco (iwakaftor, IVA) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydowego 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*).

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 (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg oraz Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”

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

Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym** obrazującym stan aktualny, w którym produkt leczniczy Kaftrio nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 21/12/2020), natomiast lek Kalydeco refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy ICD-10 E84)” (załącznik B.112 do MZ 21/12/2020) od listopada 2020. Kryteria jego dostępności w ramach programu lekowego są jednak rozłączne z wnioskowanym wskazaniem. Refundacja dotyczy innych wielkości opakowań leku niż dedykowane do terapii skojarzonej z Kaftrio.
- **scenariuszu nowym** odpowiadającym sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w ramach nowoutworzonego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”. W scenariuszu tym nowo refundowana terapia skojarzona stopniowo przejmuje udziały rynkowe od obecnego standardu leczenia.

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

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*

Horyzont czasowy objął dwa pierwsze lata kalendarzowe od prognozowanej daty objęcia refundacją produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco (przyjętej w analizie na 1 stycznia 2022 r.), tj. przedział czasowy obejmujący lata kalendarzowe 2022-2023. Horyzont obejmuje tym samym czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leków Kaftrio i Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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.

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 2021*).

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]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne założenia dotyczące tempa penetracji rynkowej przez wnioskowaną terapię.

W związku licznymi ograniczeniami danych literaturowych oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o dane z europejskiego rejestru pacjentów dostarczone przez Wnioskodawcę. Należy podkreślić, że Wnioskodawca przedstawił surowe dane dotyczące polskiej populacji chorych na mukowiscydozę, na podstawie których możliwe było precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najważniejszych parametrów takich jak rozkład wieku chorych oraz rozpowszechnienie wskazanego we wniosku refundacyjnym genotypu.

Udziały rynkowe w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej względem udziałów leku Spinraza (nusinersen) refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach programu lekowego B.102. Lek Spinraza podobnie jak wnioskowana terapia jest stosowany w leczeniu choroby rzadkiej oraz refundowany w ramach programu lekowego. W pierwszej kolejności oszacowano aktualną liczbę pacjentów leczonych lekiem Spinraza w pierwszym roku refundacji na podstawie danych NFZ. Następnie

wykonano ekstrapolację na kolejny rok (wykorzystując dopasowaną sigmoidalną funkcję unipolarną). Uzyskane w ten sposób wyniki porównano z przewidywaną wielkością populacji docelowej przedstawioną we wniosku refundacyjnym dla leku Spinraza. Założono, że udziały wnioskowanej terapii będą analogiczne jak oszacowane rzeczywiste udziały leku Spinraza. W scenariuszu nowym przyjęto, że zgodnie z przeprowadzoną analizą porównawczą, udziały terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosą 61% w pierwszym roku refundacji oraz 96% w drugim roku.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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 (MZ 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w modelu obliczeniowym przygotowanym w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2020, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

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

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana liczba chorych na mukowiscydozę o genotypie F/F oraz F/MF w wieku co najmniej 12 lat kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco wynosi [] osób rocznie (F/F – [] osób i F/MF – [] osób).

Zgodnie z założeniem stopniowego osiągnięcia docelowych udziałów rynkowych, łączna liczba pacjentów włączonych do programu lekowego z udziałem produktów Kaftrio i Kalydeco w kolejnych latach wynosi [] pacjentów w pierwszym oraz [] w drugim roku refundacji.

Wpływ na budżet płatnika

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego wzrosną się o [] w 2022 roku i [] w 2023 roku w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno [] i [] w latach 2022-2023.

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wynoszą kolejno [] w 2022 roku i [] w 2023 roku, a w wariantcie

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*

maksymalnym - odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] w dwóch pierwszych latach refundacji produktów Kaftrio i Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 lat z mutacjami F/F oraz F/MF spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED] w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu lekowego.

Podkreślić jednak należy, że dla wnioskowanej populacji pacjentów brak jest aktywnych form terapii ukierunkowanych na przyczynę mukowiscydozy. Dostępne terapie ukierunkowane są wyłącznie na opanowanie określonych objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe). Wzrost wydatków płatnika jest zatem naturalną konsekwencją wprowadzenia pierwszej opcji aktywnego leczenia pacjentów w rozważanej populacji docelowej.

Jakkolwiek terapie objawowe pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie wielu istotnych obszarów patologii charakterystycznych dla mukowiscydozy, żadna z nich nie może spowodować poprawy w zakresie nieprawidłowego działania białka CFTR, stanowiącego mechanizm przyczynowy choroby. Wnioskowana terapia tj. leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów CFTR. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów CFTR działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek

CFTR i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy (*Clancy 2018, Taylor-Cousar 2019*). Należy podkreślić, że w przypadku refundacji, terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco będzie jedyną dostępną opcją przyczynowego leczenia mukowiscydozy, w związku z czym stanowi ona odpowiedź na niezaspokojoną dotychczas potrzebę medyczną we wnioskowanej populacji docelowej.

Refundacja terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco będzie miała również pozytywny wpływ na system ochrony zdrowia poprzez redukcję liczby hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, a także liczby przeprowadzanych operacji przeszczepienia płuc wśród pacjentów z mukowiscydozą.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/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 PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor, skrótowo oznaczany ELX/TEZ/IVA) oraz Kalydeco (iwakaftor, IVA) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przelobnowego 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 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 dokumencie analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 2021*).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania leków Kaftrio i Kalydeco ze środków publicznych.

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*

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- określenie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej interwencji,
- określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem liczby chorych leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym terapia skojarzona lekami Kaftrio oraz Kalydeco nie jest refundowana) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco w ramach programu lekowego),
- ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów płatnika publicznego dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Kaftrio, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego i kosztem realizacji scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- 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 (*MZ 08/01/2021*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

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*

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2016. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (liczebność populacji, udziały, wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie ocenianej technologii (tempo penetracji rynkowej wnioskowanej terapii skojarzonej).

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), w którym produkt leczniczy Kaftrio nie jest finansowany ze środków publicznych (*MZ 21/12/2020*), natomiast lek Kalydeco refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy ICD-10 E84)” (załącznik B.112 do *MZ 21/12/2020*) od listopada 2020. Kryteria jego dostępności w ramach programu lekowego są jednak rozłączne z wnioskowanym wskazaniem. Dodatkowo, refundowane w ramach PL B.112 opakowania leku Kalydeco są innej wielkości niż opakowanie zawierające 28 tabletek po 150 mg dedykowane do stosowania w terapii skojarzonej z Kaftrio.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w ramach nowoutworzonego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem”.

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

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 text block]

[Redacted text block]

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/iwakakftor
+ iwakakftor)

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 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]

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 is mostly obscured by black redaction bars. It consists of approximately 15 rows and 4 columns. The first row is a single wide bar. The second row is a single wide bar. The third row is a single wide bar. The fourth row is a single wide bar. The fifth row is a single wide bar. The sixth row is a single wide bar. The seventh row is a single wide bar. The eighth row is a single wide bar. The ninth row is a single wide bar. The tenth row is a single wide bar. The eleventh row is a single wide bar. The twelfth row is a single wide bar. The thirteenth row is a single wide bar. The fourteenth row is a single wide bar. The fifteenth row is a single wide bar. The sixteenth row is a single wide bar. The seventeenth row is a single wide bar. The eighteenth row is a single wide bar. The nineteenth row is a single wide bar. The twentieth row is a single wide bar. The twenty-first row is a single wide bar. The twenty-second row is a single wide bar. The twenty-third row is a single wide bar. The twenty-fourth row is a single wide bar. The twenty-fifth row is a single wide bar. The twenty-sixth row is a single wide bar. The twenty-seventh row is a single wide bar. The twenty-eighth row is a single wide bar. The twenty-ninth row is a single wide bar. The thirtieth row is a single wide bar. The thirty-first row is a single wide bar. The thirty-second row is a single wide bar. The thirty-third row is a single wide bar. The thirty-fourth row is a single wide bar. The thirty-fifth row is a single wide bar. The thirty-sixth row is a single wide bar. The thirty-seventh row is a single wide bar. The thirty-eighth row is a single wide bar. The thirty-ninth row is a single wide bar. The fortieth row is a single wide bar. The forty-first row is a single wide bar. The forty-second row is a single wide bar. The forty-third row is a single wide bar. The forty-fourth row is a single wide bar. The forty-fifth row is a single wide bar. The forty-sixth row is a single wide bar. The forty-seventh row is a single wide bar. The forty-eighth row is a single wide bar. The forty-ninth row is a single wide bar. The fiftieth row is a single wide bar. The fifty-first row is a single wide bar. The fifty-second row is a single wide bar. The fifty-third row is a single wide bar. The fifty-fourth row is a single wide bar. The fifty-fifth row is a single wide bar. The fifty-sixth row is a single wide bar. The fifty-seventh row is a single wide bar. The fifty-eighth row is a single wide bar. The fifty-ninth row is a single wide bar. The sixtieth row is a single wide bar. The sixty-first row is a single wide bar. The sixty-second row is a single wide bar. The sixty-third row is a single wide bar. The sixty-fourth row is a single wide bar. The sixty-fifth row is a single wide bar. The sixty-sixth row is a single wide bar. The sixty-seventh row is a single wide bar. The sixty-eighth row is a single wide bar. The sixty-ninth row is a single wide bar. The seventieth row is a single wide bar. The seventy-first row is a single wide bar. The seventy-second row is a single wide bar. The seventy-third row is a single wide bar. The seventy-fourth row is a single wide bar. The seventy-fifth row is a single wide bar. The seventy-sixth row is a single wide bar. The seventy-seventh row is a single wide bar. The seventy-eighth row is a single wide bar. The seventy-ninth row is a single wide bar. The eightieth row is a single wide bar. The eighty-first row is a single wide bar. The eighty-second row is a single wide bar. The eighty-third row is a single wide bar. The eighty-fourth row is a single wide bar. The eighty-fifth row is a single wide bar. The eighty-sixth row is a single wide bar. The eighty-seventh row is a single wide bar. The eighty-eighth row is a single wide bar. The eighty-ninth row is a single wide bar. The ninetieth row is a single wide bar. The ninety-first row is a single wide bar. The ninety-second row is a single wide bar. The ninety-third row is a single wide bar. The ninety-fourth row is a single wide bar. The ninety-fifth row is a single wide bar. The ninety-sixth row is a single wide bar. The ninety-seventh row is a single wide bar. The ninety-eighth row is a single wide bar. The ninety-ninth row is a single wide bar. The hundredth row is a single wide bar.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

2.3 Perspektywa analizy

Wyniki analizy zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego, czyli perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (*AOTMiT 2016*). Przyjęta perspektywa jest również zgodna z perspektywą przeprowadzonej równoległe analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 2021*).

2.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii. Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2022 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje lata 2022-2023. Ze względu na przyjęte w analizie założenia o przejmowaniu udziałów rynkowych terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, zakładające osiągnięcie zakładanych udziałów docelowych w drugim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej, przyjęty horyzont czasowy pozwala na przedstawienie wyników w sytuacji stabilizacji wielkości sprzedaży, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 miesiąc (1/12 część roku). Cykl o tej długości pozwala na precyzyjne oszacowanie wydatków płatnika ponoszonych w pierwszych latach refundacji, w których oceniana interwencja wchodzi na rynek i stopniowo przejmuje udziały od obecnego standardu leczenia. Również w cyklach miesięcznych NFZ podaje dane refundacyjne, które wykorzystano do przygotowania prognozy udziałów rynkowych, przyjęcie więc miesięcznego cyklu obliczeniowego pozwala za zachowanie zgodności pomiędzy modelem, a dostępnymi danymi źródłowymi.

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*

3 Populacja docelowa

3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*) jest rzadką, wielonarządową, przewlekłą i śmiertelną chorobą genetyczną. Występuje głównie u osób rasy kaukaskiej i jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Mukowiscydoza jest chorobą postępującą i nieuleczalną, o ciężkim przebiegu, stopniowo wyniszczającą organy wewnętrzne, przede wszystkim płuca i układ trawienny. W klasycznej (pełnoobjawowej) postaci mukowiscydoza manifestuje się przede wszystkim przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną, zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki oraz podwyższonym stężeniem chlorków w pocie. Choroba w sposób istotny skraca życie chorych (*Sands 2019*).

Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego białko błonowe CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zaburzające czynność błony śluzowej nabłonka dróg oddechowych, przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, jelit, nasieniowodów i gruczołów potowych. Choroba ujawnia się wyłącznie u osób, które odziedziczyły nieprawidłowe geny od obojga rodziców (dziedziczenie autosomalne recesywne). Rodzice, będący nosicielami uszkodzonego genu, z 25-procentowym prawdopodobieństwem mogą mieć dziecko chore na mukowiscydozę. Dotychczas zidentyfikowano blisko 2000 mutacji genu *CFTR*, z czego potencjalnie chorobotwórczy charakter ma blisko 200 z nich. Produktem genu jest białko CFTR odpowiedzialne za równowagę soli i wody w płucach oraz innych tkankach, tzn. za prawidłowy, przezbłonowy transport jonów chlorkowych. Mutacja genu powoduje, że kanał transportu jonów (kanał chlorkowy) nie działa prawidłowo (lub w ogóle nie jest wytwarzany), co w konsekwencji prowadzi do produkcji nadmiernie gęstego, lepkiego śluzu, powodującego zaburzenia pracy wszystkich narządów posiadających gruczoły śluzowe, przede wszystkim układu oddechowego i pokarmowego (*Sands 2019*).

Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. W Polsce od 2009 roku prowadzona jest przesiewowa diagnostyka wszystkich noworodków w kierunku mukowiscydozy. Aktualnie stosowany jest schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA, który daje możliwość rozpoznania mukowiscydozy nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych (*Sands 2015*). W Polsce przyjmuje się, że mukowiscydoza diagnozowana jest z częstością 1:5 750 urodzeń, co oznacza rocznie 70-80 nowych rozpoznań (*Sands 2019*).

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*

Do 2012 roku dane na temat polskich chorych na mukowiscydozę były agregowane przez Polski Rejestr Chorych na Mukowiscydozę. W rozprawie doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011* mającej między innymi na celu przedstawienie danych epidemiologicznych i klinicznych polskiej populacji chorych na mukowiscydozę uwzględniono dane pacjentów zarejestrowane w polskim rejestrze od 2003 roku do 30.09.2010 roku. W tym okresie w rejestrze zarejestrowano łącznie 1 518 pacjentów, w tym 1 440 żyjących i 78 nieżyjących. Dzieci stanowiły 67,7% wszystkich chorych (*Stężowska-Kubiak 2011*). Ostatnie dostępne dane z polskiego rejestru z 2012 roku wskazują na 1 552 chorych, z czego 34,5% stanowiły osoby, które ukończyły 18 lat (*Cofta 2016, AWA Kalydeco 2019*).

Kolejne dane dotyczące liczby chorych na mukowiscydozę pochodzą z badania ankietowego opublikowanego w raporcie „Audyt ośrodków leczenia mukowiscydozy” przeprowadzonego w 2015 roku – wówczas liczbę żyjących chorych oszacowano na blisko 2 000. Należy jednak zwrócić uwagę na pewne ograniczenia przeprowadzonego badania ankietowego. W badaniu wzięło udział tylko część ośrodków zajmujących się mukowiscydozą w Polsce, poza tym istnieje prawdopodobieństwo, że chorzy mogli być zgłoszeni do więcej niż jednego ośrodka (*Sands 2019*). W poniższej tabeli przedstawiono dokładny rozkład liczby chorych z poszczególnych ośrodków biorących udział w badaniu ankietowym (*Sands 2019*).

Tabela 1. Ośrodki leczenia mukowiscydozy w Polsce w 2015 roku (*Sands 2019*).

Nazwa i adres świadczeniodawcy / Nazwa jednostki organizacyjnej	Liczba chorych	
	Dzieci	Dorośli
I Centrum Leczenia Mukowiscydozy w SZPZOZ im. Dzieci Warszawy w Dziekanowie Leśnym, Zakład i Klinika Mukowiscydozy IMiD	400	0
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników w Rabce-Zdroju	226	116
Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	150	0
Szpital Dziecięcy Polanki im. Macieja Płażyńskiego	90	50
Centrum Medyczne Karpacz SA	80	30
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, I Klinika Chorób Płuc Warszawa	0	116
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Poznań	0	95
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Klinika Pediatrii, Katedry Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	82	1
Ośrodek Pediatryczny im. J. Korczaka Łódź	77	20
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” Warszawa	60	0
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rzeszowie	60	0
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika, Kraków	50	6

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*

Nazwa i adres świadczeniodawcy / Nazwa jednostki organizacyjnej	Liczba chorych	
	Dzieci	Dorośli
Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Bydgoszczy	40	28
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	35	0
Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Kielcach	34	9
Klinika Pediatrii SUM, Zabrze	21	0
Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku	24	6
SPS ZOZ ZDROJE, Szczecin	17	0
Szpital SPSK 1 Szczecin	17	0
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego w Łodzi	0	10
Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie	0	8
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy UM w Białymstoku	0	8
Specjalistyczny Szpital im. prof. Alfreda Sokołowskiego, Szczecin-Zdunowo	6	0
Łącznie	1 469	503

Oszacowanie liczby chorych w 2015 roku przedstawiono również w analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco z 2015 roku. Według danych NFZ (pismo z dnia 3 czerwca 2015 roku, znak: DGL.036.75.2015.W.16646.ALA) w Polsce znajduje się wg ICD-10 łącznie 4 765 chorych na mukowiscydozę (E84 – 1 879 chorych, E84.0 – 1 247 chorych, E84.1 – 105 chorych, E84.8 – 539 chorych, E84.9 – 995). Po eliminacji powtarzających się pacjentów (sprawozdanych w kilku różnych rozpoznaniach wg ICD-10) analitycy AOTMiT oszacowali, że łączna liczba pacjentów z mukowiscydozą, sprawozdana jako rozpoznanie główne, wynosi 2 752 chorych (*AWA Kalydeco 2015*). Najnowsze dane NFZ zidentyfikowano w analizie weryfikacyjnej dla leku Orkambi. Według przedstawionych w analizie danych NFZ liczba chorych na mukowiscydozę w wieku powyżej 12 roku życia wg ICD-10 E84 była równa w 2014 roku – 1 569 chorych, w 2015 roku – 1 508, w 2016 roku – 1 551, w 2017 roku – 1 492, a w 2018 roku – 1 492. Zdaniem prof. dr hab. Haliny Batury-Gabryel – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc pacjenci w wieku powyżej 12 lat stanowią 35% (szczegółowe dane z *AWA Orkambi 2019* przedstawiono w Tabeli 2).

Częściowe dane demograficzne (wiek, płeć, rodzaj mutacji CFTR), dotyczące pacjentów chorych na mukowiscydozę zbierane są w ramach Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS. W 2017 roku w rejestrze ECFS znajdowały się dane o 721 polskich chorych na mukowiscydozę, natomiast najnowsze, publicznie dostępne dane z 2018 roku raportują o 917 pacjentach (z czego 72,9%

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*

stanowią dzieci) z Polski, co stanowi >60% wszystkich chorych. W Polsce znajduje się 27 ośrodków leczenia mukowiscydozy, a jedynie 9 z nich udostępnia dane o chorych do Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS (*Rachel 2020, ECFS Report 2018*). Od Wnioskodawcy otrzymano aktualne dane (niepublikowane na moment sporządzania analizy) z rejestru ECFS dotyczące 2019 roku, które zostały wykorzystane do oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet. Na ich podstawie oszacowano, że w Polsce jest obecnie około [REDAKTOWANE] chorujących na mukowiscydozę (dokładne omówienie dostarczonych przez Wnioskodawcę danych przedstawiono w Rozdziale 3.2, str. 26).

Najnowsze źródła (lata 2019-2020) mówią, że w Polsce jest od [REDAKTOWANE] do 2 400 chorych na mukowiscydozę. Jest to jedynie przybliżona liczba chorych, ponieważ obecnie nie ma szczegółowych danych epidemiologicznych, ogólnokrajowego rejestru, a polskie dane w rejestrach zagranicznych są cząstkowe (*Rachel 2020*). Co więcej, z uwagi na ograniczoną liczbę ośrodków leczenia mukowiscydozy oraz brak systemowego leczenia część pacjentów, którzy poszukują dla siebie pomocy medycznej może być sprostowana przez kilku świadczeniodawców równocześnie. W poniższej tabeli podsumowano zidentyfikowane dane dotyczące liczby pacjentów z mukowiscydożą w Polsce.

Tabela 2. Liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce.

Źródło	Okres raportowania	Liczba chorych		Uwagi
		łącznie	W tym dzieci	
<i>Stężowska-Kubiak 2011 (rozprawa doktorska)</i>	2003 rok – 30.09.2010 r.	1 440 (w wieku powyżej 11 lat: 865)	975	Dane z rejestru prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy z 23 ośrodków Dane archiwalne, aktualnie w Polsce nie jest prowadzony rejestr chorych, brak informacji o kompletności danych w rejestrze.
<i>AWA Kalydeco 2019</i>	2012 rok	1 552	1 017	Dane z ostatniego roku funkcjonowania Polskiego Rejestru Chorych na Mukowiscydozę Dane archiwalne, aktualnie w Polsce nie jest prowadzony rejestr chorych, brak informacji o kompletności danych w rejestrze.
badanie ankietowe opublikowane w raporcie „Audyt ośrodków leczenia mukowiscydozy” (<i>Sands 2019</i>)	2015 rok	Okolo 2 000	Bd.	W badaniu wzięło udział tylko część ośrodków zajmujących się mukowiscydożą w Polsce Możliwe, że chorzy mogli być zgłoszeni do więcej niż jednego ośrodka (w pracy <i>Stężowska-Kubiak 2011</i> , zwrócono uwagę, że istnieje grupa pacjentów, którzy w ciągu roku konsultują się w więcej niż jednym ośrodku np. chorzy z ośrodka rabczańskiego).
<i>AWA Kalydeco 2015</i>	2015 rok	2 752	Bd.	Mukowiscydoza jako rozpoznanie główne

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Źródło	Okres raportowania	Liczba chorych		Uwagi
		Łączna	W tym dzieci	
Analiza AOTMiT na podstawie danych NFZ				
<i>ECFS Report 2018</i>	2018 rok	917	668	Dane raportowane z 9 ośrodków w Polsce (pokrycie > 60%)
Raport Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce (<i>Sands 2019</i>)	2019 rok	Okolo 2 400	Bd.	Wnioski na podstawie wszystkich dostępnych polskich danych: wyniki rejestru prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków, prowadzonego w Polsce od 2009 roku, oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów
<i>AWA Orkambi 2019</i>	2014 rok:	> 2 r. ż.: 2 551 > 12 lat: 1 569	2-5 lat: 484 6-11 lat: 498	Dane NFZ: mukowiscydoza ICD-10 E 84 (wraz z podkodami), bez wyszczególnienia typu mutacji – całość populacji z mukowiscydozą
	2015 rok	> 2 r. ż.: 2 461 > 12 lat: 1 508	2-5 lat: 431 6-11 lat: 522	
	2016 rok	> 2 r. ż.: 2 506 > 12 lat: 1 551	2-5 lat: 440 6-11 lat: 515	
	2017 rok	> 2 r. ż.: 2 469 > 12 lat: 1 492	2-5 lat: 467 6-11 lat: 510	
	2018 rok	> 2 r. ż.: 2 515 > 12 lat: 1 492	2-5 lat: 487 6-11 lat: 536	
<i>Rejestr ECFS</i>	2019 rok		Bd.	Dane otrzymane od Wnioskodawcy
<i>MukoKoalicja 2020</i>	2020 rok	Okolo 2 000	Bd.	List z podziękowaniem do MZ

Podsumowując na podstawie zidentyfikowanych danych wydaje się, że liczba chorych na mukowiscydozę wynosi około 1 800-2 500 osób. Ostatnie dane z polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę, który był własnością Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy pochodzą z 2012 roku. Obecnie dane dotyczące chorych na mukowiscydozę zbierane są w ramach Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS, jednak jedynie część polskich ośrodków udostępnia informacje o chorych. W 2015 roku zostało przeprowadzone badanie ankietowe wśród polskich ośrodków zajmujących się leczeniem mukowiscydozy, ale również te wyniki obciążone są niepewnościami. Z 2015 roku pochodzą też dane NFZ z analizy weryfikacyjnej dla leku Kalydeco, sugerujące, że populacja chorych na mukowiscydozę jest zdecydowanie wyższa (2 752 pacjentów), jednakże w późniejszych dokumentach AOTMiT (*AWA Kalydeco 2019*, *AWA Orkambi 2019*) nie odnoszono się już do tego oszacowania. Nowsze dane raportowane przez NFZ z lat 2014-2018 wg ICD-10 E84 zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej leku Orkambi z 2019 roku (*AWA Orkambi 2019*).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Docelową populację wnioskowanego programu stanowią pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy, w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) lub heterozygotyczni, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR*. Dane dotyczące częstości mutacji F508del w populacji polskich chorych na mukowiscydozę zidentyfikowano w pracy doktorskiej *Steżowska-Kubik 2011*, w raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce” pod redakcją pani prof. dr hab. n. med. Doroty Sands (*Sands 2019*) oraz w raporcie z Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS z 2018 roku (*ECFS Report 2018*). W ramach przeglądu epidemiologicznego nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania pacjentów heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR* w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę.

Jednym z celów rozprawy doktorskiej *Steżowska-Kubik 2011* była analiza danych dotyczących genotypu chorych na mukowiscydozę. Badania molekularne zostały wykonane u 1 379 chorych uwzględnionych w polskim rejestrze w latach 2003-2010. Najczęstszą mutacją stwierdzaną w Polsce jest F508del, przynajmniej jednokrotnie wystąpiła ona u 1 028 zarejestrowanych pacjentów, łącznie obecna była na 1 555 allelach. W tej grupie chorych najczęściej stwierdzono genotyp F508del/F508del (51,3%), następnie genotyp F508del/znana mutacja (37,8%) oraz genotyp F508del/nieznana mutacja (10,9%) (*Steżowska-Kubik 2011*). Na podstawie danych z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy, pochodzących z ostatniego roku funkcjonowania tj. 2012, 1 428 na 1 552 żyjących chorych posiadało wyniki badań molekularnych. U 167 osób nie znaleziono mutacji, u dalszych 153 wykryto jedną mutację, natomiast u 1 108 chorych uzyskano wyniki obejmujące 2 mutacje. Dominującą mutacją, występującą w polskiej populacji chorych, była mutacja F508del, która łącznie dotyczyła 57,1% populacji chorych, w tym 545 osób (38,2%) stanowiły homozygoty, zaś u 541 osób (37,9%) mutacji F508del towarzyszyła inna mutacja. Z kolei po analizie danych z programu przesiewowego noworodków z zastosowaniem modelu Hardy’ego-Weinberga, częstość występowania homozygot F508del w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę oszacowano na około 32% (*Sands 2019*). Zgodnie z danymi rejestru europejskiego ECFS z 2018 roku, wśród 880 chorych na mukowiscydozę z Polski, u których wykonano genotypowanie mutacja F508del dotyczyła aż 83,6% chorych, z czego 39,8% stanowią homozygoty, a 43,8% heterozygoty (*ECFS Report 2018*).

Dokładne oszacowanie udziałów genotypów F/F oraz F/MF jest natomiast możliwe na podstawie danych z rejestru ECFS z 2019 roku dostarczonych przez Wnioskodawcę. Na ich podstawie ustalono, że pacjenci o poszukiwanych genotypach stanowią:

- F/F: [REDACTED] populacji pacjentów z CF,
- F/MF [REDACTED] populacji pacjentów z CF.

Szczegółowe omówienie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Zidentyfikowane dane epidemiologiczne dotyczące liczebności chorych na mukowiscydozę w Polsce są niejednoznaczne. Ocenia się, według różnych źródeł, że w Polsce żyje 1 800-2 500 chorych na mukowiscydozę. Niektóre analizy wskazują, że liczba ta może być nawet większa, należy jednak zwrócić uwagę na zastrzeżenia dotyczące wielokrotnego liczenia pojedynczego pacjenta, spowodowane zgłoszeniem go jednocześnie do kilku ośrodków leczenia mukowiscydozy w Polsce. Taką sytuację zaobserwowano na przykład w opracowaniu „Audyt ośrodków leczenia mukowiscydozy” z 2015 roku –liczbę żyjących chorych oszacowano w nim na blisko 2 000, jednak ustalono, że istnieje prawdopodobieństwo, że chorzy zgłoszeni byli do więcej niż jednego ośrodka, przez co przedstawiony szacunek jest zawyżony (*Sands 2019*).

Głównym problemem w rzetelnym określeniu liczby chorych na mukowiscydozę w Polsce jest brak centralnego rejestru chorych. Dane archiwalne z prowadzonego do 2012 roku rejestru również nie są kompletne, ponieważ pochodziły tylko z części ośrodków leczących chorych na mukowiscydozę. Niestety podobnie wygląda aktualne raportowanie przez Polskę do Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS. Dodatkowo, populacje docelową dla terapii Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) stanowią pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat ze ściśle zdefiniowanym genotypem: homozygoty pod względem mutacji F508del genu *CFTR* (genotyp F508del/F508del; F/F) lub heterozygoty, z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR* (genotyp F508del/MF; F/MF), natomiast w ramach przeglądu danych epidemiologicznych nie zidentyfikowano polskich danych, na podstawie których możliwe było rzetelne ustalenie częstości występowania pacjentów z takim genotypem. Oszacowanie to możliwe było natomiast na podstawie niepublikowanych na moment sporządzania analizy danych z rejestru ECFS z 2019 roku, dostarczonych przez Wnioskodawcę. Źródło to, ze względu na jego wysoką wiarygodność, aktualność prezentowanych danych oraz

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*

dostępność informacji pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej (udziały poszczególnych genotypów, podział ze względu na wiek pacjentów) wykorzystano do oszacowania populacji docelowej w ramach analizy wpływu na budżet. Szczegółowe omówienie przeprowadzonych obliczeń przedstawia kolejny rozdział.

3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” (jego projekt przedstawiono w dokumencie *AE Kaftrio 2021*). Docelową populację programu stanowią pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy, w wieku co najmniej 12 lat, homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) lub heterozygotyczni, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR*.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów 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; *ChPL Kaftrio*). Zatem wnioskowane wskazanie ściśle odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu. Nieliczne dodatkowe kryteria włączenia i wykluczenia wynikają z konieczności zapewnienia właściwego stosunku korzyści do ryzyka u chorych zakwalifikowanych do wnioskowanego programu.

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*

Warunkiem włączenia do programu jest ponadto wyrażenie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych.

Kryteria włączenia do programu lekowego bardzo precyzyjnie charakteryzują populację docelową. W związku z tym oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące polskich pacjentów objętych Rejestrem w 2019 roku, dostarczone przez Wnioskodawcę. Na podstawie powyższych danych możliwe było dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najważniejszych parametrów takich jak rozkład wieku chorych oraz rozpowszechnienie wskazanego we wniosku refundacyjnym genotypu. W pierwszej kolejności wykonano ekstrapolację surowych danych raportowanych przez Polskę do europejskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą. Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy w Polsce oszacowano na [REDAKTOWANE]. Następnie ustalono udziały pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (F/F) lub heterozygotyczni, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR* (F/MF). Pacjenci o poszukiwanych genotypach stanowią:

- F/F – [REDAKTOWANE];
- F/MF – [REDAKTOWANE].

W ostatnim kroku oszacowania, zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, zawężono populację do chorych powyżej 12 roku życia. Podział populacji pacjentów o genotypach F/F lub F/MF ze względu na wiek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/F i F/MF.

Wiek	F/F	F/MF
0 do <12 miesięcy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
1 do <2 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2 do <6 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
6 do <12 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
12+ lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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*

Korzystając z danych zawartych w powyższej tabeli oszacowano liczby chorych w poszczególnych grupach wiekowych – tabela poniżej.

Tabela 4. Liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych, chorzy o genotypach F/F i F/MF.

Wiek	F/F	F/MF
0 do <12 miesięcy	■	■
1 do <2 lat	■	■
2 do <6 lat	■	■
6 do <12 lat	■	■
12+ lat	■	■
łącznie	■	■

Do terapii Kaftrio + Kalydeco kwalifikują się pacjenci o genotypie F/F oraz F/MF w wieku co najmniej 12 lat, czyli łącznie ■ osób (F/F – ■ osób i F/MF – ■ osób).

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF) (*ChPL Kaftrio*).

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej interwencji są spójne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w związku z czym liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością populacji docelowej, oszacowaną w Rozdziale 3.2. Do terapii Kaftrio + Kalydeco kwalifikują się pacjenci o genotypie F/F oraz F/MF w wieku co najmniej 12 lat, czyli łącznie ■ osób.

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*

3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ze względu na brak systemowej refundacji oraz wysoki koszt terapii dla świadczeniobiorców założono, że produkt leczniczy Kaftrio nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych jest równa zero).

3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach omówiono oszacowanie struktury udziałów poszczególnych opcji terapeutycznych w dwóch porównywanych scenariuszach analizy: scenariuszu istniejącym oraz nowym.

Model analizy wpływu na budżet wykorzystuje wyznaczone udziały docelowe do prognozy liczby pacjentów leczonych jedną z dwóch uwzględnionych w analizie interwencji (SoC lub ELX/TEZ/IVA+IVA).

3.5.1 Scenariusz istniejący

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).

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych; w konsekwencji, 100% udziałów rynkowych będzie przypadać standardowemu leczeniu objawowemu (SoC).

Tabela 5. Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym.

Strategia leczenia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Udziały procentowe		
Kaftrio + Kalydeco	0%	0%
Standardowe leczenie objawowe	100%	100%
Liczba leczonych		
Kaftrio + Kalydeco	0	0
Standardowe leczenie objawowe	■	■

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*

3.5.2 Scenariusz nowy

W ramach scenariusza nowego założono, że począwszy od 1 stycznia 2022 roku nastąpi refundacja terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Oszacowanie tempa penetracji rynkowej przeprowadzono na podstawie analizy porównawczej udziałów rynkowych refundowanego od stycznia 2019 roku leku Spinraza (nusinersen) w ramach leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Lek ten oraz jednostkę chorobową wybrano ze względu na podobieństwo do rozważanej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Spinraza, podobnie jak Kaftrio i Kalydeco jest przełomową opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu choroby rzadkiej, w której do momentu jej refundacji nie było dostępnych żadnych opcji aktywnego leczenia choroby, przez co nie konkuruje ona bezpośrednio z żadnym innym lekiem (MZ 21/12/2020). Można zatem oczekiwać, że podobnie do terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze względu na brak konkurencji oraz drastyczny wpływ na poprawę jakości życia chorych, relatywnie szybko rozpowszechni się ona w populacji docelowej.

Dane dotyczące miesięcznej sprzedaży leku Spinraza w pierwszym roku refundacji pozyskano z bazy leków portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. Na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT, na podstawie której podjęto decyzję o refundacji (AWA Spinraza 2017), ustalono, że populacja docelowa dla leku Spinraza wynosi 719 pacjentów. Liczbę tą porównywano z liczbą pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach, otrzymując w ten sposób oszacowanie udziałów rynkowych przejętych przez lek Spinraza w kolejnych miesiącach (Tabela 6).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/iwakakftor
+ iwakakftor)

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*

Tabela 6. Oszacowanie udziałów rynkowych leku Spinraza w pierwszym roku refundacji.

Okres	Pacjenci leczeni w danym miesiącu	Narastająco od początku refundacji	Nowi pacjenci w danym miesiącu	Udział rynkowy ¹⁾
01.2019	0	0	0	0,0%
02.2019	0	0	0	0,0%
03.2019	2	2	2	0,3%
04.2019	12	13	11	1,8%
05.2019	58	67	54	9,3%
06.2019	107	131	64	18,2%
07.2019	151	203	72	28,2%
08.2019	178	275	72	38,2%
09.2019	178	323	48	44,9%
10.2019	195	377	54	52,4%
11.2019	173	415	38	57,7%
12.2019	161	442	27	61,5%

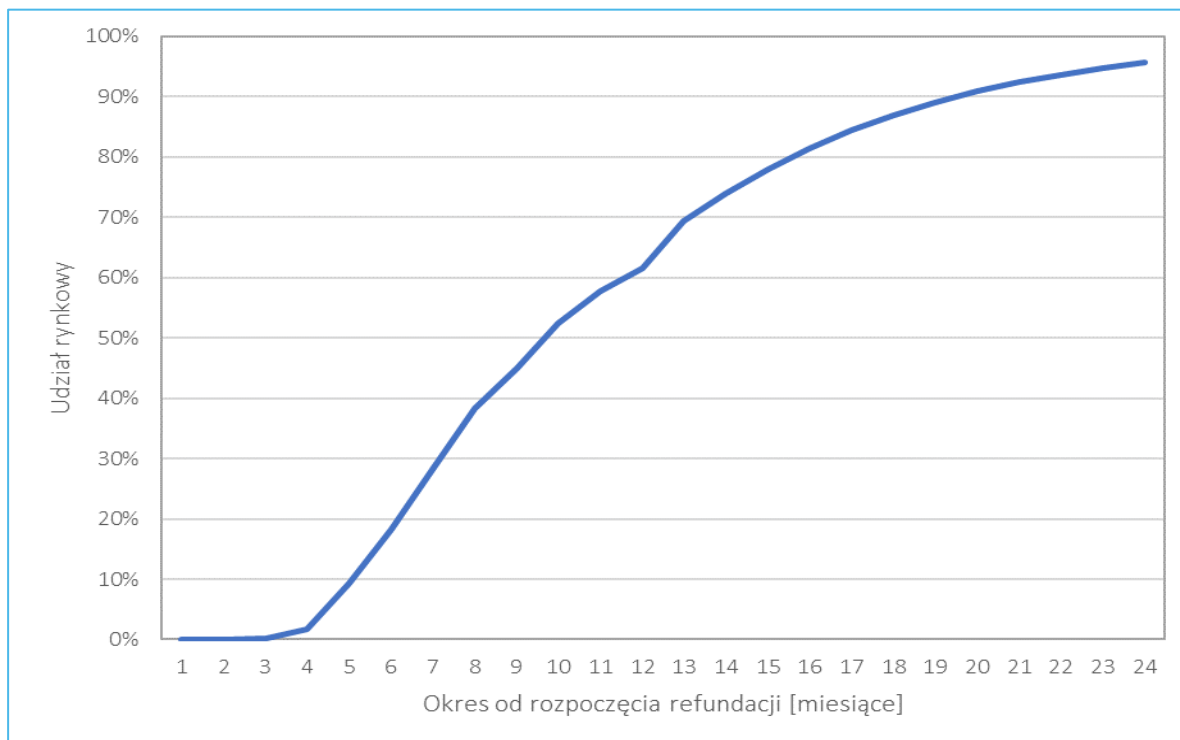
¹⁾ Obliczony jako iloraz liczby pacjentów leczonych narastająco od początku refundacji i liczebności populacji docelowej (719, AWA Spinraza 2017).

Do obliczonych udziałów rynkowych dopasowano model parametryczny (szczegóły omówiono w Załączniku 12.1, str. 64), na podstawie którego zaprognozowano udziały rynkowe w kolejnych miesiącach 2. roku refundacji. Otrzymałą w ten sposób prognozę przedstawia poniższy wykres.

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*

Wykres 1. Prognoza udziałów docelowych w pierwszych dwóch latach refundacji ELX/TEZ/IVA+IVA.



Otrzymane na podstawie prognozy udziały rynkowe (na koniec danego roku) przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant podstawowy.

Strategia leczenia	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Udziały procentowe		
Kaftrio + Kalydeco	61%	96%
Standardowe leczenie objawowe	39%	4%
Liczba leczonych pacjentów		
Kaftrio + Kalydeco	■	■
Standardowe leczenie objawowe	■	■

Ze względu na arbitralny dobór terapii bazowej w ramach analizy porównawczej udziałów rynkowych, a także istotność prognozy udziałów rynkowych dla wyników analizy wpływu na budżet, uznano, że przyjęte w analizie udziały rynkowe stanowią odpowiedni parametr, na którego zmianie można oprzeć założenia wariantów skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego. Dodatkowo, w wariantcie maksymalnym założono brak przesunięcia w czasie pomiędzy objęciem terapii ELX/TEZ/IVA+IVA refundacją w ramach programu lekowego, a czasem rozpoczynania leczenia przez pierwszych pacjentów.

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

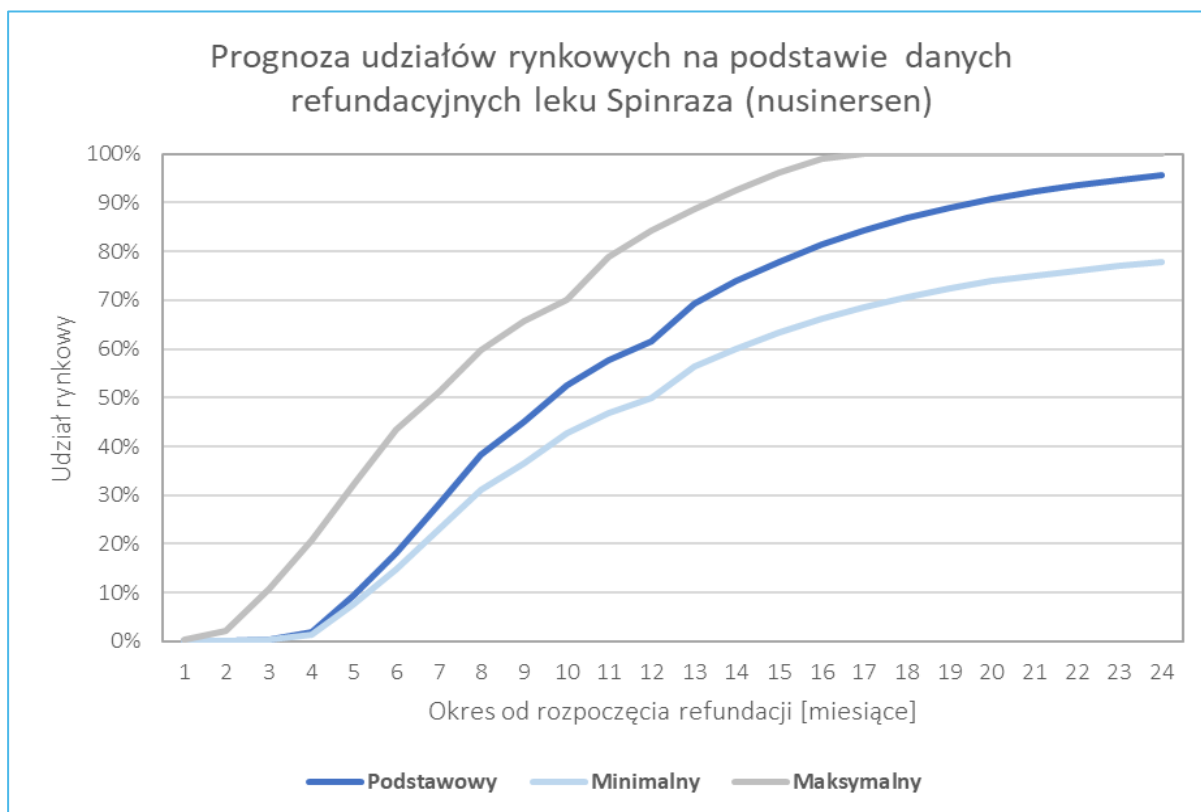
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Na potrzeby obu wariantów najpierw przeskalowano przyjętą w wariantie podstawowym krzywą udziałów rynkowych w kolejnych miesiącach refundacji (Wykres 1, str. 32), tak aby na koniec pierwszego roku przyjmowała ona wartości (w wariantie podstawowym 61,5%):

- 50,0% w wariantie minimalnym. W tym celu oszacowane udziały rynkowe w kolejnych miesiącach przemnożono przez współczynnik korygujący równy 0,813.
- 70,0% w wariantie maksymalnym. W tym celu oszacowane udziały rynkowe w kolejnych miesiącach przemnożono przez współczynnik korygujący równy 1,139 (dodatkowo nałożono ograniczenie na maksymalną wartość udziałów równą 100%).

Następnie, w ramach wariantu maksymalnego przesunięto krzywą o dwa miesiące do przodu, niwelując tym samym zakładane dwumiesięczne opóźnienie pomiędzy refundacją terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA a włączeniem pierwszych pacjentów do programu lekowego. W ramach wariantu minimalnego nie dokonano analogicznego przesunięcia w tył, gdyż ze względu na znaczne niezaspokojone potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji docelowej, założenie o wydłużeniu czasu pomiędzy momentem refundacji a rozpoczęciem włączania pacjentów do programu lekowego uznano za skrajnie niewiarygodne. Przyjęte w wariantach minimalnym oraz maksymalnym udziały rynkowe w kolejnych miesiącach refundacji przedstawia poniższy wykres.

Wykres 2. Porównanie udziałów rynkowych w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.



Liczbę pacjentów leczonych w wariantach skrajnych przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

Strategia leczenia	Rok 1 (2022 r.)		Rok 1 (2023 r.)	
	Udział [%]	Liczba leczonych pacjentów	Udział [%]	Liczba leczonych pacjentów
Wariant minimalny				
Kaftrio + Kalydeco	50%	■	78%	■
Standardowe leczenie objawowe	50%	■	22%	■
Wariant maksymalny				
Kaftrio + Kalydeco	84%	■	100%	■
Standardowe leczenie objawowe	16%	■	0%	■

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

4 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 2021*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesięczne cykle od momentu rozpoczęcia leczenia (z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA lub standardowego leczenia) mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

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.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie wpływu na budżet perspektywą płatnika publicznego.

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Kaftrio 2021*. W Załączniku 12.1 (str. 64) przedstawiono również tabelaryczne zestawienie niedyskontowanych kosztów związanych z leczeniem ELX/TEZ/IVA+IVA bądź SoC w trakcie pojedynczego roku leczenia.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezekaافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

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*

5 Podsumowanie danych wejściowych modelu

5.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Struktura rynku		
Roczna liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	Oszacowanie własne w oparciu o materiały dostarczone przez Wnioskodawcę Rozdział 3.2, str. 26
Udział terapii Kaftrio + Kalydeco w liczbie leczonych w scenariuszu nowym	Rok 1 (2022 r.): 61% Rok 2 (2023 r.): 96%	Udziały rynkowe oszacowano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej względem udziałów leku Spinraza (nusinersen) refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach PL B.102. Rozdział 3.5, str. 29
Parametry kosztowe		
Koszty lekowe terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco		
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia		
Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (w tym: koszt opieki szpitalnej, koszt leczenia ambulatoryjnego, koszt farmakoterapii, koszt pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej)	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w Załączniku 12.1, str. 64)	Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie <i>AE Kaftrio 2021</i>
Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych		
Koszty związane z przeszczepieniem płuca		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Metodyka		
Komparator	Leczenie standardowe (SoC, z ang. <i>Standard of Care</i>)	<i>APD Kaftrio 2021</i>
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	<i>AOTMIT 2016</i> Rozdział 0, str. 13
Horyzont czasowy	2 lata Okres od stycznia 2022 do grudnia 2023	<i>AOTMIT 2016</i> Rozdział 2.4, str. 18

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*

5.2 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leków Kaftrio i Kalydeco.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
1	Wzrost liczebności populacji	Brak trendu wzrostowego liczebności populacji docelowej	Wykładniczy (1,5% rocznie) wzrost liczebności populacji docelowej	Wzrost wykładniczy pomiędzy danymi z 2003 roku (<i>Stężowska-Kubiak 2011</i>), a 2019 roku (Rejestr ECFS): 2003: 1 440 pacjentów 2019: 1 830 pacjentów
2	Obniżenie rocznych kosztów BSC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu BSC: 45 554 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie dolnej granicy oszacowania kosztu BSC: 17 439 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartość bazowa na podstawie której wyznaczane są koszty w modelu (szczegóły przedstawiono w <i>AE Kaftrio 2021</i>)
3	Zwiększenie rocznych kosztów BSC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu BSC: 45 554 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie górnej granicy oszacowania kosztu BSC: 86 931 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartość bazowa na podstawie której wyznaczane są koszty w modelu (szczegóły przedstawiono w <i>AE Kaftrio 2021</i>)

Oprócz wymienionych w tabeli powyżej scenariuszy, odrębnie w ramach wariantu maksymalnego oraz minimalnego przetestowano wpływ alternatywnych udziałów rynkowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco na wyniki modelu.

6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie nowych pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu ak-

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*

tualnym w pierwszym roku refundacji. Ze względu na założony w analizie brak wzrostu liczebności populacji docelowej, przesunięcie czasowe (z początku horyzontu czasowego na obecny moment) nie ma wpływu na oszacowane wydatki płatnika.

Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika
Lekowe	■
Leczenia objawowego	■
Zaostrzeń płucnych	■
Przeszczepów płuca	■
Zdarzeń niepożądanych	■
Monitorowania leczenia	■
Całkowite koszty	■

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie nowych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2020 roku oszacowano na kwotę około ■. W związku z brakiem refundacji leków Kaftrio i Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu, wydatki na ich refundację wynoszą 0 zł.

7 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym, minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, a także teoretyczne wyniki nieuwzględniające zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

7.1.1 Wariant podstawowy

Tabela 12 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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*

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	████	████

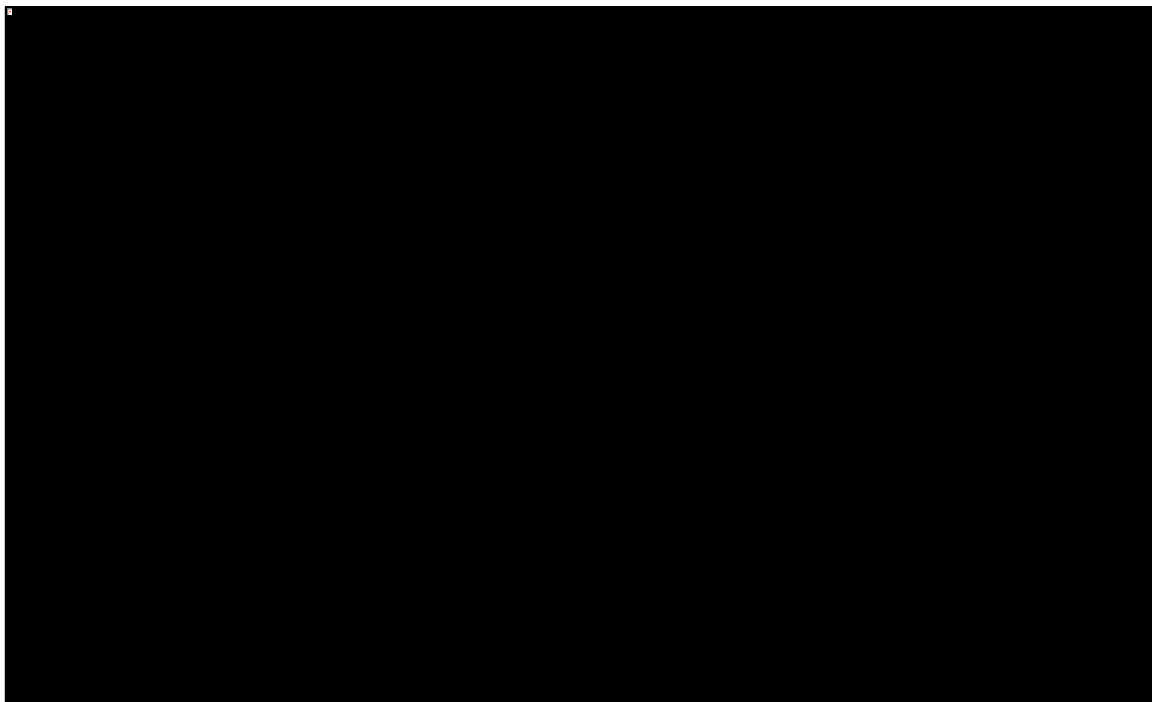
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/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*

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów– wariant podstawowy, z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	■	■	■
Leczenia objawowego	■	■	■
Zaostrzeń płucnych	■	■	■
Przeszczepów płuca	■	■	■
Zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Monitorowania leczenia	■	■	■
Całkowite koszty	■	■	■
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	■	■	■
Leczenia objawowego	■	■	■

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*

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Zaostrzeń płucnych	■	■	■
Przeszczepów płuca	■	■	■
Zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Monitorowania leczenia	■	■	■
Całkowite koszty	■	■	■

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ■ w latach 2022-2023 w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. Przekłada się to na ■ pełnych pacjento-lat leczenia w pierwszym oraz ■ pacjento-lat w drugim roku refundacji.

Tabela 14 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktów Kaftrio i Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 14. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg	■	■
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg,	■	■

W pierwszym roku refundacji w populacji łącznej prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktów Kaftrio i Kalydeco wynosi po ■ opakowań rocznie, natomiast w drugim roku refundacji prognozowana liczba opakowań Kaftrio i Kalydeco wyniesie po ■ opakowań rocznie.

7.1.2 Wariant minimalny

Tabela 12 przedstawia wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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*

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████

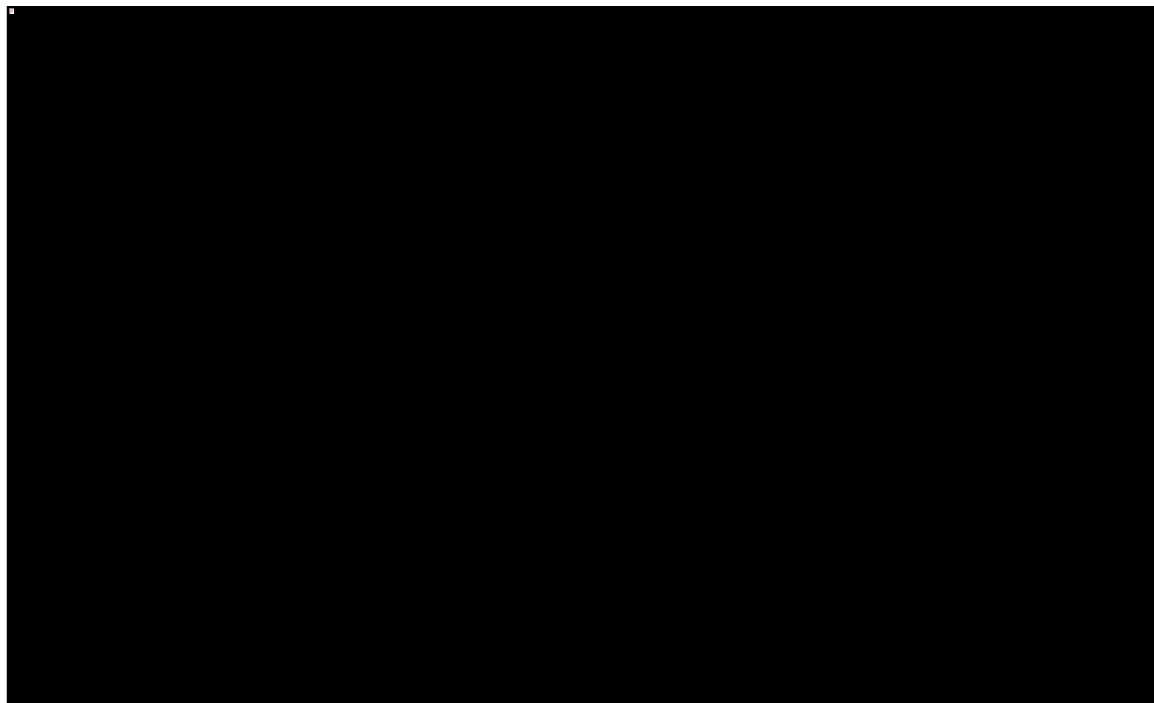
██████████ w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/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*

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/iwakakftor
+ iwakakftor)

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*

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów– wariant minimalny, z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	██████████	██████
Monitorowania leczenia	██████	██	██████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	██████████	██████
Monitorowania leczenia	██████	██	██████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2023 w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. Oznacza to około ██████ spadek prognozowanej kwoty refundacji w obu latach horyzontu czasowego względem wariantu podstawowego.

7.1.3 Wariant maksymalny

Tabela 12 przedstawia wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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*

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████

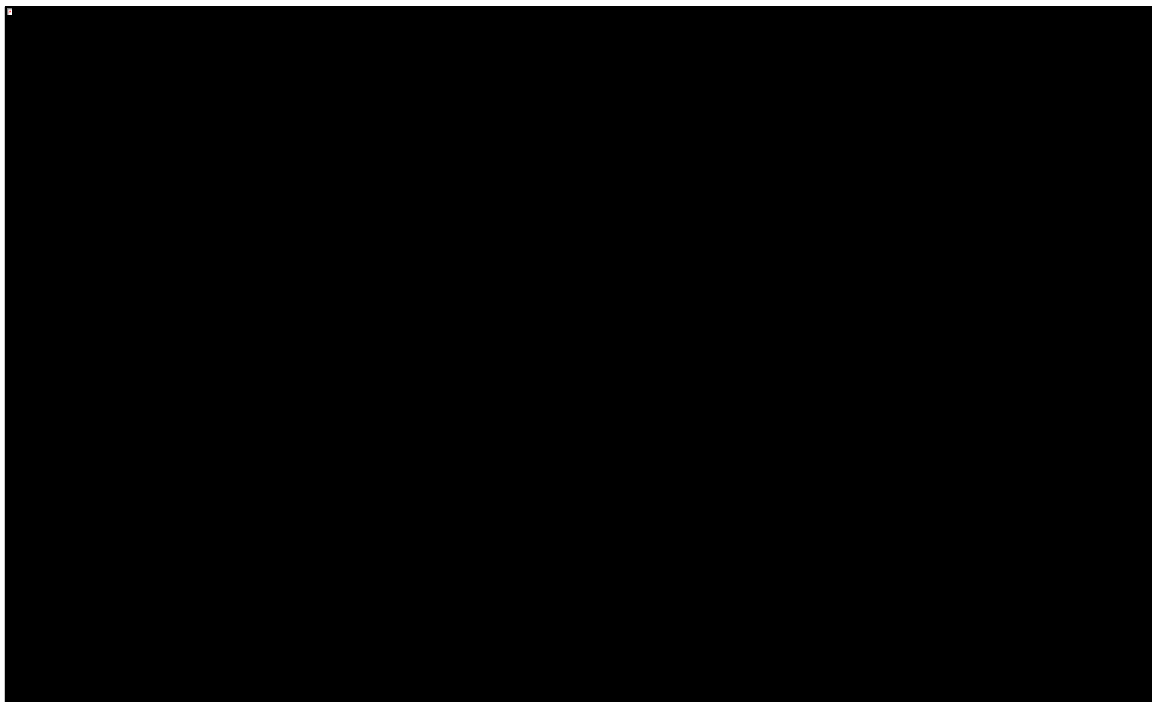
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów– wariant maksymalny, z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Monitorowania leczenia	██████████	██	██████████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████

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*

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	████████	██	████████
Leczenia objawowego	████████	████████	████████
Zaostrzeń płucnych	██████	████████	████████
Przeszczepów płuca	████████	████████	████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	████████	████████
Monitorowania leczenia	██████	██	████████
Całkowite koszty	████████	████████	████████

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2023 w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. Oznacza to wzrost kwoty refundacji o około ██████ w pierwszym oraz ██████ w drugim roku horyzontu czasowego względem wariantu podstawowego analizy. Wyższy wzrost kwoty refundacji w pierwszym roku wynika z zakładanego w ramach wariantu maksymalnego natychmiastowego włączania pacjentów w momencie refundacji Kaftrio i Kalydeco, bez standardowo obserwowanego w przypadkach nowych programów lekowych okresu przejściowego (w wariantcie podstawowym jego długość oszacowano na dwa miesiące).

7.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

7.2.1 Wariant podstawowy

Tabela 12 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	██	██

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

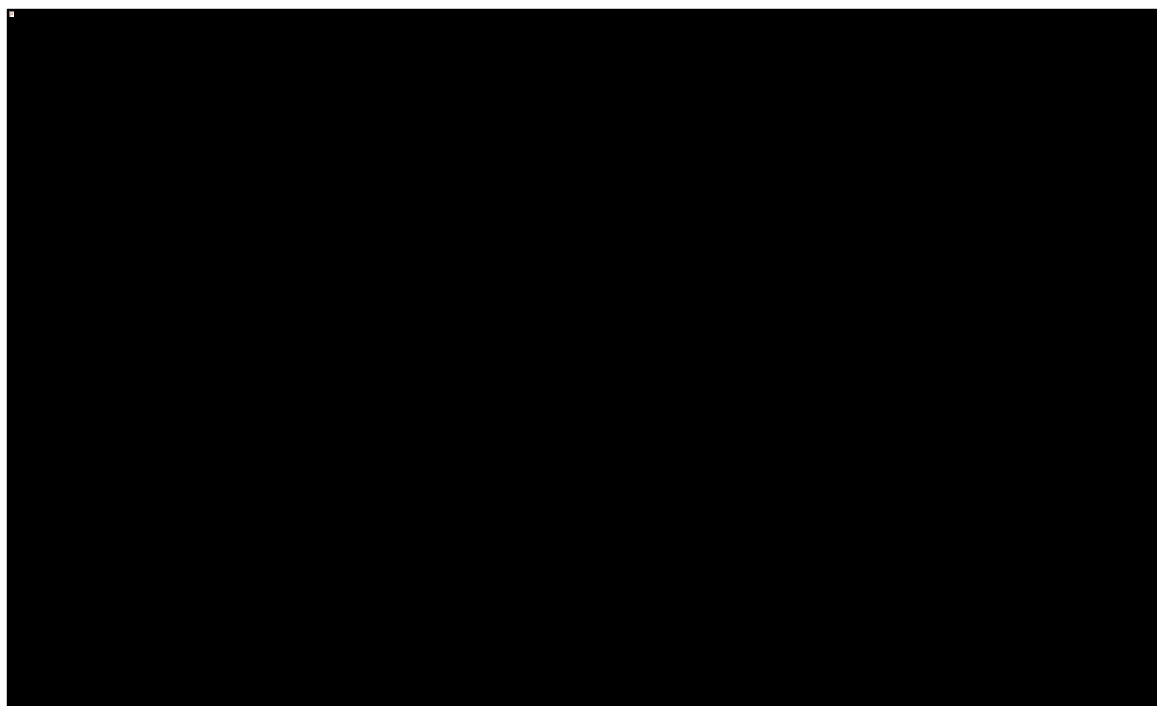
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	███	███
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	███	███

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane teoretyczne **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez RSS.



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*

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy, bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Monitorowania leczenia	██████████	██	██████████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Monitorowania leczenia	██████████	██	██████████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2023 w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7.2.2 Wariant minimalny

Tabela 12 przedstawia wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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*

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	████	████

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████

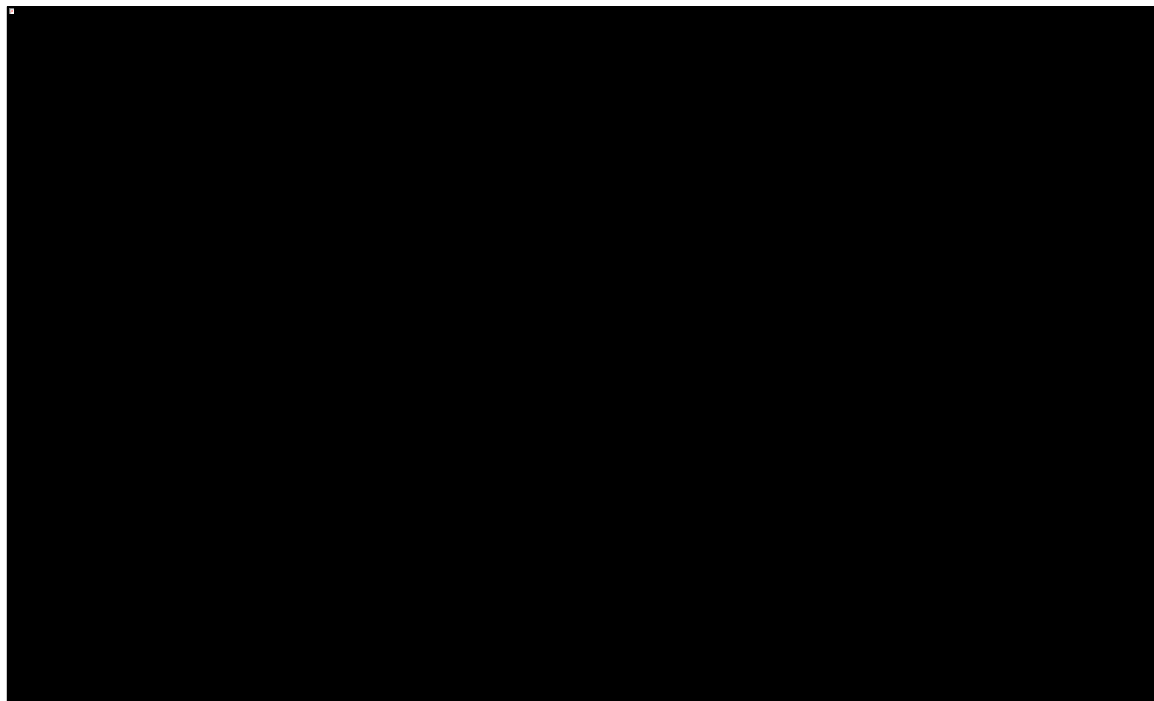
██████████ w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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*

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny, bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	██████████	██	██████████
Leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Zaostrzeń płucnych	██████████	██████████	██████████
Przeszczepów płuca	██████████	██████████	██████████
Zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Monitorowania leczenia	██████████	██	██████████
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	████████	██	████████
Leczenia objawowego	████████	████████	████████
Zaostrzeń płucnych	████████	████████	████████
Przeszczepów płuca	████████	████████	████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	████████	██████
Monitorowania leczenia	██████	██	██████
Całkowite koszty	████████	████████	████████

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2023 w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7.2.3 Wariant maksymalny

Tabela 12 przedstawia wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Subpopulacja F/F		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Subpopulacja F/MF		
Scenariusz istniejący	████████	████████

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

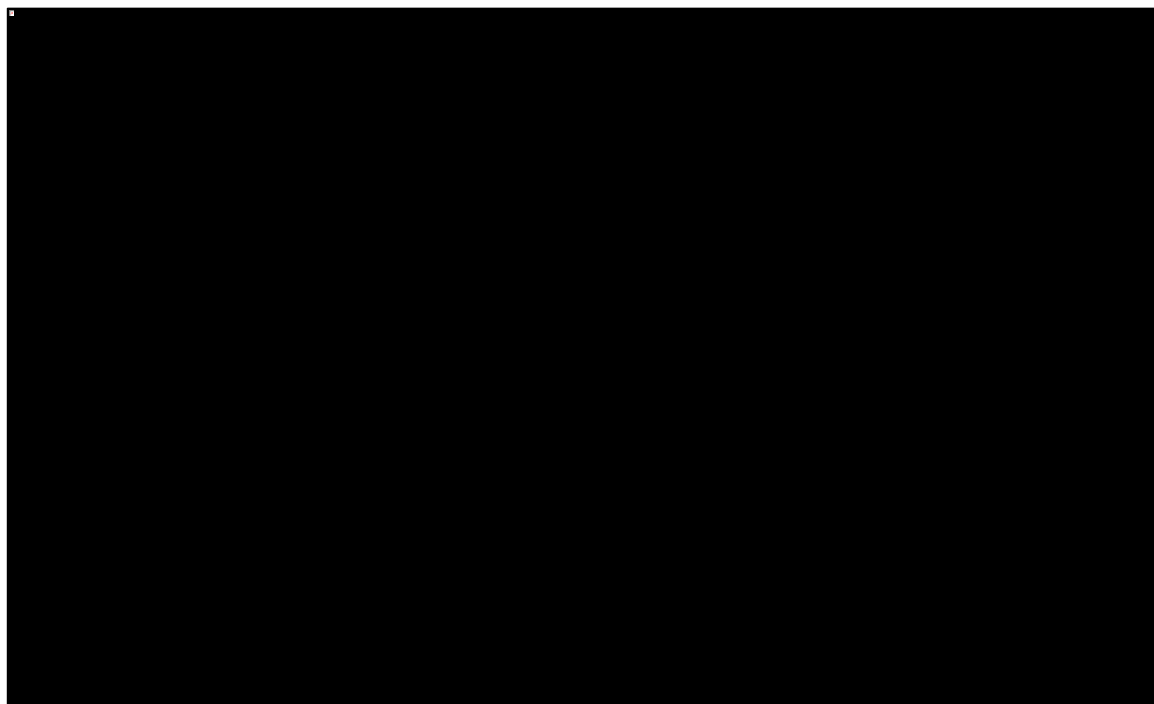
w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu *CFTR* lub heterozygotyczni z mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji genu *CFTR*

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 1 (2022 r.)
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	███	███

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego ██████████ w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów– wariant maksymalny, bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Populacja całkowita			
Rok 1 (2022 r.)			
<u>Lekowe</u>	████████	██	████████
Leczenia objawowego	████████	████████	████████
Zaostrzeń płucnych	████████	████████	████████
Przeszczepów płuca	████████	████████	████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	████████	██████
Monitorowania leczenia	██████	██	██████
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Rok 2 (2023 r.)			
<u>Lekowe</u>	████████	██	████████
Leczenia objawowego	████████	████████	████████
Zaostrzeń płucnych	██████	████████	████████
Przeszczepów płuca	████████	████████	████████
Zdarzeń niepożądanych	██████	████████	██████
Monitorowania leczenia	██████	██	██████
Całkowite koszty	████████	████████	████████

Prognozowana wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2023 w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7.3 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono trzy scenariusze, w których zmieniono wartość jednego z parametrów analizy wpływu na budżet, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy wrażliwości.

Udziały rynkowe, czyli parametr o szczególnym znaczeniu ze względu na jego wpływ, a także niepewność oszacowania został przetestowany odrębnie w ramach wariantów minimalnego oraz maksymalnego analizy. Pozostałymi testowanymi parametrami były założony wzrost populacji docelowej (domyślnie

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*

brak wzrostu, w alternatywnym wariancie testowano 1,5% roczny wzrost liczebności) oraz koszty standardowego leczenia.

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, odrębnie dla wariantu z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/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*

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Nr	Scenariusz	1. rok				2. rok			
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacji Kaftrio i Kalydeco	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacji Kaftrio i Kalydeco
0	Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
1	Wzrost populacji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
2	Zmniejszenie kosztów BSC	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
3	Zwiększenie kosztów BSC	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Nr	Scenariusz	1. rok				2. rok			
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacji Kaftrio i Kalydeco	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Refundacji Kaftrio i Kalydeco
0	Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
1	Wzrost populacji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
2	Zmniejszenie kosztów BSC	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
3	Zwiększenie kosztów BSC	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezekakftor/iwakftor
+ iwakftor)

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 wzrost zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS odnotowano w scenariuszu zakładającym 1,5% wzrost liczebności populacji docelowej rocznie. Dostępne dane z rejestru ECFS wykorzystane w analizie dotyczą 2019 roku, dlatego w tym scenariuszu już w pierwszym roku wzrostowi uległa liczebność populacji docelowej, uwzględniając wzrost pomiędzy 2019 a 2022 rokiem: z ■ do ■ pacjentów (o 4,74%), natomiast w drugim roku liczba pacjentów wynosi ■ (wzrost o 6,31%). Zmiana kosztów opieki standardowej nie miała istotnego wpływu na wyniki inkrementalne, natomiast doprowadziła do znacznej zmiany kosztów całkowitych, szczególnie w scenariuszu istniejącym: ■ w wariancie zakładającym niższy koszt terapii standardowej oraz ■ w wariancie zakładającym wzrost kosztów leczenia objawowego.

Generalnie analiza wrażliwości potwierdza wyniki analizy podstawowej, refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA będzie wiązać się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w zakresie od ■ do ■ w pierwszym oraz od ■ do ■ w drugim roku refundacji (z uwzględnieniem RSS).

8 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco **nie będzie wymagać dodatkowych nakładów**, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia mukowiscydozy zdefiniowane w opisie programu (przedstawionym w dokumencie *AE Kaftrio 2021*).

Zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA redukuje częstość występowania epizodów zaostrzeń płucnych, zatem jej refundacja będzie miała **pozytywny wpływ na zmniejszenie częstości hospitalizacji** pacjentów z mukowiscydozą (o średnio 9,5 epizodów w trakcie życia pacjenta, wynik modelu ekonomicznego). Dodatkowo, dzięki poprawie funkcji płuc, można również oczekiwać **zmniejszenia zapotrzebowania na operacje przeszczepu płuca**, które stanowią formę leczenia ratunkowego, stosowanego u pacjentów, u których wydolność płucna spadnie poniżej krytycznego poziomu. Na podstawie wyników przeprowadzonego modelowania, oszacowano że obecnie około 16,5% pacjentów otrzymuje w trakcie życia przeszczep płuca, podczas gdy refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA pozwoli zmniejszyć zapotrzebowanie o prawie połowę, gdyż jedynie 8,4% pacjentów w ramieniu wnioskowanej interwencji w modelu ekonomicznym otrzymywało przeszczep. Prognozuje się również przesunięcie w czasie zapotrzebowania na przeszczep o ponad 19 lat.

Reasumując, należy oczekiwać, że refundacja leków Kaftrio i Kalydeco będzie miała pozytywny wpływ na organizację systemu udzielania świadczeń zdrowotnych poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na kosztochłonne hospitalizacje oraz przeszczepy płuca.

9 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce chorzy na mukowiscydozę homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczni, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR* – z uwagi na brak refundacji dwu- i trójskładnikowych terapii modulatorami *CFTR* całkowicie pozbawieni są możliwości przyczynowego leczenia mukowiscydozy. Przy czym dla pacjentów o genotypie F508del/MF wnioskowana terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną zarejestrowaną terapią przyczynową. Przewlekły, postępujący, wielonarządowy charakter mukowiscydozy wywiera negatywny wpływ zarówno na życie pacjentów z rozpoznaniem CF, jak i ich rodzin – co wynika z dolegliwości spowodowanych samymi objawami choroby i jej wpływu na zdrowie psychiczne, ograniczeń codziennego funkcjonowania oraz czasochłonności stosowanych terapii (APD Kaftrio 2021)

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 27).

Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób (pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami F/F i F/MF)
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Tak
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie

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*

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

10 Dyskusja i ograniczenia

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezeakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2022-2023.

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). Wobec czego za główny komparator uznano standardowe leczenie objawowe jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Udziały rynkowe w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej względem udziałów leku Spinraza (nusinersen) refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach programu lekowego (załącznik B.102 do MZ 21/10/2020). Lek Spinraza podobnie jak wnioskowana terapia jest stosowany w leczeniu choroby rzadkiej oraz refundowany w ramach programu lekowego. W pierwszej kolejności oszacowano aktualną liczbę pacjentów leczonych lekiem Spinraza w pierwszym roku refundacji na podstawie danych NFZ, następnie zaś przeprowadzono ekstrapolację na kolejny rok (wykorzystując dopasowany model parametryczny). Uzyskane w ten sposób wyniki porównano z przewidywaną wielkością populacji docelowej przedstawioną we wniosku refundacyjnym

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

dla leku Spinraza. Założono, że udziały wnioskowanej terapii będą analogiczne jak oszacowane rzeczywiste udziały leku Spinraza. W scenariuszu nowym przyjęto, że udziały terapii ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosą 61% w pierwszym roku refundacji oraz 96% w drugim roku. Oparcie oszacowania udziałów wnioskowanej interwencji o precedensowy przypadek refundacji innego nowoczesnego preparatu stosowanego w leczeniu choroby sierocej w Polsce znacząco zmniejsza niepewność tego kluczowego dla wyników analizy parametru. Prognoza udziałów standardowo stanowi duże ograniczenie analiz wpływu na budżet, gdyż zazwyczaj opiera się ona o prognozy Wnioskodawcy bądź też arbitralne założenia. W tym kontekście należy uznać, że przeprowadzone modelowanie udziałów stanowi silną stroną prezentowanej analizy wpływu na budżet, znacząco redukując niepewność prognozy tego kluczowego parametru.

Ponieważ odnalezione dane epidemiologiczne charakteryzowały się licznymi niepewnościami nie było możliwe na ich podstawie wykonanie wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej. Zidentyfikowane dane były w większości archiwalne, niekompletne (pochodziły tylko z części ośrodków zajmujących się chorymi na mukowiscydozę) lub trudne do zweryfikowania (możliwość wielokrotnego uwzględnienia tego samego pacjenta). Poza tym w ramach przeglądu nie zidentyfikowano polskich danych dotyczących częstości występowania chorych heterozygotycznych, z mutacją F508del i mutacją z minimalnej funkcji (MF) genu *CFTR*. W związku z licznymi ograniczeniami danych epidemiologicznych oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane raportowane przez Polskę do europejskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą dostarczone przez Wnioskodawcę. Udostępnione przez Wnioskodawcę informacje pozwoliły precyzyjnie oszacować liczebność populacji docelowej z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Oszacowano, że do terapii Kaftrio + Kalydeco kwalifikują się pacjenci o genotypie F/F oraz F/MF w wieku co najmniej 12 lat będzie kwalifikowało się [REDACTED] osób (F/F – [REDACTED] osób i F/MF – [REDACTED] osób).

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]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leków Kaftrio i Kalydeco w populacji chorych na mukowiscydozę o genotypie F/F oraz F/MF w wieku co najmniej 12 lat,

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do stanu istniejącego o [REDACTED] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktów Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego wygeneruje dodatkowe wydatki dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Podkreślenia wymaga fakt, że leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów CFTR. Modulatory CFTR wpływają bezpośrednio na mutację białka stanowiącą przyczynę choroby, poprawiając funkcję bramkującą kanału chlorkowego lub korygując proces kształtowania się i/lub transportu białka CFTR do błony komórkowej (*Sands 2019*). Pacjenci z wnioskowanej populacji docelowej z uwagi na brak refundacji dwu- i trójskładnikowych terapii modulatorami CFTR pozbawieni są obecnie możliwości przyczynowego leczenia mukowiscydozy. W polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę stanowi zatem 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*).

Istotne jest również, że ze względu na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia, terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego. Również w Unii Europejskiej wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco została zarejestrowana w sierpniu 2020 r., po uprzednim nadaniu tej terapii statusu „sierocego” (który został podtrzymany również po rejestracji). Pozytywna decyzja rejestracyjna Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu chorych o genotypie F/F była oparta o wykazaną przewagę terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor nad znaną terapią dwuskładnikową – tezakaftor/iwakaftor, w szczególności w zakresie poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoce istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R) oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie. W subpopulacji chorych o genotypie F/MF rejestracja

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*

oparta była o wykazane korzyści nad stosowaniem opieki standardowej, obejmującej terapię wyłącznie objawowe, w postaci poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoce istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R); zwiększenia wartości wskaźnika BMI; zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie (APD Kaftrio 2021).

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 12 roku życia z genotypem F/F bądź F/MF spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu lekowego.

Aktualnie w Polsce we wnioskowanej populacji docelowej dostępne są jedynie terapie obejmujące grupę metod leczenia ukierunkowaną na opanowanie określonych objawów i powikłań choroby (leczenie wyłącznie objawowe). Jakkolwiek obecny standard leczenia pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie wielu istotnych obszarów patologii charakterystycznych dla mukowiscydozy, żadna z nich nie może spowodować poprawy w zakresie nieprawidłowego działania białka CFTR, stanowiącego mechanizm przyczynowy choroby. Wnioskowana terapia tj. leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów CFTR. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów CFTR działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek CFTR i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy (*Clancy 2018, Taylor-Cousar 2019*). Należy podkreślić, że w momencie refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco, będzie ona stanowić jedyną dostępną opcję przyczynowego leczenia mukowiscydozy we wnioskowanej populacji docelowej, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną we wnioskowanej populacji docelowej, zarówno w zakresie poprawy jakości życia, jak i jego istotnego przedłużenia.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezekaافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

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*

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 28. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	przygotowanie modelu obliczeniowego analiza kosztów oszacowanie udziałów rynkowych opis metodyki oraz wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	oszacowanie liczebności populacji opis metodyki oraz wyników
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

12.1 Prognoza udziałów rynkowych

Do prognozy udziałów rynkowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco wykorzystano dane NFZ dotyczące sprzedaży leku Spinraza (nusinersen) w pierwszym roku refundacji oraz ich ekstrapolację przy pomocy modelu parametrycznego na okres drugiego roku refundacji.

Jako dopasowywany model parametryczny wykorzystano przeskalowaną sigmoidalną funkcję unipolarną o jednym wolnym parametrze (α):

$$S(t) = \frac{2}{1 + e^{-\alpha t}} - 1$$

Przeskalowana sigmoidalna funkcja unipolarna ma ważne charakterystyki, które sprawiają, że jest ona naturalnym kandydatem do modelowania udziałów rynkowych pojedynczej terapii, niekonkurującej z innymi strategiami leczenia:

- Przyjmuje wartości w zakresie od 0% do 100%,
- Wartość $S(0)$ jest równa 0% (początkowy udział rynkowy = 0%),

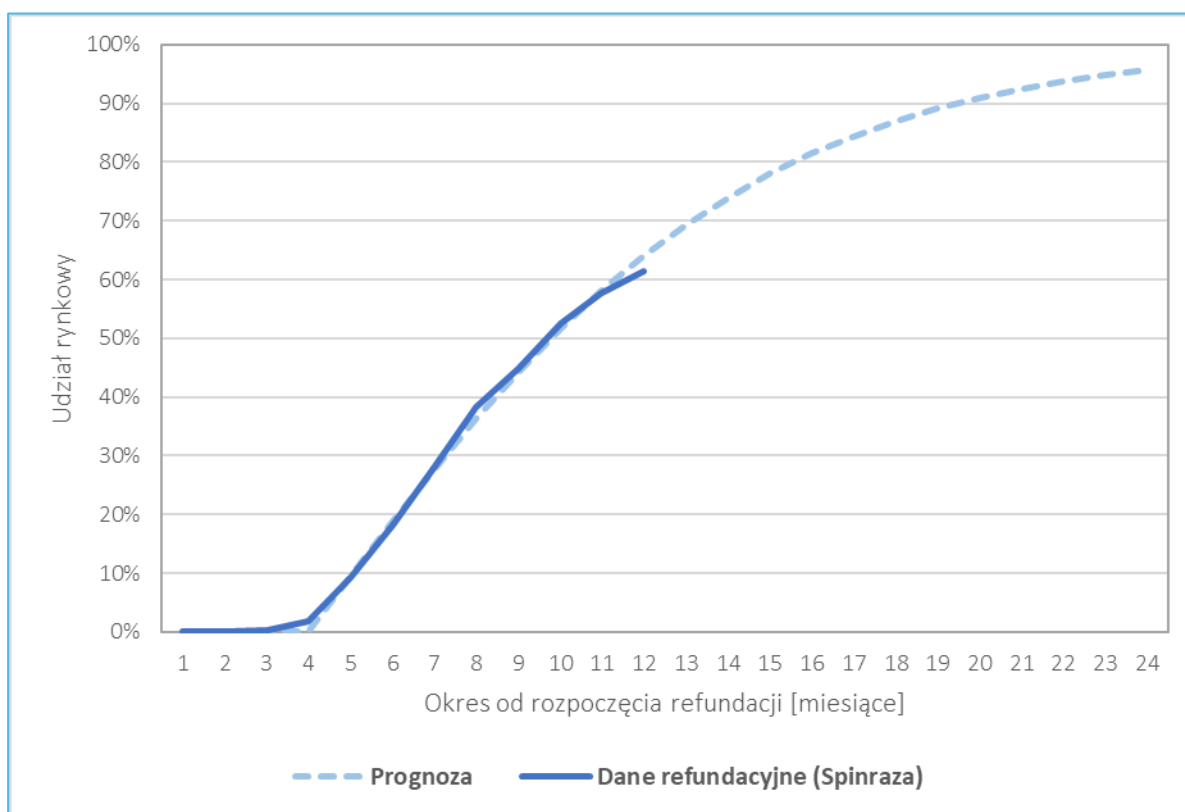
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakaftor/tezekaftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

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*

- Przy wartościach t zmierzających do nieskończoności, $S(t)$ zmierza do 100% (docelowy udział rynkowy = 100%),
- Jej pochodna jest funkcją malejącą (w początkowym etapie refundacji, prognozowane udziały przejmowane są szybciej, niż w dalszym okresie).

Dane dotyczące refundacji leku Spinraza (Tabela 6, str. 31) wskazują, że w pierwszych trzech miesiącach refundacji jego sprzedaż była praktycznie bliska zeru. Z tego powodu, celem poprawy jakości dopasowania, model parametryczny dopasowywano od czwartego miesiąca refundacji. Do dopasowania metodą najmniejszych kwadratów (LSM, z ang. *Least Squares Method*) wykorzystano pakiet *Solver* wchodzący w skład narzędzi programu *Microsoft Excel*. Dopasowana wartość parametru alfa wyniosła $\alpha = 0,190$, przy której wartość sumy kwadratów błędów wyniosła 0,0016. Jakość dopasowania oraz prognozę w okresie do 24 miesiąca refundacji przedstawia poniższy wykres.

Wykres 9. Porównanie prognozy modelu z rzeczywistymi danymi refundacyjnymi.



Jak można stwierdzić na podstawie wartości sumy kwadratów błędów oraz wizualnej inspekcji dopasowania, model parametryczny dobrze dopasował się do rzeczywistych danych refundacyjnych NFZ.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksaftor/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*

Na potrzeby analizy w okresie pierwszego roku refundacji wykorzystano obliczone na podstawie rzeczywistych danych refundacyjnych NFZ udziały rynkowe, zaś w okresie drugiego roku refundacji skorzystano z wyników dopasowanego modelu parametrycznego (Wykres 1, str. 32).

W Tabeli 29 przedstawiono udziały rynkowe przyjęte w wariacie podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Tabela 29. Udziały rynkowe ELX/TEZ/IVA+IVA w kolejnych miesiącach refundacji.

Miesiąc refundacji	Wariant Podstawowy	Wariant Minimalny	Wariant Maksymalny
1	0,0%	0,0%	0,3%
2	0,0%	0,0%	2,1%
3	0,3%	0,2%	10,6%
4	1,8%	1,5%	20,7%
5	9,3%	7,6%	32,1%
6	18,2%	14,8%	43,6%
7	28,2%	23,0%	51,2%
8	38,2%	31,1%	59,7%
9	44,9%	36,5%	65,7%
10	52,4%	42,6%	70,0%
11	57,7%	46,9%	78,9%
12	61,5%	50,0%	84,2%
13	69,3%	56,4%	88,8%
14	73,9%	60,1%	92,7%
15	78,0%	63,4%	96,1%
16	81,4%	66,2%	99,0%
17	84,4%	68,6%	100,0%
18	86,9%	70,7%	100,0%
19	89,0%	72,4%	100,0%
20	90,8%	73,9%	100,0%
21	92,4%	75,1%	100,0%
22	93,6%	76,2%	100,0%
23	94,7%	77,0%	100,0%
24	95,6%	77,8%	100,0%

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/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*

12.2 Zestawienie oszacowań kosztów

Na podstawie analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 2021*) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie pojedynczego pacjenta w pierwszym roku od momentu rozpoczęcia leczenia. W skład kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, uwzględnione również w analizie ekonomicznej.

Ze względu na przyjętą długość cyklu modelu ekonomicznego, aby wyznaczyć koszty w ujęciu miesięcznym, przedstawione w kolejnej tabeli koszty roczne podzielono przez 12, otrzymując w ten sposób średni koszt miesięczny.

Tabela 30. Roczne koszty leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA i SoC.

Genotyp	Interwencja	Koszty lekowe	Koszty leczenia standardowego	Koszty zaostżeń płucnych	Koszty przeszczepu płuca	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty monitorowania leczenia	Całkowite koszty
F/F	SoC	0 zł	47 105 zł	6 997 zł	51 083 zł	272 zł	0 zł	105 457 zł
	ELX/TEZ/IVA+IVA (z RSS)	■	26 736 zł	1 105 zł	27 229 zł	543 zł	697 zł	■
	ELX/TEZ/IVA+IVA (bez RSS)	■	26 736 zł	1 105 zł	27 229 zł	543 zł	697 zł	■
F/MF	SoC	0 zł	46 343 zł	7 106 zł	51 704 zł	272 zł	0 zł	105 425 zł
	ELX/TEZ/IVA+IVA (z RSS)	■	26 741 zł	1 731 zł	25 358 zł	544 zł	699 zł	■
	ELX/TEZ/IVA+IVA (bez RSS)	■	26 741 zł	1 731 zł	25 358 zł	544 zł	699 zł	■

Do wyznaczenia kosztów wykorzystano model ekonomiczny opisany w *AE Kaftrio 2021* przy ustawieniu horyzontu czasowego równego 1 rok.

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*

Spis Tabel

.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 4. Ośrodki leczenia mukowiscydozy w Polsce w 2015 roku (<i>Sands 2019</i>).	20
Tabela 5. Liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce.	22
Tabela 6. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/F i F/MF. ..	27
Tabela 7. Liczba chorych na mukowiscydozę w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych, chorzy o genotypach F/F i F/MF.	28
Tabela 8. Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym.	29
Tabela 9. Oszacowanie udziałów rynkowych leku Spinraza w pierwszym roku refundacji.	31
Tabela 10. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym – wariant podstawowy.	32
Tabela 11. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (warianty skrajne).	34
Tabela 12. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	36
Tabela 13. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	37
Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	38
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy, z RSS.	39
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy, z RSS.	40
Tabela 17. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	41
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny, z RSS.	42
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny, z RSS.	44
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny, z RSS.	45
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny, z RSS.	46
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.	47
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy, bez RSS.	49
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny, bez RSS.	50

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*

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny, bez RSS	51
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny, bez RSS.	52
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny, bez RSS	54
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	56
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	56
Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego.	59
Tabela 31. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika.....	64
Tabela 32. Udziały rynkowe ELX/TEZ/IVA+IVA w kolejnych miesiącach refundacji.	66
Tabela 33. Roczne koszty leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA i SoC.....	67

Spis Wykresów

Wykres 1. Prognoza udziałów docelowych w pierwszych dwóch latach refundacji ELX/TEZ/IVA+IVA.....	32
Wykres 2. Porównanie udziałów rynkowych w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.....	34
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z RSS.....	40
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z RSS.....	43
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z RSS.	46
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez RSS.....	48
Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez RSS.	51
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez RSS.	53
Wykres 9. Porównanie prognozy modelu z rzeczywistymi danymi refundacyjnymi.	65

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*

Piśmiennictwo

- AE Kaftrio 2021** [redacted] 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. Analiza Ekonomiczna. Kraków 2021
- 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/>
- APD Kaftrio 2021** [redacted] 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. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021
- AWA Kalydeco 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015. Data ukończenia: 12.06.2015 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4039-zlecenie-066-2015>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- AWA Kalydeco 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.45.2019. Data ukończenia: 04.10.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6223-176-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- AWA Orkambi 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.36.2019. Data ukończenia: 05.09.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6152-143-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 05.01.2021 r.
- ChPL Kaftrio** Charakterystyka produktu leczniczego Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletki powlekane, ostatnia zmiana z dnia 9 grudnia 2020 r., dostępna na stronie Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
Data ostatniego dostępu: 28.12.2020 r.
- Cofta 2016** Cofta S. Living better and longer with cystic fibrosis. *Adv Respir Med* 2016; 84: 307–309. doi: 10.5603/ARM.2016.0039
- ECFS Report 2018** ECFSR Annual Report 2018, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J et al, 2020. Dostęp online: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
Data ostatniego dostępu: 22.01.2021 r.

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*

- MukoKoalicja 2020** List z podziękowaniem do Ministra Zdrowia z dnia 28.10.2020. Dostęp online: <https://www.mukowiscydoza.pl/o-nas/aktualnosci/mukokoalicja-podziekowanie.html>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- 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.
- Rachel 2020** Rachel, M., Topolewicz, S., Śliwczyński, A., & Galiniak, S. (2020). Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7630.
- Sands 2015** Sands D., Zybert K, Mierzejewska E, Ołtarzewski M. Diagnosing cystic fibrosis in newborn screening in Poland - 15 years of experience. *Dev Period Med*. Jan-Mar 2015;19(1):16-24.
- 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
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Stężowska-Kubiak 2011** Stężowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Promotor: prof. dr hab. Jarosław Walkowiak, Poznań 2011