

Analiza Ekonomiczna

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przebłonowego regulatora przewodnictwa (*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 26 maja 2022 r.

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakftor/tezeakftor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przebłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	16
1 Cel analizy.....	17
2 Problem decyzyjny	17
2.1 Populacja	18
2.2 Oceniana interwencja	19
2.3 Komparatory	21
2.4 Efekty zdrowotne.....	23
3 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	26
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	32
4.1 Metodyka.....	32
4.1.1 Cel	32
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	32
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	33
4.2.1 Źródła danych wtórnych.....	33
4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	34
4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	36
5 Metodyka analizy ekonomicznej	40
5.1 Strategia analityczna.....	40
5.2 Technika analityczna	41
5.3 Perspektywa analizy.....	42
5.4 Długość cyklu modelu	43
5.1 Horyzont czasowy	43
5.2 Dyskontowanie	43
5.3 Struktura modelu ekonomicznego.....	44
5.4 Parametry kliniczne modelu	48
5.4.1 Analiza przeżycia	49
5.4.1.1 Bazowa krzywa przeżycia w populacji pacjentów z CF.....	49

5.4.1.2	Model CPH łączący charakterystyki pacjentów z przeżywalnością	53
5.4.1.3	Zestawienie przeżywalności na poziomie kohortowym	55
5.4.2	Charakterystyki wyjściowe pacjentów.....	55
5.4.2.1	Wartości ppFEV1	56
5.4.2.2	Epizody zaostrzeń płucnych (PEx)	62
5.4.2.3	Wskaźnik z-score	65
5.4.2.4	Cukrzyca powiązana z mukowiscydozą	67
5.4.3	Przerwania leczenia oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	68
5.4.3.1	Przerwania leczenia	68
5.4.3.2	Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	72
5.4.4	Przeszczep płuc	74
5.4.5	Zdarzenia niepożądane	76
6	Użyteczności stanów zdrowia.....	77
6.1	Przegląd systematyczny użyteczności	78
6.2	Omówienie przeglądu <i>Mohindru 2020</i>	81
6.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	90
6.3.1	Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym	90
6.3.2	Zdarzenia jednorazowe	91
7	Analiza kosztów	93
7.1	Koszt lekowy terapii Kaftrio + Kalydeco, Symkevi + Kalydeco oraz Kalydeco	94
7.2	Koszt diagnostyki i monitorowania aktywnego leczenia	95
7.3	Koszty standardowej opieki zdrowotnej w CF	96
7.3.1	Roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej (SoC)	96
7.3.2	Wpływ modulatorów CFTR na zużycie zasobów opieki zdrowotnej	99
7.4	Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych	102
7.5	Koszt przeszczepienia płuc.....	103
7.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	103
8	Walidacja modelu.....	104
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	104
8.2	Walidacja konwergencji	105
8.3	Walidacja zewnętrzna.....	106
9	Zestawienie parametrów modelu	107
9.1	Analiza podstawowa	107

11	Ograniczenia analizy.....	160
12	Dyskusja	163
13	Wnioski końcowe	169
14	Załączniki.....	173
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	173
14.2	Tablice trwania życia	174
14.3	Deterministyczna analiza wrażliwości – ██████████	178
14.3.1	Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).....	178
14.3.2	Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)	180
14.3.3	Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).....	182
	Spis Tabel	184
	Spis Wykresów	187
	Piśmiennictwo.....	189

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i>)
CF	Mukowiscydoza (z ang. <i>Cystic Fibrosis</i>)
CFFPR	US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ-R	Kwestionariusz Jakości Życia przeznaczony dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (z ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
CFRD	Cukrzyca związana z mukowiscydozą (z ang. <i>CF-Related Diabetes</i>)
CFTR	Gen <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
ELX	Eleksakaftor
F/F	Populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i>
F/MF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie <i>CFTR</i> (utrzymana miminalna funkcjonalność genu)
F/G	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji bramkowania
F/RF	Populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> z mutacją funkcji rezydualnej
x/G	Populacja heterozygotyczna z mutacją bramkującą w przynajmniej 1 allelu genu <i>CFTR</i> , częściowo obejmująca populację F/G
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVA	Iwakaftor
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).

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

- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg,
- Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg, oraz
- 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 chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, przygotowany w programie

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

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili pacjenci w wieku powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również z populacją z randomizowanych badań klinicznych III fazy, stanowiących główne źródło danych klinicznych dotyczących skuteczności wnioskowanej interwencji w modelu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie połączenia eleksakaftoru, tezakaftoru oraz iwakaftoru (w ramach produktu leczniczego Kaftrio) w skojarzeniu z dodatkową dawką iwakaftoru (produkt leczniczy Kalydeco) w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa. Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto będące obecnie standardem postępowania we wnioskowanej populacji: leczenie objawowe (SoC), terapię tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA+IVA) oraz

terapię iwakaftorem w monoterapii (IVA) w zależności od podgrupy populacji docelowej.

Zakres leczenia objawowego mukowiscydozy jest bardzo szeroki i zawiera między innymi:

- terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki),
- suplementację enzymów trzustkowych,
- doraźne leki rozszerzające oskrzela,
- leki przeciwzapalne,
- fizjoterapię domową,
- leczenie powikłań choroby – komplikacji górnych dróg oddechowych, cukrzycy czy problemów nefrologicznych,
- u chorych w schyłkowym stadium choroby także przeszczepy płuc i wątroby.

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

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

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

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

Różnice w efektywności oraz kosztach powiązane były z różnym tempem zmian charakterystyk pacjenta w zależności od zastosowanej interwencji. Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA) pochodziły z licznych badań klinicznych oraz wykonanych na ich podstawie porównań pośrednich. W przypadku populacji pacjentów w wieku od 12 lat było to badanie Study 102 (*Middleton*

2019, populacja F/MF), badanie Study 109 (*Sutharsan 2020*, populacja F/F), Study 104 (*Barry 2021*, populacja F/RF oraz populacja F/G), a także badanie Study 105 (*Daines 2021*, populacja F/MF i F/F). W grupie chorych zaczynających aktywne leczenie w wieku 6-11 lat uwzględniono badanie Study 116 (*Mall 2021*) oraz Study 106 (*Zemanick 2021*, populacja F/MF), badanie Study 109 (*Sutharsan 2020*, dla populacji F/F) oraz badanie Study 107 (*Ratjen 2021*, w populacji F/MF i F/F). W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat.

W celu porównania z alternatywnymi opcjami leczenia wykonano porównanie pośrednie m.in. z TEZ/IVA+IVA wykorzystując następujące źródła danych dla populacji w wieku od 12 lat: EVOLVE (*Taylor-Cousar 2017*, populacja F/F), EXPAND (*Rowe 2017*, populacja F/RF). Następnie z IVA w populacji F/G (badania STRIVE, *Ramsey 2011*, KONNECTION, *De Boeck 2014* oraz KONDUCT, *Moss 2015*). Porównanie to obejmowało jednocześnie terapię z udziałem lumakafтору w populacji F/F, który jednak finalnie nie został włączony do grona komparatorów dla Kaftrio (badania TRAFFIC/TRANSPORT, *Wainwright 2015*). W odniesieniu do pacjentów w wieku 6-11 lat uwzględniono badanie VX15-661-113 (*Walker 2019*) dla porównania z TEZ/IVA+IVA.

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

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

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

- Koszty leków terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco,
- Koszt terapii alternatywnych: TEZ/IVA+IVA (Symkevi), IVA (Kalydeco),
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (SoC), w tym:
 - Koszty opieki szpitalnej,
 - Koszty leczenia ambulatoryjnego,
 - Koszty farmakoterapii,
 - Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Oszacowanie kosztów oparto o odnalezione materiały źródłowe, w postaci badań dotyczących zużycia zasobów oraz wpływu modulatorów CFTR na ich obniżenie. W ramach analizy kosztów skorzystano między innymi z ocenianej wcześniej przez AOTMiT analizy ekonomicznej *AE Kalydeco 2014*, co zapewnia porównywalność wyników otrzymanych w niniejszej analizie z wynikami analiz dotyczących innych modulatorów CFTR (np. iwakaftor). Do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz operacji transplantu płuca wykorzystano dane opublikowane przez NFZ za pośrednictwem portalu statystyki.nfz.gov.pl.

Warunki cenowe w wariantach z i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Ceny zbytu netto produktów Kaftrio

i Kalydeco [REDACTED] pozostają na poziomie obowiązującym dla aktualnego zakresu refundacji tych produktów stosowanych łącznie (MZ 20/04/2022). [REDACTED]

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

Oprócz standardowo wymaganej analizy ekonomicznej, w ramach dodatkowej oceny czynników specyficznych dla chorób sierocych przeprowadzono wielokryterialną analizę decyzyjną, w ramach której poza czynnikami finansowymi uwzględniono również efekty wnioskowanej interwencji w zakresie odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, poprawę funkcjonowania oraz efektywność terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w porównaniu do obecnych opcji terapeutycznych. Wielokryterialna analiza decyzyjna jest narzędziem, o którego możliwości zastosowania w ramach oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich wspomina również dokument strategiczny *Polityka lekowa*

Państwa 2018-2022, a także przyjęty w sierpniu 2021 roku *Plan dla Chorób Rzadkich*.

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

Wyniki analizy ekonomicznej

ELX/TEZ/IVA+IVA vs leczenie standardowe (SoC) – populacja łączna (F/x)

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

Efekt zdrowotny terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, przypadający na jednego pacjenta, oszacowano na 16,05 QALY. W przypadku leczenia standardowego wyniósł on 8,60 QALY.

Całkowite koszty w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosły [REDACTED] zł, z czego [REDACTED] zł przypada na koszty lekowe refundacji Kaftrio i Kalydeco. W ramieniu SoC całkowite koszty wyniosły 799 tys. zł. Główną kategorią kosztową w ramieniu komparatora są koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (niezwiązane z epizodami zaostrzeń płucnych), które wynoszą 682 tys. zł.

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA wynosi 7,45 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] zł.

ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA – populacja F/F i F/RF

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

Efekt zdrowotny terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, przypadający na jednego pacjenta, oszacowano na 15,98 QALY. W przypadku leczenia TEZ/IVA+IVA wyniósł on 11,43 QALY.

Całkowite koszty w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosły [REDACTED] zł, z czego [REDACTED] zł przypada na koszty lekowe refundacji Kaftrio i Kalydeco. W ramieniu TEZ/IVA+IVA całkowite koszty wyniosły [REDACTED] zł, w tym koszt leków wynoszący [REDACTED] zł.

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA wynosi 4,55 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] zł.

ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA – populacja F/G

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, zastąpienie leczenia IVA terapią skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z **oszczędnościami** dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] zł.

Efekt zdrowotny terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, przypadający na jednego pacjenta, oszacowano na 16,07 QALY. W przypadku leczenia IVA wyniósł on 11,53 QALY, co daje efekt inkrementalny w postaci zyskanych 4,55 QALY.

Całkowite koszty w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniosły [REDACTED] zł, z czego [REDACTED] zł przypada na koszty lekowe refundacji Kaftrio i Kalydeco. W ramieniu IVA całkowite koszty wyniosły

[REDACTED] zł, w tym [REDACTED] zł przypada na koszt leku.

W obliczu tych wyników, terapia Kaftrio + Kalydeco okazała się [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] względem obowiązującego progu efektywności kosztowej, wynoszącego 166 758 zł/QALY.

Wartość wskaźnika ICUR [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED] zł/QALY vs SoC (populacja łączna F/x);
- [REDACTED] zł/QALY vs TEZ/IVA+IVA (populacja F/F i F/RF);
- [REDACTED] zł/QALY vs IVA (populacja F/G).

Analiza wrażliwości

Spośród testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów i założeń, największy wpływ na wyniki analizy miał wariant, w którym dyskontowano wyłącznie koszty we wszystkich analizowanych porównaniach. W zależności od analizowanego porównania doprowadziło to do spadku wartości ICUR o 65-68%. Istotne odchylenie o 14-20% zaobserwowano również w wariantach, w których horyzont czasowy analizy ograniczono do pierwszych 40 lat leczenia, co związane jest z faktem, że zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do przedłużenia życia pacjenta, przez co część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie czasowym wychodzącym poza ramy czasowe tego wariantu.

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości średnie ważone wartości wskaźnika ICUR były bardzo zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej i wyniosły dla porównań z SoC i TEZ/IV+IVA, odpowiednio, ██████ zł/QALY (-0,7%), ██████ zł/QALY (+2,0%), a w przypadku porównania z IVA (populacja F/G) terapia Kaftrio + Kalydeco również okazała się ██████. Na przestrzeni 200 x 1 000 iteracji zaobserwowano wyraźną zmienność inkrementalnych efektów zdrowotnych (vs SoC: średnia **7,174 QALY** [CI: 3,978 QALY – 9,262 QALY]; vs TEZ/IVA+IVA: średnia: **4,368 QALY** [CI: 2,462 QALY – 6,069 QALY]; vs IVA: średnia: **4,247 QALY** [CI: 2,399 QALY – 5,874 QALY]), natomiast niewielkie odchylenia w zakresie inkrementalnych kosztów (vs SoC: **średnia ██████ zł** [CI: ██████ zł – ██████ zł]; vs TEZ/IVA+IVA: ██████ zł [CI: ██████ zł – ██████ zł]; vs IVA: średnia: ██████ zł [CI: ██████ zł – ██████ zł]).

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej produktami leczniczymi Kaftrio oraz Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa stanowi bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do standardowego leczenia systemowego (SoC) reprezentowanego przez najlepsze leczenie objawowe, terapii TEZ/IVA+IVA oraz terapii IVA.

Uwzględniając realne koszty aktywnych terapii ██████ koszt uzyskania dodatkowego QALY dla porównania z SoC oszacowano na ██████ zł/QALY, natomiast w porównaniu ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA wyniosło

█████ zł/QALY, a w przypadku porównania z IVA terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco ██████

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

Posiadanie mutacji F508del, należącej do najczęściej występujących mutacji CFTR u chorych na mukowiscydozę, związane jest z najniższymi poziomami aktywności białka CFTR, spośród notowanych wśród chorych o znanych mutacjach (*McCague 2019, Taylor-Cousar 2019*), co oznacza, że rozważana populacja pacjentów jest szczególnie narażona na ciężki przebieg choroby. Należy zwrócić uwagę, że główną przyczyną zarówno objawów chorobowych, jak i śmiertelności u pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy jest postępująca choroba płuc (*Castellani 2017*). Czynność płuc u chorych na mukowiscydozę, ulega obniżeniu o ok. 1–3% rocznie, przy czym każdy 1% pogorszenia powoduje zwiększenie 5-letniego ryzyka zgonu o 4% (*Liou 2001*).

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

W ramach przeprowadzonej wielokryterialnej analizy decyzyjnej, terapia ELX/TEZ/IVA+IVA uzyskała ostateczny wynik w wysokości 86,53% (zakres możliwych wartości to od 0% do 100%), który znajduje się powyżej zdefiniowanego progu 21,7%, co należy interpretować jako silną rekomendację dla refundacji Kaftrio i Kalydeco.

Objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco we wnioskowanej populacji chorych będzie stanowiło uzupełnienie i poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z mukowiscydozą. Dotychczas podjęte przez Ministra Zdrowia decyzje refundacyjne w zakresie objęcia refundacją modulatorów CFTR od listopada 2020 roku oraz od marca 2022 roku dla węższego grona chorych stanowią przełom w leczeniu mukowiscydozy w Polsce. Kolejni pacjenci, którzy obecnie nie mają możliwości leczenia również czekają na swoją szansę na poprawę zarówno jakości, jak i długości życia z mukowiscydozą.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) oraz Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Populacja rozważana w niniejszej analizie stanowi poszerzenie i uzupełnienie populacji, dla której terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco została objęta refundacją od 1 marca 2022 roku.

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

- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg,
- Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg,
oraz
- 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 chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”. Szczegółowe zapisy programu lekowego przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*).

W dokumencie analizy terapię skojarzoną lekami Kaftrio i Kalydeco oznaczano skrótem ELX/TEZ/IVA+IVA lub tylko ELX/TEZ/IVA, jednak oba zapisy są tożsame, chyba że z opisu wynika inaczej.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),

- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci chorujący na mukowiscydozę, powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Z uwagi na objęcie refundacją od 1 marca 2022 roku terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR w niniejszej analizie rozważana jest populacja dopełniająca już refundowane wskazanie do wskazania rejestracyjnego leków Kaftrio z Kalydeco.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia skojarzonego ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” przedstawiono w projekcie opisu programu (APD Kaftrio 6+ 2022). Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy;
- obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa genu (CFTR);
- w wieku co najmniej 6 lat;

W związku z proponowanym zakresem refundacji oraz dostępnością dowodów klinicznych, populację rozważaną w analizie rozdzielono na następujące podgrupy:

- pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, w przedziale wiekowym od 6 do <12 lat – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/F**,
- pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji, w przedziale wiekowym od 6 do <12 lat – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/MF**,
- pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania, w wieku od 6 lat – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/G**,

- pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej, w wieku od 6 lat – populacja oznaczana skrótowo w analizie **F/RF**.

Zakres wnioskowanego wskazania obejmuje jeszcze podgrupę pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu *CFTR*, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/jeszcze nie scharakteryzowana). Jednakże z powodu ograniczonych dowodów klinicznych wyróżnienie tej populacji w analizie nie było możliwe. Może to stanowić jej ograniczenie, jednak jak wynika z danych Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczących polskich pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, w grupie osób od 6 lat, pacjenci ci stanowią jedynie 7,4% wszystkich przypadków (*BIA Kaftrio 6+ 2022*). Podział ten wynika z nieznacznych różnic w efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w wyróżnionych podgrupach (patrz: Rozdział 2.4).

2.2 Oceniana interwencja

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

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

Lek Kaftrio zarejestrowany jest do stosowania skojarzonego z iwakaftorem (produkt leczniczy Kalydeco), a ich dawkowanie w pewnym stopniu zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*).

Zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu Kaftrio, stosowane są dwa schematy dawkowania, przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kaftrio i Kalydeco – dawkowanie zalecane dla pacjentów w wieku od 6 lat.

Wiek	Dawka poranna	Dawka wieczorna
6 do < 12 lat przy masie ciała < 30 kg	Dwie tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 do < 12 lat przy masie ciała ≥ 30 kg oraz ≥ 12 lat	Dwie tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru)	Jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru

Wnioskowane prezentacje leków Kaftrio oraz Kalydeco pozwalają zatem na zaspokojenie potrzeb pacjenta przez 28 dni (zgodnie ze wskazanym dawkowaniem).

Terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana jako leczenie dodane do leczenia standardowego (objawowego, SoC). Warto podkreślić, że standardowa terapia SoC nie stanowi wprost alternatywy dla Kaftrio+Kalydeco, gdyż we wszystkich badaniach klinicznych była stosowana równolegle jako terapia *add-on* z aktywnym leczeniem lub placebo. Zatem w przypadku terapii z udziałem Kaftrio, mamy *de facto* do czynienia z porównaniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC lub ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs [aktywna terapia] + SoC. Dlatego terapia SoC, która jest absolutnie niezbędna u chorych z mukowiscydozą pomimo leczenia aktywnego, występuje w obu ramionach badania, natomiast występują różnice w zużyciu niektórych zasobów systemu (np. niższa częstość wykonywanych przeszczepień płuc).

Możliwym długofalowym efektem wdrożenia wnioskowanej terapii przyczynowej jest ograniczenie stosowania terapii objawowych (w zależności od postępu choroby, tj. jeżeli nie doszło do nieodwracalnych zmian w narządach). Z punktu widzenia oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii, przed wykazaniem wpływu na ograniczenie terapii objawowych konieczne wydaje się wykazanie efektu dodatkowego leczenia eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor względem stabilnie prowadzonej terapii objawowej (bez zakłócającego wpływu istotnych zmian dawek, wdrażania nowych leków czy też przerywania stosowania leków ze względu na wyniki leczenia). Niemniej, w ramach analizy ekonomicznej, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora uwzględniono koszty standardowego leczenia objawowego.

2.3 Komparatory

Dobór komparatorów w analizie ekonomicznej oparto na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*). Finansowanie aktywnego leczenia pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego B.112 zostało wprowadzone w Polsce w listopadzie 2020 roku (*MZ 21/10/2020*) obejmując jedną terapię:

- **iwakaftor w monoterapii (IVA)** – potwierdzone wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych (**populacja x/G**, częściowo pokrywająca się z **populacją F/G**).

Natomiast od pierwszego marca 2022 roku (*MZ 21/02/2022*) program B.112. został poszerzony o możliwość stosowania trzech kolejnych terapii:

- **lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem** – chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach (**populacja F/F**);
- **tezakaftor/iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (TEZ/IVA+IVA)** – chorzy w wieku co najmniej 6 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del (**populacja F/F**) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mający jedną z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T (**populacja F/RF**);
- **eleksakaftor/ tezakaftor /iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (ELX/TEZ/IVA+IVA)** – chorzy w wieku co najmniej 12 lat homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (**populacja F/F**) lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji (MF) genu CFTR (**populacja F/MF**).

W przypadku każdej z wyróżnionych subpopulacji jako komparator uwzględniono także brak aktywnego leczenia (SoC), zakładając, że mogą istnieć pacjenci, którzy nie są kwalifikowani do obecnego programu B.112., ale zostaliby zakwalifikowani w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla terapii Kaftrio + Kalydeco.

W przypadku populacji F/F oraz F/MF należy zwrócić uwagę, iż proponowana zmiana kryteriów włączenia oznacza jedynie objęcie refundacją młodszych dzieci, czyli przesunięcie wieku początkowego z 12 do

6 lat. W rzeczywistości, u chorych z tej grupy, którzy rozpoczynaliby terapię ELX/TEZ/IVA+IVA oznacza to porównanie 2 scenariuszy:

- istniejącego: SoC dla przedziału 6-11 lat → ELX/TEZ/IVA+IVA od 12 lat,
- nowego: ELX/TEZ/IVA+IVA od 6 lat.

Przeprowadzenie porównania dokładnie takich scenariuszy w analizie ekonomicznej jest utrudnione, szczególnie ze względu na dostępność danych klinicznych. W związku z tym uznano, że właściwe będzie uproszczone porównanie zastosowania leczenia aktywnego z SoC w obu scenariuszach od tego samego punktu czasowego (6 lat):

- scenariusz istniejący: SoC od 6 lat,
- scenariusz nowy: ELX/TEZ/IVA+IVA od 6 lat.

Takie porównanie pozwala ocenić korzyść z zastosowania terapii Kaftrio + Kalydeco wcześniej, u młodszych pacjentów, a uzyskany wynik można zestawić z wynikiem uzyskanym dla analogicznego porównania przy założeniu wieku początkowego 12 lat.

Jeśli chodzi o terapię z udziałem **lumakaftoru**, obecnie refundowana forma tego leku to wyłącznie granulata, który zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Orkambi*) przeznaczona jest tylko dla dzieci w wieku od 2 do <6 lat (dla dzieci starszych ChPL odsyła do części dotyczącej nierefundowanej formy tabletkowej). Stąd wydaje się, że obecnie w programie lekowym B.112. stosowanie lumakaftoru nie będzie kontynuowane u dzieci po ukończeniu 6 lat, gdyż zamiast tego otrzymają inny refundowany schemat leczenia: TEZ/IVA+IVA lub ELX/TEZ/IVA+IVA (po rozszerzeniu refundacji).

W poniższej tabeli podsumowano komparatory dla terapii Kaftrio + Kalydeco w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych.

Tabela 2. Kaftrio – podsumowanie doboru komparatorów w populacji chorych od 6 lat.

Genotyp pacjenta	Komparator
F/F	1. TEZ/IVA+IVA 2. SoC
F/MF	1. SoC
F/G	1. IVA 2. SoC
F/RF	1. TEZ/IVA+IVA

Genotyp pacjenta	Komparator
2. SoC	

Jak wspomniano wyżej, jednym z komparatorów w analizie jest **leczenie standardowe** (SoC, z ang. Standard of Care), mające charakter zindywidualizowanego leczenia objawowego mukowiscydozy, którego zasady opisano w dokumencie przedstawiającym analizę problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*). Aktualnie w wykazie leków refundowanych w objawowym leczeniu mukowiscydozy znajdują się antybiotyki doustne (azytromycyna) i wziewne (kolistyna, tobramycyna), leki mukolityczne (dornaza alfa), leki wziewne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, fenoterol + bromek ipratropium), enzymy trzustkowe, kwas ursodeoksycholowy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (*MZ 20/04/2022*). Uwzględnione jako komparator leczenie objawowe mukowiscydozy obejmuje więc szereg leków a także procedur medycznych, w ramach których należy wyszczególnić między innymi:

- terapię inhalacyjną układu oddechowego (w tym leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki),
- suplementację enzymów trzustkowych,
- doraźne leki rozszerzające oskrzela,
- leki przeciwzapalne,
- fizjoterapię domową,
- leczenie powikłań choroby – komplikacji górnych dróg oddechowych, cukrzycy czy problemów nefrologicznych,
- u chorych w schyłkowym stadium choroby także przeszczepy płuc i wątroby.

Zastosowanie terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów z mukowiscydozą nie zastąpi zupełnie wyżej wymienionych świadczeń (aczkolwiek będzie prowadzić do zmniejszenia zużycia zasobów opieki zdrowotnej – szczegóły przedstawiono w Rozdziale 7, str. 93), dlatego też dla każdego z wykonanych porównań, w obu ramionach modelu ekonomicznego uwzględniono koszty standardowej opieki nad pacjentem, tj. także jako terapii dodanej do leczenia aktywnego (np. ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC).

2.4 Efekty zdrowotne

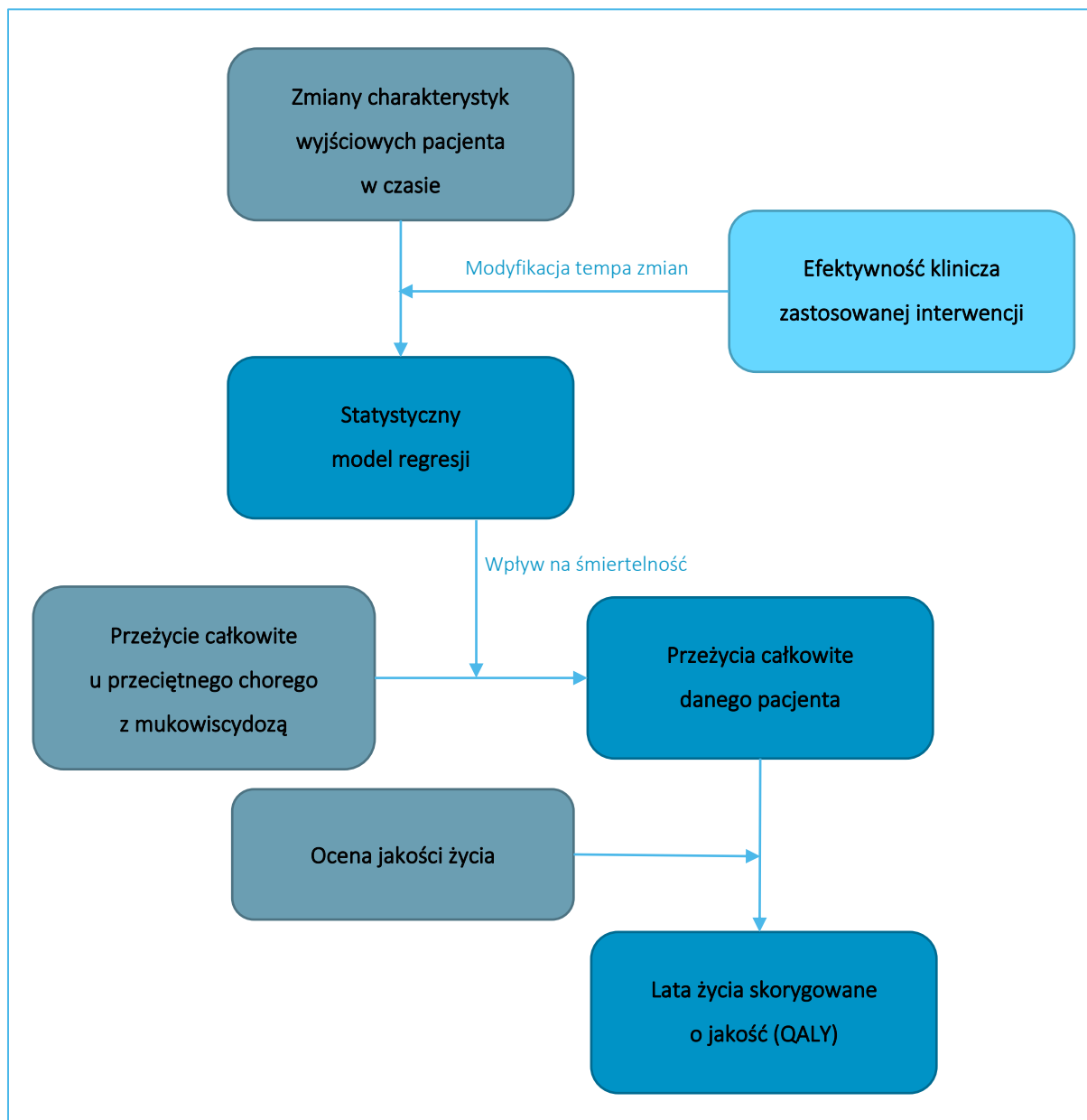
Główną miarą efektów zdrowotnych osiąganych przez porównywane interwencje w analizie ekonomicznej są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Jest to jednostka efektu

zdrowotnego preferowana przez Wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Liczbę lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie czasowym analizy wyznaczono w oparciu o:

- Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą,
- Statystyczny model regresji, wyznaczający zależność pomiędzy zmianami w wartości kluczowych charakterystyk klinicznych (jak np. wartość ppFEV1) zachodzącymi w trakcie życia chorego, a prawdopodobieństwem zgonu,
- Efektywność porównywanych interwencji wyznaczoną w ramach badań klinicznych oraz przeprowadzonego porównania pośredniego,
- Ocenę jakości życia chorego (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*) w oparciu o wartości użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych – uwzględniono wyniki przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.

Jak szczegółowo przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 6+ 2022*, w racjonalnym horyzoncie czasowym nie jest możliwa bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii mukowiscydozy na przeżycie/śmiertelność w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Możliwa jest natomiast ocena skuteczności nowych terapii poprzez badanie wpływu na inne wyniki istotne klinicznie wskazane w wytycznych AOTMiT, tj. punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia, a także zastępcze punkty końcowe o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie niemożliwymi do oceny (w rozpatrywanym przypadku: z przeżyciem/śmiertelnością). Ocena efektywności klinicznej nowej interwencji stosowanej w leczeniu mukowiscydozy powinna zatem obejmować kluczowe miary wpływu na każdy z czynników ryzyka związanych z ryzykiem zgonu, czyli między innymi czynność oddechową, odżywienie czy też częstość epizodów zaostrzeń płucnych (*Liou 2001*).

Wykres 1. Schemat oszacowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej.



Wykres 1 przedstawia schemat oszacowania efektów zdrowotnych osiągniętych dzięki zastosowaniu porównywanych interwencji.

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

Na podstawie oceny wyżej wymienionych czynników, wykorzystując szeroko zwalidowany statystyczny model ich wpływu na ryzyko zgonu, w ramach analizy przygotowano model obliczeniowy pozwalający

na wiarygodną ocenę wpływu terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na jakość życia oraz długość przeżycia całkowitego pacjentów z mukowiscydozą.

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

Aktualnie produkty lecznicze Kaftrio oraz Kalydeco są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę ICD-10 E84” (załącznik B.112, MZ 20/04/2022).

Tabela 3. Aktualne warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco.

Nazwa i zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 75 mg/50 mg/100 mg,	00351167143902	47 389,85 zł	49 759,34 zł	49 759,34 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 150 mg	00351167136201	27 103,63 zł	28 458,81 zł	28 458,81 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), 56 tabl. powł. a 150 mg	00351167104606	67 176,00 zł	70 534,80 zł	70 534,80 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), granul. 56 saszetek a 50 mg	00351167112205	67 176,00 zł	70 534,80 zł	70 534,80 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 75 mg	00351167144503	27 103,63 zł	28 458,81 zł	28 458,81 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), granul. 56 saszetek a 75 mg	00351167113103	67 176,00 zł	70 534,80 zł	70 534,80 zł	0 zł (bezpłatny)

Wnioskowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktów Kaftrio i Kalydeco dotyczyć będzie wyróżnionych w tabeli powyżej (pogrubienie) obecnie refundowanych prezentacji oraz dodatkowej prezentacji Kaftrio z obniżoną dawką, przeznaczoną dla dzieci w wieku od 6 <12 lat i o masie ciała < 30 kg.

Wnioskowane warunki refundacyjne wymienionych produktów przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Wnioskowane warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco przeznaczonych do stosowania w ramach rozszerzonego wskazania.

Nazwa i zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor),	00351167143902	47 389,85 zł	49 759,34 zł	49 759,34 zł	0 zł (bezpłatny)

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Nazwa i zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
56 tabletek powł. a 75 mg/50 mg/100 mg,					
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 37,5 mg/25 mg/50 mg,	00351167149409	47 389,85 zł	49 759,34 zł	49 759,34 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 150 mg	00351167136201	27 103,63 zł	28 458,81 zł	28 458,81 zł	0 zł (bezpłatny)
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 75 mg	00351167144503	27 103,63 zł	28 458,81 zł	28 458,81 zł	0 zł (bezpłatny)

Warunki refundacji produktów już obecnie umieszczonych na wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego B.112. nie zmienią się, natomiast wycena dodatkowej prezentacji Kaftrio będzie identyczna jak prezentacji z wyższymi dawkami leków składowych.

Lek Kaftrio w dawce 37,5 mg/25 mg/50 mg spełnia kryteria kwalifikacji do już istniejącej, wspólnej grupy limitowej, o której mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na obecność tej samej nazwy międzynarodowej, tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do już refundowanego w Polsce produktu leczniczego Kaftrio w dawce 75 mg/50 mg/100 mg znajdującego się w grupie limitowej „1216.3, lwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor” (MZ 20/04/2022). W związku z powyższym na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011)* należy stwierdzić, że produkt leczniczy Kaftrio w dawce 37,5 mg/25 mg/50 mg kwalifikuje się do już istniejącej grupy limitowej w ramach wykazu leków refundowanych „1216.3, lwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor”, a także będzie on wyznaczał podstawę limitu refundacyjnego w tej grupie. Założenie te przyjęto, prognozując, że spełnione zostaną warunki z art. 15 ust. 11 (*Ustawa 2011*): „Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją leków Kaftrio podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kaftrio.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Nazwa handlowa	Kaftrio	Kaftrio
Kod EAN	00351167143902	00351167149409
Substancja czynna	Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor	Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor
Dawka	75 mg/50 mg/100 mg	37,5 mg/25 mg/50 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	56 tabletek	56 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	W ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	43 879,49 zł	43 879,49 zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	47 389,85 zł	47 389,85 zł
Cena hurtowa ³⁾	49 759,34 zł	49 759,34 zł
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor”	Włączenie do obecnie istniejącej grupy limitowej „1216.3, Iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor”
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD ⁴⁾	Iwakaftor: 150 mg Tezakaftor: 100 mg Eleksakaftor: 200 mg	Iwakaftor: 75 mg Tezakaftor: 50 mg Eleksakaftor: 100 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28	28
Cena hurtowa / PDD	1 777,12 zł	1 777,12 zł
Wysokość limitu finansowania	49 759,34 zł	49 759,34 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	49 759,34 zł	49 759,34 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	1 567,12 zł	1 567,12 zł

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Liczba PDD w opakowaniu	28	28
Cena hurtowa / PDD	1 016,39 zł	1 016,39 zł
Wysokość limitu finansowania	28 458,81 zł	28 458,81 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	28 458,81 zł	28 458,81 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	896,28 zł	896,28 zł

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ W oparciu o dawkowanie zgodne z *ChPL Kalydeco* i wnioskowanym programem lekowym.

⁵⁾ Według ceny zbytu netto.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

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

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

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

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Rodzaj badania	Analiza ekonomiczna w dowolnej formie (kosztów-użyteczności, minimalizacji-kosztów, kosztów-konsekwencji, itp.)	Badanie nie dotyczące oceny ekonomicznej
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	ELX/TEZ/IVA+IVA (produkty lecznicze Kaftrio i Kalydeco)	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Powiązane z kosztami i/lub efektami zdrowotnymi (np. całkowite koszty, osiągnięte QALY)	Inne punkty końcowe (np. wyłącznie wpływ na budżet płatnika)
Język	Angielski, Niemiecki, Polski, Francuski, Włoski	Inny niż w kryteriach włączenia
Rodzaj publikacji	Publikacja pełnotekstowa, abstrakt konferencyjny, opracowanie w formie raportu	Inny niż w kryteriach włączenia

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

4.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 18.05.2022 r., zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznych PubMed oraz Embase. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania, przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	ivacaftor	1052
2	tezacaftor	290
3	elexacaftor	191
4	#1 AND #2	276
5	#3 OR #4	282
6	Trikafta OR Kaftrio	70
7	#5 OR #6	293
8	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 433 858
9	#7 AND #8	15
Data przeszukania: 18.05.2022 r.		

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('ivacaftor'/exp OR ivacaftor) AND [embase]/lim	3 677
2	('tezacaftor'/exp OR tezacaftor) AND [embase]/lim	1 051
3	('elexacaftor'/exp OR elexacaftor) AND [embase]/lim	588
4	#1 AND #2	1 006
5	#3 OR #4	1 018
6	(trikafta OR Kaftrio) AND [embase]/lim	139
7	#5 OR #6	1 043
8	(cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic) AND [embase]/lim	1 029 840

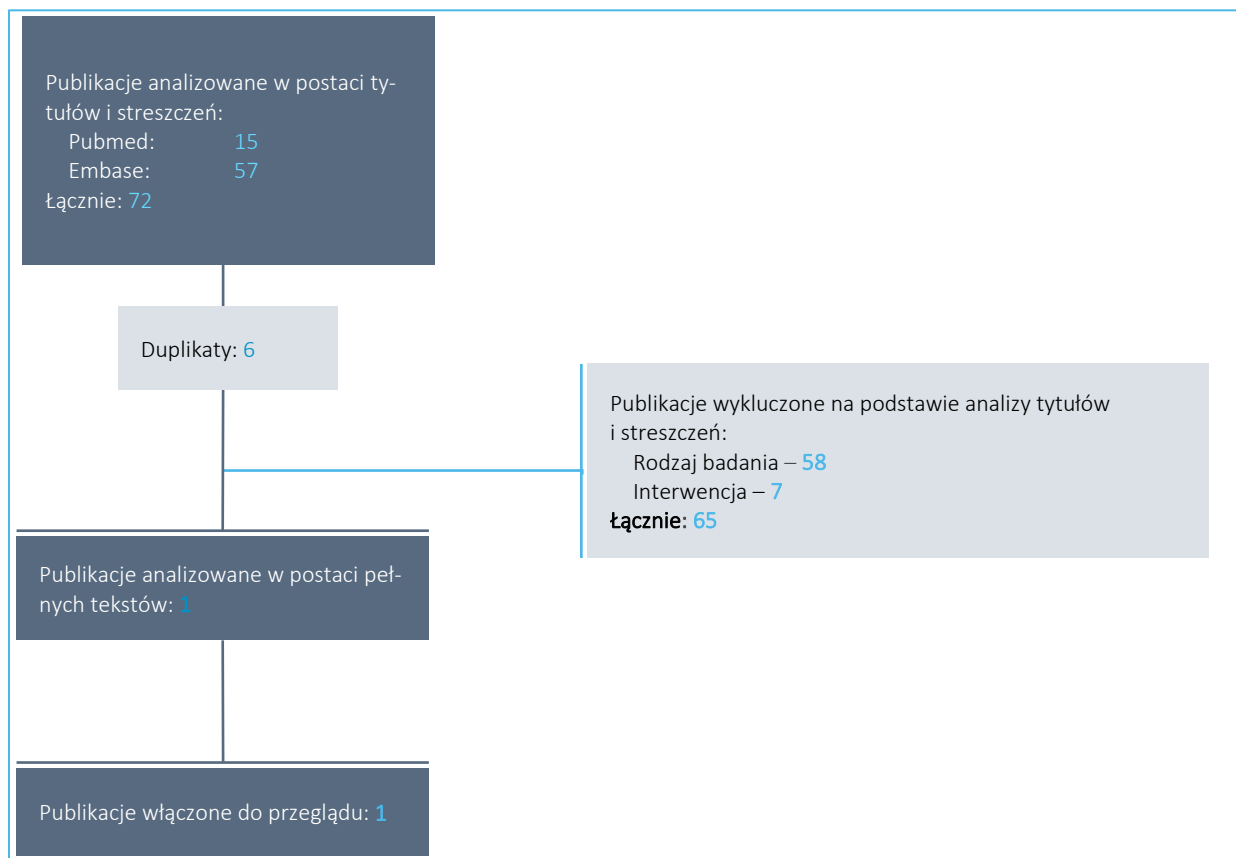
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
9	#7 AND #8	57
Data wyszukiwania: 18.05.2022 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 72 publikacje, które zostały podane dalszej analizie.

4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 72 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono **jedną pełną publikację**, spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu (Rubin 2022). Większość z odnalezionych

publikacji nie dotyczyła opracowań ekonomicznych. W przypadku odnalezionych pozostałych 7 publikacji dotyczących badań z zakresu farmakoekonomii, ocenianą w nich interwencją nie była wnioskowana terapia ELX/TEZ/IVA+IVA. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej, w której odnaleziono wyniki oceny opłacalności leczenia ELX/TEZ/IVA chorych na mukowiscydozę.

Tabela 10. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Rubin 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone; ▪ Populacja: chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, z mutacją F/MF; ▪ Sposób modelowania: mikrosymulacja; ▪ Typ analizy: CEA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: 3,0% (koszty i efekty) ▪ Użyteczności: w oparciu o wyniki EQ-5D z publikacji <i>Solem 2016</i>¹; ▪ Źródło danych klinicznych: publikacje <i>Middleton 2019</i>², <i>Konstan 2007</i>³, <i>Konstan 2012</i>⁴, <i>Daines 2021</i>⁵, <i>Whiting 2014</i>⁶, <i>Goss 2007</i>⁷; ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 	ELX/TEZ/IVA+BSC vs BSC	<p>Analiza podstawowa</p> <p>ICER: 482 000 \$/QALY</p> <p>($\Delta$QALY: 9,2;</p> <p>$\Delta$LY: 9,1;</p> <p>$\Delta$Koszty: 4 416 000 \$)</p>

- 1 Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, et al. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:63;
- 2 Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819;
- 3 Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007 Aug;151(2):134-9, 139.e1;
- 4 Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(5):405-411;
- 5 Daines CL, Tullis E, Costa S, et al., editors. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 96-week interim results from an open-label extension study. 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual); 2-5 November 2021;
- 6 Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014 Mar;18(18):1-106;
- 7 Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):360-7.

W publikacji *Rubin 2022* przedstawiono analizę efektywności-kosztów. Głównym celem analizy było wykazanie ograniczeń standardowych metod oceny opłacalności technologii medycznych w przypadku chorób rzadkich, takich jak mukowiscydoza. Ocenę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Populację docelową stanowili chorzy na mukowiscydozę w wieku ≥ 12 lat, ze zidentyfikowaną mutacją F/MF. Ocenianą interwencją stanowił schemat ELX/TEZ/IVA+BSC, natomiast jako komparator przyjęto BSC. W analizie podstawowej, przeprowadzonej według standardowych metod oceny, inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy

482 000 \$/QALY. Autorzy analizy zaznaczyli, że otrzymany wynik ICER jest bardzo wysoki, jednak podkreślono, że leczenie wykazuje znaczne korzyści kliniczne (Δ QALY: 9,2; Δ LY: 9,1). Jednocześnie przeanalizowano wpływ przyjęcia niestandardowych założeń modelu ekonomicznego na wynik analizy: obniżenie stopy dyskontowej dla efektów względem stopy dyskontowej dla kosztów, wprowadzenie dodatkowej korekty użyteczności od rodzaju zastosowanego leczenia, nienaliczanie kosztów terapii w fazie wydłużonego przeżycia oraz uwzględnienie erozji cenowej dla aktywnych terapii. Przyjęcie powyższych założeń skutkowało obniżeniem wartości wskaźnika ICUR aż o 75% względem wyniku podstawowego. Autorzy analizy wskazują, że standardowe założenia modelowania w przypadku innowacyjnych terapii chorób rzadkich o charakterze przewlekłym mogą ograniczać wnioskowanie na temat opłacalności tych terapii.

4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano portale zagranicznych Agencji HTA, których opinie uwzględniono również w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*):

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

W ramach analizy problemu decyzyjnego odnaleziono rekomendacje wydane przez dwie agencje HTA: HAS oraz IQWiG (ich opis przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 6+ 2022*).

Odnaleziono rekomendacje wydane przez 4 agencje: HAS (*HAS 2020*) i IQWiG (*IQWiG 2020a*, *IQWiG 2020b*, *IQWiG 2020c*, *IQWiG 2020d*, *IQWiG 2021*, *IQWiG 2021a*, *IQWiG 2021b*, *IQWiG 2021c*, *IQWiG 2021d* uzupełnione decyzjami G-BA: *G-BA 2021a*, *G-BA 2021b*, *G-BA 2021c*, *G-BA 2021d*), CADTH (CA-

DTH 2021a), PBAC (*PBAC 2021*). Odnaleziono również adnotacje o planowanym/trwającym lub wstrzymanym procesie oceny na stronach: CADTH (*CADTH 2021b*) i NICE (*NICE 2020a*, *NICE 2020b*, *NICE 2020c*). Spośród wymienionych wyżej odnalezionych rekomendacji dokumenty odnoszące się do oceny ekonomicznej wnioskowanej interwencji odnaleziono w rekomendacjach HAS (*HAS 2020*), CADTH (*CADTH 2021a*), PBAC (*PBAC 2021*).

Tabela 11. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Metodyka	Porównanie	Wynik
HAS 2020		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Francja ▪ Populacja: CF u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i> lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu <i>CFTR</i>, z mutacją MF ▪ Sposób modelowania: mikrosymulacja ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego ▪ Horyzont czasowy: 40 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: w analizie podstawowej dane z kwestionariusza CFQ-R-8D, co uznano za niezasadne, w ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z EQ-5D ▪ Próg opłacalności: bd. 	ELX/TEZ/IVA vs BSC	<p><u>Analiza wrażliwości uznana przez oceniających za nieobarczoną niepewnością:</u></p> <p>Subpopulacja F/MF – vs BSC ICER: 845 9102 €/QALY</p> <p>Subpopulacji F/F – vs BSC ICER: 853 705 €/QALY</p> <p><u>Analiza podstawowa (unieważniona przez CEESP):</u></p> <p>Subpopulacja F/MF – vs BSC ICER: 652 265 €/QALY</p> <p>Subpopulacji F/F – vs BSC ICER: 665 533 €/QALY</p>
CADTH 2021a		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: pacjenci w wieku co najmniej 12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x) ▪ Sposób modelowania: mikrosymulacja ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego ▪ Horyzont czasowy: dożywotni (65 lat) ▪ Dyskontowanie: 1,5% (koszty i efekty) ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	ELX/TEZ/IVA vs BSC W subpopulacji F/G: ELX/TEZ/IVA vs IVA	<p><u>W ocenie wnioskodawcy:</u></p> <p>Subpopulacja F/F – vs BSC ICER: 358 763 \$/QALY Inkrementalny koszt: 4 638 324 \$ Inkrementalne QALY: 12,93</p> <p>Subpopulacja F/MF – vs BSC ICER: 358 597 \$/QALY Inkrementalny koszt: 4 526 116 \$ Inkrementalne QALY: 12,59</p> <p>Subpopulacja F/RF – vs BSC ICER: 531 195 \$/QALY Inkrementalny koszt: 3 782 240 \$ Inkrementalne QALY: 7,12</p> <p>Subpopulacja F/G – vs IVA ICER: 256 956 \$/QALY Inkrementalny koszt: 1 082 149 \$</p>

Metodyka	Porównanie	Wynik
		Inkrementalne QALY: 4,21
		Wyliczenia CADTH:
		Subpopulacja F/F – vs BSC
		ICER: 1 140 840 \$/QALY
		Inkrementalne QALY: 7,16
		Subpopulacja F/MF – vs BSC
		ICER: 1 150 105 \$/QALY,
		Inkrementalne QALY: 6,88
		Subpopulacja F/RF – vs BSC
		ICER: 1 911 977 \$/QALY
		Inkrementalne QALY: 3,35
		Subpopulacja F/RF – vs BSC
		ICER: 1 067 215 \$/QALY
		Inkrementalne QALY: 6,82
		Subpopulacja F/G – vs IVA
		ICER: 181 718 \$/QALY
		Inkrementalne QALY: 2,70

PBAC 2021

- Kraj: Australia

- Populacja: leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z przynajmniej jedną mutacją F508del genu CFTR (F/x). Populacja docelowa została podzielona na pięć subpopulacji:

- (1) pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR (F/F);
- (2) pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (F/RF);
- (3) pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją bramkowania (F/G);
- (4) pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją minimalnej funkcji genu CFTR (F/MF);
- (5) pacjentów heterozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR, u których druga mutacja nie jest znana lub nie została do tej pory zaklasyfikowana jako mutacja bramkowania, mutacja funkcji rezydualnej lub mutacja minimalnej funkcji genu CFTR (F/ jeszcze nie scharakteryzowana).

Subpopulacja F/F:
ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA
(Symdeko)

Wartości ICER utajniono

Subpopulacja F/RF:
ELX/TEZ/IVA vs TEZ/IVA
(Symdeko)

Subpopulacja F/F vs TEZ/IVA
Inkrementalne lata życia: 3,19
Inkrementalne QALY: 4,55

Subpopulacja F/G:
ELX/TEZ/IVA vs IVA (Kaly-
deco)

Subpopulacja F/RF vs TEZ/IVA
Inkrementalne lata życia: 1,14
Inkrementalne QALY: 2,25

Subpopulacja F/MF:
ELX/TEZ/IVA vs BSC

Subpopulacja F/MF vs BSC
Inkrementalne lata życia: 5,44
Inkrementalne QALY: 6,47

- Sposób modelowania: mikrosymulacja
- Typ analizy: CUA
- Perspektywa: płatnika publicznego
- Horyzont czasowy: dożywotni (65 lat)
- Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty)

Metodyka	Porównanie	Wynik
<ul style="list-style-type: none"> Użyteczności: użyteczności oparte na poziomie ppFEV1 (opinia eksperta), po przeszczepieniu płuc (<i>Anyanwu 2002</i>), wartości inkrementalne po zastosowanym leczeniu (badanie VX17-445-102) Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 		

W rekomendacji *HAS 2020* terapia lekami Kaftrio i Kalydeco była również przedmiotem opinii ekonomicznej wydanej przez Komisję Oceny Gospodarczej i Zdrowia Publicznego (CEESP) w dniu 02.09.2021 r. Opinia ekonomiczna dotyczyła tego samego wskazania, co wnioski o refundację, a mianowicie leczenia pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat i starszych z subpopulacji F/F lub F/MF. Pomimo, że przedstawione analizy porównawcze budziły duże zastrzeżenie co do metody szacowania użyteczności, CEESP była w stanie wnioskować o efektywności kosztowej terapii dzięki dostępnym wynikom analizy wrażliwości, nieobarczoną niepewnością. Zgodnie z założeniami przyjętymi przez Wnioskodawcę w analizie wrażliwości stosowanie terapii związane jest z ICER w wysokości 845 902 €/QALY w porównaniu z BSC u pacjentów z subpopulacji F/MF oraz z ICER w wysokości 853 705 €/QALY w porównaniu z BSC u pacjentów z subpopulacji F/F w 40-letnim horyzoncie czasowym. Jak wskazano w opinii, wykazany ICER jest niezwykle wysoki, a wyniki analiz są uzależnione od optymistycznych założeń. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją leku Kaftrio we wnioskowanym wskazaniu podwoiłoby wydatki płatnika w porównaniu ze stanem obecnym (*HAS 2020*).

W rekomendacji kanadyjskiej *CADTH 2021a* na podstawie podanej przez Wnioskodawcę ceny leku Trikafta i publicznie podanych cen za wszystkie inne leki, wartość ICER dla IVA/TEZ/ELX wynosiła: 1 140 840 \$/QALY dla genotypu F/F, 1 150 105 \$/QALY dla genotypu F/MF, 1 911 977 \$/QALY dla genotypu F/RF oraz 1 067 215 \$/QALY genotypu F/G w porównaniu z BSC. Dla genotypu F/G ICER dla terapii IVA/TEZ/ELX wyniósł 181 718 \$/QALY w porównaniu z monoterapią IVA. Przy wyliczonych wartościach ICER terapia IVA/TEZ/ELX nie jest efektywna kosztowo, w związku z czym wymagane jest obniżenie ceny leku o $\geq 90\%$ dla wszystkich czterech genotypów.

W rekomendacji australijskiej wnioskodawca przyjął różny roczny koszt terapii IVA/TEZ/ELX dla wyróżnionych subpopulacji (F/F, F/RF i F/MF), co skutkowało wartościami ICER w przedziale 155,000 \$ < \$255,000 \$/QALY (dokładne wartości ICER utajniono). Następnie roczne koszty były ważone udziałem każdej z subpopulacji (57,5% dla F/F, 5,9% dla F/RF i 36,5% dla F/MF) w celu uzyskania średniej ważonej ceny ELX/TEZ/IVA. Uznano, że zastosowanie ważonej ceny rocznej dla każdej populacji w modelu ekonomicznym ma charakter informacyjny, ponieważ umożliwiło oddzielne rozważenie względnej wartości

IVA/TEZ/ELX w każdej z populacji. Wyniki kluczowych jednowymiarowych analiz wrażliwości sugerują, że model był najbardziej wrażliwy na usunięcie założenia o uzyskanych latach życia, a następnie od ustalenia horyzontu czasowego na 20 lat i usunięcia przyrostu użyteczności specyficznej dla leczenia. Wyniki były również wrażliwe na założenia dotyczące długoterminowego spadku ppFEV1 (*PABC 2021*).

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Kaftrio 6+ 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ELX/TEZ/IVA+IVA oraz komparatorów (*AKL Kaftrio 6+ 2022*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model został przygotowany w arkuszu Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

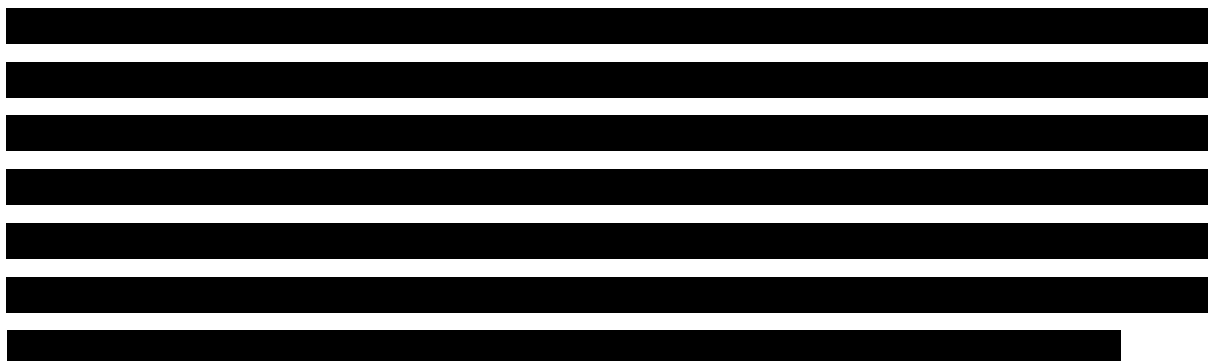
W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).



5.2 Technika analityczna

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

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

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza

trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono i opisano kilka badań RCT porównujących terapię ELX/TEZ/IVA+IVA z inną opcją leczenia mukowiscydozy:

- 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA oraz IVA w populacjach o genotypie odpowiednio F/RF i F/G, w wieku ≥ 12 lat: AURORA (VX18-445-104; NCT04058353; publikacja *Barry 2021*);
- 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC u dorosłych chorych o genotypie F/MF oraz z TEZ/IVA+IVA u pacjentów w populacji F/F: VX16-445-001 (NCT03227471; publikacja *Keating 2018*);
- 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku ≥ 12 lat: VX17-445-102 (NCT03525444; publikacja *Middleton 2019*);
- 1 badanie RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC w populacji o genotypie F/MF, w wieku 6-11 lat: GALILEO (VX19-445-116; NCT04353817; *Mall 2021*) oraz faza OLE tego badania – GALILEO OLE (VX20-445-119; NCT04545515; nieopublikowane materiały od Podmiotu Odpowiedzialnego *Mall 2021*);
- 2 badania RCT porównujące ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA w populacji o genotypie F/F, w wieku ≥ 12 lat: VX17-445-103 (NCT03525548; publikacja *Heijerman 2019*) oraz VX18-445-109 (NCT04105972; publikacja *Sutharsan 2021*).

W obliczu wykazania w obrębie wnioskowanej populacji F/x wyższej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji nad uwzględnionymi komparatorami (*AKL Kaftrio 6+ 2022*), odpowiadającymi polskiej praktyce klinicznej, należy uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

W przypadku niniejszej analizy ekonomicznej, znacząca większość kosztów związanych z postępowaniem z pacjentami chorymi na mukowiscydozę ponoszona jest przez płatnika publicznego, a ewentualne dopłaty pacjentów stanowią zanedbywalną składową tych kosztów. W związku z tym, zasadne jest założenie, iż wyniki analizy wygenerowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (PPP+P). Z tego względu w analizie ekonomicznej przedstawiono tylko jeden zestaw wyników (PPP=PPP+P).

5.4 Długość cyklu modelu

Dożywotni horyzont czasowy podzielono na cykle o dwóch różnych długościach. Na początku, przez pierwsze dwa lata każdej symulacji, długość cyklu modelu wynosi cztery tygodnie, co pozwala na szczegółowe zamodelowanie efektu osiąganego w trakcie badań klinicznych. Następnie długość cyklu wydłużona jest do 1 roku. Adaptacyjne podejście do wyznaczenia długości cyklu ogranicza złożoność obliczeniową modelu ekonomicznego, jednocześnie zapewniając odpowiednią szczegółowość na początkowym etapie modelowania, pozwalając uwzględnić dostępne dane z badań klinicznych.

5.1 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ze względu na strukturę modelu w formie mikrosymulacji (szczegółowo opisano ją w Rozdziale 5.3) oraz wysoką śmiertelność wśród pacjentów z mukowiscydozą – prognozowana na podstawie danych rejestrowych mediana przeżycia całkowitego wynosi 40,8 lat, zaś krzywe przeżycia osiągają wartości bliskie 0 w momencie gdy pacjent osiąga wiek około 80 lat, nie wprowadzono do modelu żadnych ograniczeń związanych z potencjalną maksymalną długością czasu modelowania przebiegu choroby u pacjenta.

5.2 Dyskontowanie

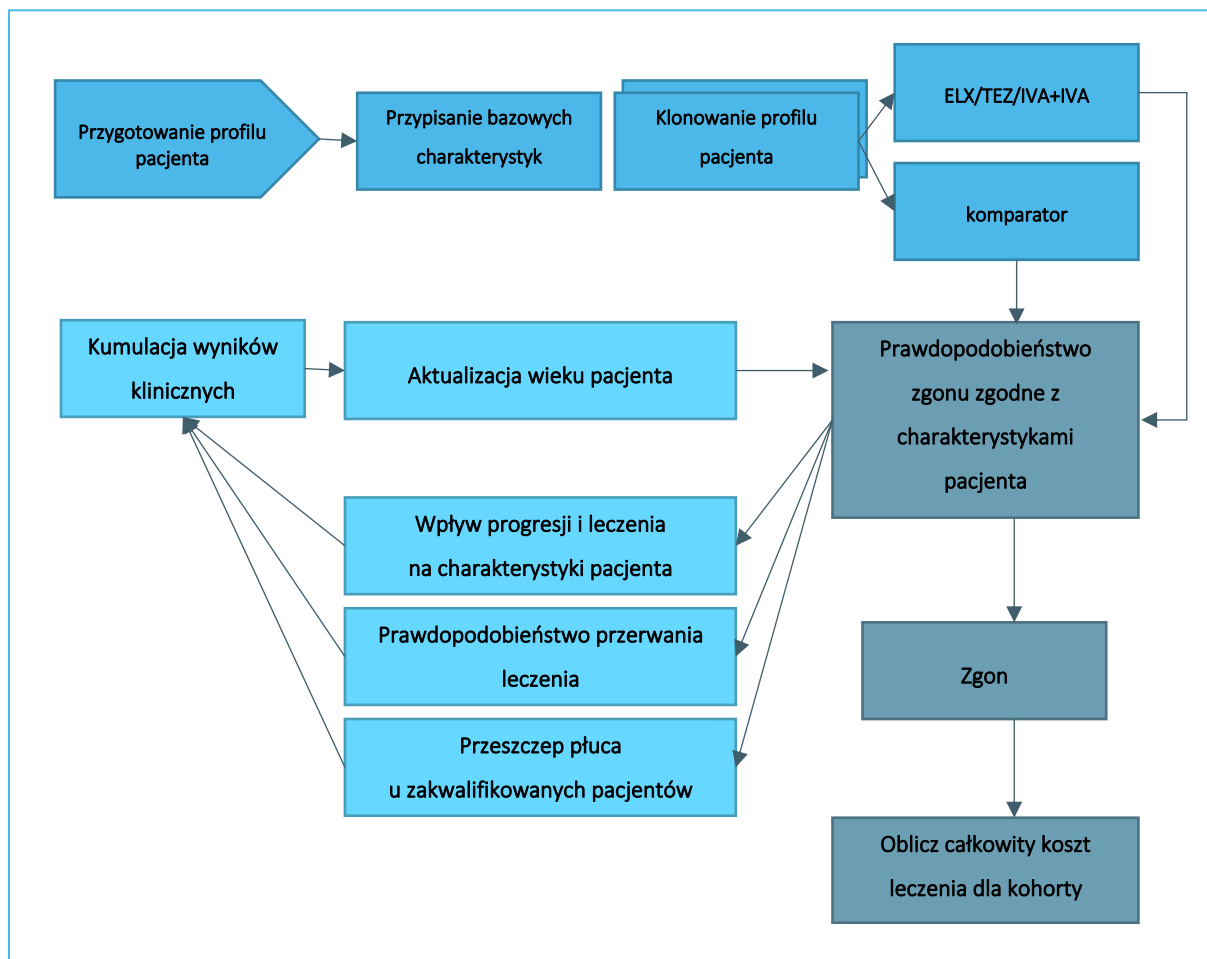
W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

5.3 Struktura modelu ekonomicznego

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny przygotowany pierwotnie dla warunków brytyjskiego systemu ochrony zdrowia, zaadaptowany przez autorów analizy poprzez podstawienie odpowiednich dla warunków polskiego systemu ochrony zdrowia wartości dla parametrów wejściowych (między innymi poprzez przeprowadzenie odrębnej analizy kosztów). Model wykorzystuje mechanizm mikrosymulacji, w którym najpierw, na podstawie średnich charakterystyk w rozważanej populacji, generowane są pojedyncze profile pacjentów, a następnie, odrębnie dla każdego pacjenta, symulowany jest przebieg choroby poprzez przejścia między wyróżnionymi stanami zdrowotnymi odpowiadającymi najważniejszym etapom progresji choroby. Model ekonomiczny opracowany został w programie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy. Model o analogicznej strukturze został już poddany adaptacji na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Kaftrio, ocenianego przez AOTMiT w 2021 roku (AWA 67/2021).

Zaprojektowany model mikrosymulacyjny pozwala na dokładne oszacowanie wyników klinicznych i ekonomicznych w ciągu całego życia związanych ze stosowaniem ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* (z wyróżnieniem subpopulacji F/F, F/MF, F/G oraz F/RF). Struktura mikrosymulacji jest dobrze dostosowana do modelowania mukowiscydozy, ponieważ pozwala uchwycić heterogeniczność przebiegu choroby i śledzić specyficzne, zależne od czasu, cechy pacjenta i efekty leczenia, które wpływają na przeżycie całkowite oraz jakość życia.

Wykres 3. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji.



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

Symulowane kohorty pacjentów z danym genotypem generowane są z danych wyjściowych pochodzących z poziomu poszczególnych pacjentów, zebranych w badaniach klinicznych dla modulatorów CFTR. Każda symulacja obejmuje 2 000 profili pacjentów w każdej z kohort. Taka liczba profili jest wystarczająca do uzyskania stabilnych wyników modelu, tzn. większa ich liczba nie prowadzi do zauważalnej zmienności wartości generowanych na drodze mikrosymulacji.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie charakterystyki wyjściowe dla modelowanych kohort oraz źródłowe opracowania na podstawie badań klinicznych (nie tylko oceniających Kaftrio), stanowiące podstawę do opracowania profili pacjentów z mukowiscydozą, odpowiadających wnioskowanej populacji docelowej. Profile te reprezentują kohorty pacjentów, u których podejmowana będzie decyzja o wdrożeniu po raz pierwszy aktywnego leczenia mukowiscydozy. Łącznie na podstawie dostępnych źródeł klinicznych zdefiniowano 3 150 indywidualnych profili pacjentów, która to liczba w oryginalnym modelu została skorygowana w celu uzyskania zgodności proporcji wiekowych z brytyjską populacją chorych na mukowiscydozę. Dlatego, w poszczególnych subpopulacjach wygenerowano dodatkowe wyjściowe profile pacjentów (*oversampling*).

Tabela 12. Średnie charakterystyki wyjściowe kohort wyróżnionych w modelu.

Charakterystyka wyjściowa	Kohorta F/F	Kohorta F/MF	Kohorta F/G	Kohorta F/RF
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	■	■	■	■
Skorygowana liczba profili pacjentów do mikrosymulacji	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■
Wartość początkowa ppFEV1	■	■	■	■
Wartość początkowa wskaźnika z-score	■	■	■	■
Źródło danych	Badania włączone: <ul style="list-style-type: none"> • TRAFFIC/TRANSPORT (Wainwright 2015), • EVOLVE (Taylor-Cousar 2017), • VX13-809-011B (Milla 2017), • VX14-809-109 (Ratjen 2017), • VX18-445-106 (Study 106, Zemanick 2021), • VX15-661-113 (Walker 2019), • VX15-661-115 (Davies 2021). Badania wykluczone (populacja wcześniej leczona):	Badania włączone: <ul style="list-style-type: none"> • VX17-445-102 (Study 102, Middleton 2019), • VX18-445-106 (Study 106, Zemanick 2021), • VX19-445-116 (Study 116, Mall 2021) Badania wykluczone (populacja wcześniej leczona):	Badania włączone: <ul style="list-style-type: none"> • STRIVE (Ramsey 2011), • ENVISION (Davies 2013), • KONNECTION (De Boeck 2014), • KONDUCT (Moss 2015). Badania wykluczone (populacja wcześniej leczona): <ul style="list-style-type: none"> • VX18-445-104 (Study 104, Barry 2021). 	Badania włączone: <ul style="list-style-type: none"> • EXPAND (Rowe 2017), • VX15-661-113 (Walker 2019), • VX15-661-115 (Davies 2021) Badania wykluczone (populacja wcześniej leczona): <ul style="list-style-type: none"> • VX18-445-104 (Study 104, Barry 2021).

Charakterystyka wyjściowa	Kohorta F/F	Kohorta F/MF	Kohorta F/G	Kohorta F/RF
	<ul style="list-style-type: none"> • Study VX17-445-103 (Study 103, <i>Heijerman 2019</i>), • Study VX18-445-109 (Study 109, <i>Sutharsan 2020</i>). 			

Symulacja wykorzystuje jedną wylosowaną wyjściowo próbę profili pacjentów dla każdego z ocenianych równolegle schematów leczenia. Korzystanie z identycznych kohort we wszystkich ramionach modelu gwarantuje, że wszelkie różnice w modelowanych wynikach pomiędzy porównywanymi interwencjami wynikają z zastosowanego leczenia, a nie z różnic w wyjściowych cechach pacjentów.

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

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

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

Podczas każdego cyklu modelu aktualizowane są wartości wieku pacjentów, ppFEV1, z-score, wskaźnik PEx, kwalifikowalność i następnie przeprowadzenie przeszczepu płuc, rozwój cukrzycy wywołanej CF oraz występowanie zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia. Wartości ppFEV1, PEx i status leczenia są przechowywane dla każdego pacjenta w każdym cyklu modelu. Po zakończeniu mikrosymulacji dla wszystkich profili pacjentów, model agreguje wyniki zdrowotne w całej kohorcie (np. sumując liczbę wszystkich lat życia spędzonych w każdym stanie zdrowotnym w całej kohorcie). Na tej podstawie w dalszej kolejności dla całej kohorty jednocześnie przypisywane są odpowiednie koszty.

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

5.4 Parametry kliniczne modelu

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

Dane dotyczące efektywności klinicznej (wpływu na wybrane predyktory śmiertelności) ocenianej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA) pochodziły z następujących badań:

- pacjenci w wieku od 12 lat:
 - populacja F/MF (Study 102, *Middleton 2019*), populacja F/F (Study 109, *Sutharsan 2020*), populacja F/RF (Study 104, *Barry 2021*) oraz populacja F/G (Study 104, *Barry 2021*);
 - populacja F/MF i F/F (Study 105, *Daines 2021*);
- pacjenci w wieku 6-11 lat:
 - populacja F/MF (Study 116, *Mall 2021* oraz Study 106, *Zemanick 2021*), populacja F/F (Study 109, *Sutharsan 2020*),
 - populacja F/MF i F/F (Study 107, *Ratjen 2021*).

W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+iVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat.

W celu porównania terapii ELX/TEZ/IVA+iVA z alternatywnymi opcjami leczenia wykonano porównanie pośrednie z wykorzystaniem następujących źródeł danych:

- pacjenci w wieku od 12 lat:
 - TEZ/IVA+iVA – populacja F/F (EVOLVE, *Taylor-Cousar 2017*), populacja F/RF (EXPAND, *Rowe 2017*),
 - IVA – populacja F/G (STRIVE, *Ramsey 2011*, KONNECTION, *De Boeck 2014* oraz KONDUCT, *Moss 2015*).
- pacjenci w wieku 6-11 lat:
 - TEZ/IVA+iVA – populacja F/F (VX15-661-113, *Walker 2019*).

Część oszacowań dotyczących długoterminowego wpływu modulatorów CFTR na przebieg choroby pochodziła z niepublikowanych danych szczegółowych dotyczących wymienionych badań, a także innych badań prowadzonych przez firmę Vertex Pharmaceuticals, w których oceniano różne terapie skojarzone, udostępnionych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym. Dokładny opis dostępnych danych klinicznych zawarto w analizie klinicznej dla leku Kaftrio (*AKL Kaftrio 6+ 2022*).

5.4.1 Analiza przeżycia

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

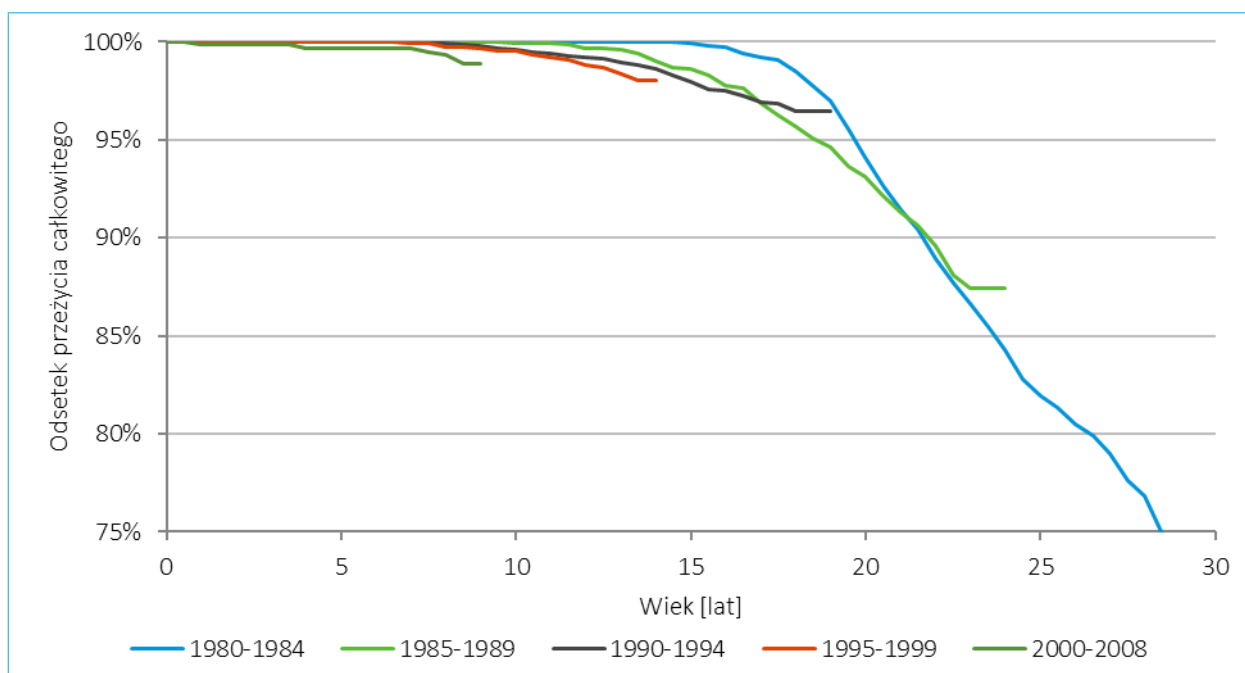
5.4.1.1 Bazowa krzywa przeżycia w populacji pacjentów z CF

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

przeżycia do danych dotyczących przeżycia z rejestru. Te przewidywane krzywe zostały następnie wykorzystane do oszacowania bazowego ryzyka śmiertelności u pacjentów z mukowiscydozą.

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

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



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

Analiza danych z rejestru napotkała następujące wyzwania:

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

W oddzielnych analizach dla każdej kohorty urodzeniowej mediana przewidywanego czasu przeżycia była klinicznie nierealistycznie wysoka (np. ponad 100 lat) lub nierealistycznie niska (około 25 lat). W związku z tym konieczne było połączenie danych z kohort urodzeniowych. Na podstawie analizy różnych dopasowań zdecydowano się ostatecznie wykorzystać dane kohort pacjentów urodzonych w latach 1985-2008.

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

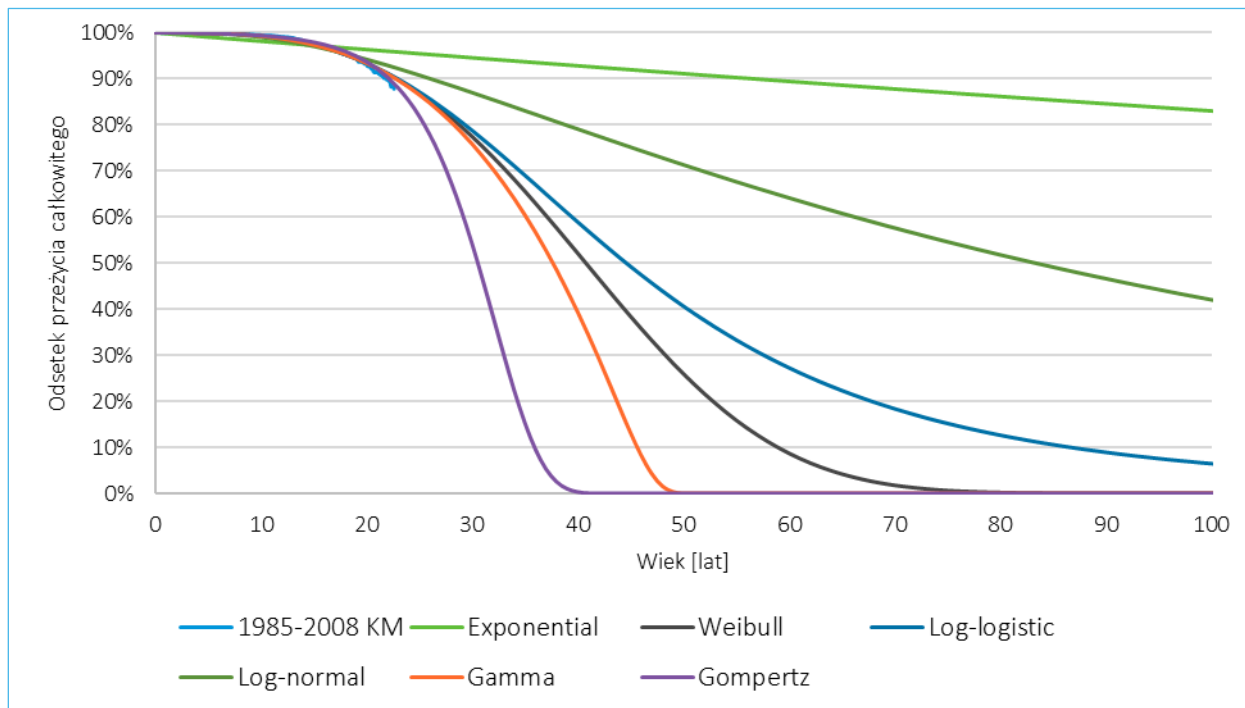
Tabela 13. Mediany przewidywanego przeżycia oraz wartości statystyczne kryteriów dopasowania.

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

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

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

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



Do analizy podstawowej wybrano **model Weibulla**. Przygotowana prognoza czasu przeżycia została pozytywnie oceniona przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez Wnioskodawcę na potrzeby modelu globalnego. Tabela 14 przedstawia parametry dopasowanego rozkładu.

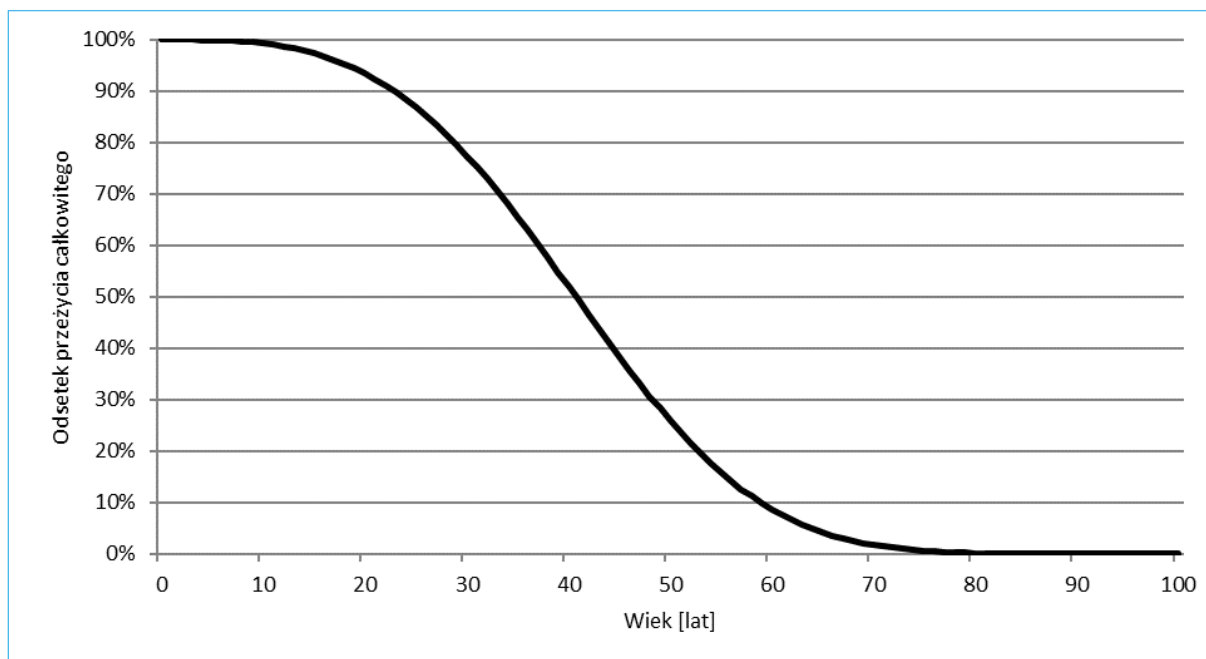
Tabela 14. Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla.

Parametr ¹⁾	Wartość
Skala (λ)	0,00000394
Kształt (γ)	3,2577

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

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

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



5.4.1.2 Model CPH łączący charakterystyki pacjentów z przeżywalnością

Początkowe ryzyko zgonu dla danego pacjenta oszacowano na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej pacjentów z CF (Rozdział 5.4.1.1). Następnie, w kolejnych cyklach modelu ryzyko zgonu pacjenta jest ponownie obliczane w każdym cyklu poprzez dostosowanie go do zmian wartości charakterystyk klinicznych przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH) opisanego w publikacji *Liou 2001*. Wykorzystany model opracowany został w oparciu o dane zebrane w latach 1993-1998 przez amerykański rejestr *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)*. W rejestrze zebrano dane dotyczące 11 630 obserwacji (pojedynczych pacjentów) dotyczące następujących dziewięciu cech pacjentów z mukowiscydozą, które uznano za predyktory dla czasu przeżycia: wiek, płeć, wartość ppFEV1, wartość wskaźnika z-score, wydolność trzustki, występowanie cukrzycy, zakażeń bakteriami *S. aureus*, *B. cepacia* oraz liczbą epizodów zaostrzeń płucnych rocznie.

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

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

Zmienne uwzględnione w modelu CPH i odpowiadające im współczynniki równania regresji logistycznej przedstawiono w Tabeli 15 (za Liou 2001).

Tabela 15. Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).

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

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

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

gdzie β_j jest współczynnikiem regresji modelu CPH (Tabela 15) dla j -tego czynnika ryzyka; x_j to wartości czynników ryzyka danego pacjenta w bieżącym cyklu, a \bar{x}_j to czynniki ryzyka tego pacjenta z poprzedniego cyklu modelu.

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

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

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

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

5.4.1.3 Zestawienie przeżywalności na poziomie kohortowym

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

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

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

5.4.2 Charakterystyki wyjściowe pacjentów

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

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

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

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

Krótko oraz średnioterminowe efekty kliniczne ocenianej interwencji określono na podstawie wyników odpowiednich kluczowych badań III fazy i odpowiadających im badań dotyczących faz rozszerzonych, o ile dostępne były odpowiednie dane. Szczegółowe dane kliniczne omówiono w ramach analizy klinicznej dla leku Kaftrio (AKL Kaftrio 6+ 2022).

5.4.2.1 Wartości ppFEV1

W modelu przyjęto założenie, że modulatory CFTR wpływają na odsetek wartości należnej FEV1 (ppFEV1) na dwa sposoby:

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

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

Szybki wzrost ppFEV1

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

w oparciu o odpowiednie dane z badań klinicznych. Podsumowanie ostrego wzrostu ppFEV1 dla każdego modulatora CFTR przedstawiono w Tabeli 16. Ponieważ dane dotyczące efektu leczenia są skorygowane względem placebo, u pacjentów leczonych wyłącznie objawowo nie uwzględniono zmiany wartości ppFEV1 związanej z rozpoczęciem aktywnego leczenia.

Populacja homozygotyczna F/F

W badaniach Study 103 oraz Study 109, w populacji chorych F/F od 12 roku życia, terapia ELX/TEZ/IVA+IVA okazała się istotnie lepsza od schematu TEZ/IVA+IVA w zakresie szybkiej poprawy ppFEV1. Średnia poprawa w zakresie ppFEV1 wyznaczona w ramach Study 103 dla ELX/TEZ/IVA+IVA względem TEZ/IVA od momentu rozpoczęcia badania do wizyty kontrolnej w czwartym tygodniu wyniosła [redacted] punktów procentowych (95% CI: [redacted]; $p < 0.0001$, *Heijerman 2019*), a w badaniu Study 109 w okresie 24 tygodni różnica ta wyniosła [redacted] (95% CI: [redacted]; $p < 0.0001$, *Sutharsan 2020*)

W ramach przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego, korzystającego z badania Study 109 (Study 103 wykluczono ze względu na krótką obserwację). Skorygowana względem placebo zmiana wartości ppFEV1 u pacjentów leczonych TEZ/IVA w tym samym okresie wyniosła [redacted] punktu procentowego (95% CI: [redacted], $p < 0,0001$). Pośrednia ocena zmiany od wizyty początkowej do 6 miesięcy w ppFEV1 dla ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu z placebo wyniosła [redacted] punktów procentowych (95% CI: [redacted], $p < 0,0001$).

W badaniu Study 106 pacjenci w wieku 6-11 lat z genotypem F/F leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA uzyskali poprawę ppFEV1 wynoszącą [redacted] (95% CI: [redacted], $p < 0,0001$) w okresie 24 tygodni (*Zemanick 2021*). Na drodze porównania pośredniego oszacowano skorygowane o placebo 24-tygodniowe wartości szybkiej zmiany ppFEV1: [redacted] (95% CI: [redacted]; $p < 0,0001$) w przypadku ELX/TEZ/IVA oraz [redacted] (95% CI: [redacted]; [redacted]; $p = 0.0020$) dla terapii TEZ/IVA. Natomiast wartość tego parametru dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA wyniosła [redacted] (95% CI: [redacted]; $p < 0.0001$) i była istotna statystycznie.

Populacja heterozygotyczna F/MF

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

W przypadku podgrupy dzieci od 6 do < 12 lat, przyjęto szybką zmianę ppFEV1 na poziomie [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p < 0,0001$) punktów procentowych w okresie 24 tygodni, w oparciu o skorygowane względem placebo nieopublikowane wyniki badania Study 116 (Mall 2021).

Populacja heterozygotyczna F/G

W badaniu Study 104 (Barry 2021), w populacji chorych F/G od 12 roku życia, terapia ELX/TEZ/IVA+IVA okazała się istotnie lepsza od IVA w zakresie szybkiej poprawy ppFEV1 w okresie 8 tygodni obserwacji. W ramach porównania pośredniego, oprócz badania Study 104, wykorzystano dane z badań dla IVA w tej populacji: STRIVE (Ramsey 2011), KONNECTION (De Boeck 2014) i KONDUCT (Moss 2015). W efekcie obliczona 8-tygodniowa poprawa ppFEV1 dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA z IVA wyniosła [REDACTED] punktów procentowych (95% CI: [REDACTED]; $p < 0,0001$), natomiast zmiana względem stanu początkowego dla ELX/TEZ/IVA+IVA vs placebo wyniosła [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p < 0,0001$).

W przypadku populacji chorych w wieku 6-11 lat, wartość szybkiej zmiany ppFEV1 przyjęto z badania ENVISION (Davies 2013) dla schematu IVA (brak danych dla ELX/TEZ/IVA+IVA), gdzie wyniosła [REDACTED] (95% CI: [REDACTED], $p = 0,0006$), z uwzględnieniem korekty na podstawie wyników uzyskanych dla populacji F/G od 12 roku życia.

Populacja heterozygotyczna F/RF

Skuteczność ELX/TEZ/IVA+IVA w okresie 8 tygodni w populacji F/RF w wieku od 12 lat oceniano w badaniu Study 104 (Barry 2021). Study 104 wraz z badaniem EXPAND (Rowe 2017) dla schematu TEZ/IVA+IVA zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim, w ramach którego średnia zmiana ppFEV1 ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA wyniosła [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p = 0,0104$), a skorygowana względem placebo zmiana ppFEV1 dla ELX/TEZ/IVA+IVA i TEZ/IVA+IVA była dla tego samego przedziału czasowego równa, odpowiednio, [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p < 0,0001$) oraz [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p < 0,0001$).

Pacjenci rozpoczynający terapię TEZ/IVA w wieku 6-11 lat uzyskali poprawę ppFEV₁ w wysokości [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]; $p = 0,0024$) punktów procentowych w okresie 8 tygodni, zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramieniu TEZ/IVA badania Study VX16-661-115 (Davies 2021). Z powodu niskiej liczebności badanej próby, w obliczeniach uwzględniono połączone populacje F/F i F/RF. Jednakże w przypadku schematu ELX/TEZ/IVA+IVA brak jest danych dla tej subpopulacji, wobec czego jego skuteczność w zakresie tego punktu końcowego ekstrapolowano z badania Study 104 (Barry 2021).

Poniższa tabela zawiera zestawienie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego w zakresie oceny szybkiej zmiany ppFEV1.

Tabela 16. Wartości szybkiego wzrostu ppFEV1 związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia.

Interwencja	Wzrost ppFEV1 (skorygowany o efekt placebo)	
	Populacja od 6 do <12 lat	Populacja od 12 lat
Populacja F/F		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 (<i>Vertex 2021, Zemanick 2021</i>)	■ w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 109 (<i>Sutharsan 2020</i>)
TEZ/IVA	■ w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 i danych dla TEZ/IVA z badania VX15-661-113 (<i>Vertex 2021; Walker 2019</i>)	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania EVOLVE (<i>Taylor-Cousar 2017</i>) i danych z badania Study 109
Populacja F/MF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie Study 116 (<i>Mall 2021</i>)	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)
Populacja F/G		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie Study 104 (<i>Barry 2021</i>) i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 (<i>Barry 2021</i>)
IVA	■ w trakcie 48 tygodni na podstawie badania ENVISION (<i>Davies 2013</i>)	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 (<i>Barry 2021</i>) oraz badań STRIVE (<i>Ramsey 2011</i>), KONNECTION (<i>De Boeck 2014</i>) i KONDUCT (<i>Moss 2015</i>)
Populacja F/RF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie Study 104 (<i>Barry 2021</i>) i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 (<i>Barry 2021</i>)
TEZ/IVA	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie Study VX16-661-115 (<i>Davies 2021</i>)	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie EXPAND (<i>Rowe 2017</i>) i porównania pośredniego z udziałem badania Study 104

Długookresowy spadek wartości ppFEV1

Biorąc pod uwagę obszerne dowody dokumentujące długoterminowe pogorszenie czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą, w modelu, w perspektywie całego życia pacjenta uwzględniono zależny od

wieku roczny spadek ppFEV1. Szacunki dotyczące rocznego pogorszenia czynności płuc w przypadku braku leczenia modulatorami CFTR wykorzystane w modelu pochodzą z retrospektywnego badania kohortowego u pacjentów heterozygotycznych względem F508del i mutacji funkcji resztkowej (F/RF) (n = [REDACTED] pacjentów) oraz od pacjentów homozygotycznych z mutacją F/F (n = [REDACTED] pacjentów) uwzględnionych w amerykańskim rejestrze pacjentów z mukowiscydozą CFFPR od 2006 do 2014 (*Sawicki 2017*).

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

Tabela 17 przedstawia wykorzystane w modelu wartości rocznego obniżenia czynności płuc.

Tabela 17. Roczny spadek wartości ppFEV1 (*Sawicki 2017*).

Przedział wiekowy	Populacja F/F, F/MF i F/G	Populacja F/RF
6-8 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
9-12 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
13-17 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
18-24 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
≥25 lat	[REDACTED]	[REDACTED]

W modelu roczny spadek czynności płuc rozpoczyna się u wszystkich pacjentów pod koniec początkowego 24 tygodniowego okresu, w którym obserwowana jest nagła poprawa funkcji płuc u pacjentów rozpoczynających aktywne leczenie. Tempo spadku dla symulowanych pacjentów otrzymujących samo SoC przedstawia Tabela 17. W przypadku pacjentów otrzymujących aktywne leczenie (ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz IVA) zastosowano dodatkowe procentowe zmniejszenie szybkości spadku obserwowanego wśród nieleczonych pacjentów, aby uchwycić wpływ interwencji na długoterminowy postęp choroby.

Oszacowania dotyczące spowolnienia pogorszenia się czynności płuc w przypadku IVA i TEZ/IVA opierają się na trzech analizach post-hoc badających szybkość zmian czynności płuc u pacjentów leczonych tymi modulatorami CFTR w ramach dodatkowych otwartych faz badań klinicznych (OLE), w porównaniu do pacjentów nieleczonych, dopasowanych z kontroli uzyskanej z amerykańskiego rejestru CFFPR. W dopasowanej do rejestru kohortie leczonej IVA uwzględniono łącznie [REDACTED] pacjentów w wieku ≥6 lat z mutacją

G551D, którzy otrzymywali leczenie przez okres do 144 tygodni w ramach kluczowych badań III fazy i następnie w fazie OLE. Zostali oni porównani do 886 nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej z genotypem F/F z rejestru CFFPR (*Sawicki 2015*). Analiza wykazała, że u pacjentów leczonych IVA średni roczny spadek ppFEV1 wyniósł [redacted] punktu procentowego w okresie badania i był o [redacted] niższy niż spadek obserwowany w dopasowanych grupach kontrolnych otrzymujących standardową opiekę [redacted]. Analogicznie, 407 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z genotypem F/F otrzymujących TEZ/IVA w głównym badaniu i badaniu OLE zostało dopasowanych do 1 383 nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej F/F z amerykańskiego rejestru CFFPR (*Flume 2021*). Roczny wskaźnik pogorszenia czynności płuc był o [redacted] niższy u pacjentów leczonych TEZ-IVA w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną: [redacted] punktów procentowych rocznie (95% CI: [redacted]) w porównaniu z [redacted] punktów procentowych rocznie (95% CI: [redacted]). Podsumowując, w modelu u pacjentów rozpoczynających leczenie IVA w wieku ≥ 6 lat lub TEZ/IVA w wieku ≥ 12 lat w modelu, dochodzi do zmniejszenia rocznego tempa pogorszenia ppFEV1 odpowiednio o [redacted] i [redacted] w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko SoC.

W przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA, na podstawie badania Study 105 IA3 OLE (*Daines 2021*) przyjęto [redacted] redukcję rocznego pogorszenia ppFEV1 względem SoC. Jest to podejście konserwatywne, gdyż w tym badaniu *de facto* zaobserwowano brak pogorszenia tego parametru – w 48-tygodniowym okresie obserwacji obserwowano wzrost ppFEV1 o [redacted]).

Tabela 18. Redukcja spadku ppFEV1 względem placebo dzięki zastosowaniu leczenia aktywnego.

Populacja Terapia	Redukcja spadku ppFEV1 względem placebo
F/F	
ELX/TEZ/IVA	[redacted]
TEZ/IVA	[redacted]
F/MF	
ELX/TEZ/IVA	[redacted]
F/RF	
ELX/TEZ/IVA	[redacted]
TEZ/IVA	[redacted]
F/G	
ELX/TEZ/IVA	[redacted]
IVA	[redacted]

Wartości redukcji spadku ppFEV1 nie zależą w modelu od populacji pacjentów, a jedynie od rodzaju zastosowanego leczenia.

5.4.2.2 Epizody zaostrzeń płucnych (PEx)

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

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

gdzie *rate* to roczna częstość występowania PEx. W modelu wykorzystano dwa równania: jedno dla pacjentów w wieku 12-17 lat (parametry równania w tej grupie to: $a = 8,594$, $b = 0,035$), a drugie dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat ($a = 3,789$, $b = 0,026$). W przypadku wszystkich subpopulacji dzieci w wieku 6-11 lat otrzymujących modulatory CFTR, przyjęto brak wpływu aktywnego leczenia na częstość epizodów zaostrzeń płucnych wymagających zastosowania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji, gdyż dostępne badania kliniczne nie umożliwiały oceny tego parametru. Takie założenie ma charakter konserwatywny, gdyż efekt leczenia tych osób nie powinien znacząco odbiegać od obserwowanego u starszych pacjentów, jednakże sama częstość tego typu zdarzeń jest niższa u młodszych dzieci, przez co trudniej jest wykazać efektywność leczenia w badaniu klinicznym. Model nie pozwalał na zróżnicowanie częstości epizodów zaostrzeń ze względu na genotyp pacjenta.

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

Modulatory CFTR pozytywnie wpływają zarówno na funkcję płuc (wartość ppFEV1), jak i częstość epizodów zaostrzeń płucnych. Biorąc pod uwagę, że te dwa wyniki kliniczne są ze sobą powiązane, wpływ modulatorów CFTR na PEx można częściowo wyjaśnić obserwowaną poprawą ppFEV1. Aby uniknąć potencjalnego podwójnego naliczania efektów leczenia w zakresie ppFEV1 i PEx w modelu, przeprowadzono kalibrację modelu w celu uzyskania wartości ryzyka względnego częstości PEx dla terapii

ELX/TEZ/IVA+IVA w stosunku do SoC, który uwzględnia również natychmiastową poprawę wartości ppFEV1. Dla obu subpopulacji zasymulowano kohortę pacjentów, a dane wejściowe modelu odnośnie do efektu leczenia na częstość PEx kalibrowano w horyzoncie dwóch lat tak, że otrzymana wartość ryzyka względnego częstości PEx pomiędzy pacjentami otrzymującymi aktywne leczenie a tymi otrzymującymi wyłącznie SoC odpowiadała wpływowi terapii ELX/TEZ/IVA+IVA na częstość PEx zaobserwowaną w badaniach źródłowych. Oryginalne oraz skalibrowane wartości ryzyka względnego zawiera Tabela 19, a opis oszacowania ich wartości dla obu genotypów przedstawiono dalej.

Tabela 19. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych (populacja od 12 lat).

Interwencja	Ryzyko względne (nieskalibrowane)	Źródło	Ryzyko względne (po kalibracji)
F/F			
ELX/ TEZ/IVA+IVA	■	Założenie na podstawie badania Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)	■
TEZ/IVA+IVA	■	EVOLVE (<i>Taylor-Cousar 2017</i>)	■
F/MF			
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)	■
F/G			
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	Założenie na podstawie badania Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)	■
IVA	■	Badanie STRIVE (<i>Ramsey 2011</i>)	■
F/RF			
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	Założenie na podstawie badania Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)	■
TEZ/IVA+IVA	■	Badanie EXPAND (<i>Rowe 2017</i>)	■

Populacja homozygotyczna F/F

Wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na częstość występowania epizodów PEx w tej podgrupie pacjentów nie został dokładnie zbadany w badaniach klinicznych, jednakże pośrednio można wnioskować, że nie powinien on odbiegać od efektu obserwowanego w badaniu Study 102 dla populacji F/MF. Dlatego w modelu przyjęto wartość tego parametru tak jak dla populacji F/MF (patrz niżej).

Pacjenci w wieku ≥ 12 lat otrzymujący TEZ/IVA+IVA w badaniu EVOLVE (*Taylor-Cousar 2017*) wykazywali znacząco niższą częstość zdarzeń PEx wymagających terapii z udziałem dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji w porównaniu do placebo: ■ zdarzeń PEx rocznie vs ■ w grupie placebo, względna

częstość roczna [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]). W wyniku skorygowania tego efektu w 2-letnim horyzoncie uzyskano wartość parametru równą [REDACTED] i została ona przyjęta w obliczeniach.

Populacja heterozygotyczna F/MF

W badaniu VX17-445-102 (Middleton 2019) u pacjentów w populacji F/MF leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA wystąpiło 71% zmniejszenie częstości PEx prowadzących do hospitalizacji oraz 78% zmniejszenie częstości PEx wymagających leczenia antybiotykami dożylnymi, a także 78% redukcji częstości PEx wymagającej leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji (Middleton 2019, również niepublikowane dane od Wnioskodawcy z *Clinical Study Report*). Wskaźnik częstości występowania PEx wymagającego hospitalizacji i / lub leczenia antybiotykami dożylnymi (RR [REDACTED], 95% CI: [REDACTED]) został skalibrowany dla dwuletniego okresu, co daje skorygowany wskaźnik w wysokości [REDACTED]. Założono, że redukcja będzie się utrzymywała w całym horyzoncie życia pacjentów poddawanych leczeniu, co pokrywa się z obserwacjami poczynionymi w ramach otwartych faz rozszerzonych w badaniach klinicznych dla modulatorów CFTR (np. w ramach badania EXTEND dla terapii TEZ/IVA).

Populacja heterozygotyczna F/G

Analogicznie, jak dla populacji F/F, wpływ leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA na częstość występowania epizodów PEx w tej podgrupie pacjentów nie został dokładnie zbadany w badaniach klinicznych, jednakże pośrednio można wnioskować, że nie powinien on odbiegać od efektu obserwowanego w badaniu Study 102 dla populacji F/MF. Dlatego w modelu przyjęto wartość tego parametru tak jak dla populacji F/MF (patrz wyżej).

Pacjenci zaczynający leczenie aktywne mukowiscydozy w wieku ≥ 12 lat oparte na IVA w badaniu STRIVE (Ramsey 2011) w okresie 48 tygodni mieli o 55% niższe ryzyko wystąpienia PEx niż otrzymujący placebo ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w przypadku pacjentów leczonych IVA zaobserwowano trend w kierunku zmniejszenia częstości zdarzeń PEx wymagających hospitalizacji (częstość względna: [REDACTED]; $p = 0,195$) oraz PEx wymagających dożylnej antybiotykoterapii (częstość względna: [REDACTED]; $p = 0,078$). Badanie to nie miało jednak mocy, aby wykazać różnice dla tych dwóch punktów końcowych. Natomiast kontynuacja leczenia IVA w fazie otwartej (badanie PERSIST) wykazała dodatkowy korzystny wpływ IVA na ten parametr (McKone 2014). Z tego względu w analizie dla populacji F/G przyjęto częstość względną zdarzeń PEx na poziomie [REDACTED], która po kalibracji w horyzoncie 2 lat wyniosła ostatecznie [REDACTED].

Populacja heterozygotyczna F/RF

Dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w modelu przyjęto wartość tego parametru tak jak dla pozostałych subpopulacji (patrz wyżej).

W przypadku terapii TEZ/IVA+IVA również brak jest silnych dowodów na jej wpływ na częstość zdarzeń PEx. W badaniu EXPAND (Rowe 2017) względna częstość PEx vs placebo wyniosła [] (95% CI: []) i nie była istotna statystycznie. Jednakże w fazie otwartej tego badania (EXTEND, Flume 2021) dzięki terapii TEZ/IVA+IVA odnotowano pogłębienie do 65% redukcji częstości PEx względem fazy EXTEND. Na tej podstawie uznano, że wartość względna z badania EXTEND ([]) może zostać wykorzystana w obliczu braku lepszych danych. Ostatecznie do modelu wprowadzono wartość [], uzyskaną na drodze kalibracji w okresie 2-letnim.

5.4.2.3 Wskaźnik z-score

W modelu uwzględniono poprawę wartości wskaźnika z-score, oceniającego stan odżywienia pacjenta i stanowiącego jeden z istotnych predyktorów czasu przeżycia pacjenta z CF (Liou 2001), zaobserwowaną w badaniach klinicznych. Tabela 20 przedstawia dane wejściowe modelu dotyczące bezwzględnej zmiany wartości z-score u pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA oraz wybranymi komparatorami. Po uwzględnieniu początkowej zmiany wynikającej z rozpoczęcia aktywnego leczenia zakłada się, że wartość tego wskaźnika u danego pacjenta jest stała w całym pozostałym horyzoncie czasowym modelu. Ponieważ efekt leczenia jest skorygowany względem placebo, pacjenci w ramieniu komparatora nie doświadczają poprawy wartości wskaźnika z-score i zakłada się, że mają stałą wartość tego wskaźnika w całym horyzoncie czasowym modelu.

Tabela 20. Skorygowana względem placebo poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia.

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat	Populacja od 12 lat
F/F		
ELX/TEZ/IVA+IVA	[] w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 106 (Vertex 2021)	[] w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 109 (Sutharsan 2020)
TEZ/IVA+IVA	brak zmiany na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 106 (Vertex 2021)	brak zmiany na podstawie badania EVOLVE (Taylor-Coursar 2017) oraz porównania pośredniego z udziałem badania Study 109 (Sutharsan 2020)

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat	Populacja od 12 lat
F/MF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 116 (<i>Mall 2021</i>)	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie badania Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)
F/G		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie podgrupy badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>) i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>)
IVA	■ w ciągu 48 tygodni na podstawie badania ENVISION (<i>Davies 2013</i>)	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 (<i>Barry 2021</i>) oraz badań STRIVE (<i>Ramsey 2011</i>), KONNECTION (<i>De Boeck 2014</i>) i KONDUCT (<i>Moss 2015</i>)
F/RF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie podgrupy badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>) i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>)
TEZ/IVA+IVA	brak zmiany na podstawie łącznej populacji F/F i F/RF badania VX16-661-115 (<i>Davies 2021</i>)	■ w trakcie 8 tygodni na podstawie EXPAND (<i>Rowe 2017</i>) i porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>)

Populacja homozygotyczna F/F

Zakłada się, że pacjenci w wieku od 12 lat, leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji F/F doświadczają wzrostu wartości wskaźnika z-score ■ jednostki w trakcie pierwszych 24 tygodnia leczenia. Wartość tą wyznaczono na podstawie pośredniej oceny zmiany wartości od wizyty początkowej do 6 miesięcy, w porównaniu z placebo uzyskanej w ramach przeprowadzonego przez autorów modelu globalnego porównania pośredniego (95% CI: ■ jednostek; $p < 0,0001$).

Pacjenci o genotypie F/F rozpoczynający terapię ELX/TEZ/IVA+IVA w wieku 6-11 lat wykazują poprawę wskaźnika z-score na poziomie ■ (95% CI: ■; $p < 0,0001$) w ciągu 24 tygodni, jak wynika z przeprowadzonego porównania pośredniego z udziałem badania Study 106 (*Vertex 2021*).

Z kolei w przypadku terapii TEZ/IVA+IVA u pacjentów od 12 lat, z badania EVOLVE (*Taylor-Coursar 2017*), jak i w odniesieniu do populacji 6-11 lat (porównanie pośrednie z udziałem badania Study 106 i VX15-661-113 Part B, *Vertex 2021* i *Walker 2019*) wynika, że obserwowana zmiana z-score jest nieistotna statystycznie, wobec czego w modelu przyjęto brak wpływu schematu TEZ/IVA+IVA na ten parametr w obu kohortach pacjentów F/F. Jest to prawdopodobnie założenie konserwatywne, gdyż w badaniach

fazy otwartej – VX14-661-110 u pacjentów od 12 lat oraz VX17-661-116 (*Flume 2021*) u dzieci w wieku 6-11 lat – obserwowano poprawę wskaźników odżywienia chorych (np. BMI) z grupy F/F.

Populacja heterozygotyczna F/MF

Zakłada się, że pacjenci w wieku od 12 lat leczeni ELX/TEZ/IVA+IVA doświadczają wzrostu wartości z-score w stosunku do wartości wyjściowej o [redacted] jednostki w trakcie pierwszych 24 tygodnia leczenia, na podstawie skorygowanej względem placebo poprawy z-score zaobserwowanej w badaniu Study 102 (średnia różnica: [redacted]; 95% CI: [redacted]; $p < 0,0001$), a w przypadku dzieci młodszych, w oparciu o analizę danym z badania Study 116, średnia różnica dla z-score w okresie 24 tygodni wyniosła [redacted] (95%CI: [redacted], niepublikowane dane od Wnioskodawcy).

Populacja heterozygotyczna F/G

Na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 (*Barry 2021*) oraz badań STRIVE (*Ramsey 2011*), KONNECTION (*De Boeck 2014*) i KONDUCT (*Moss 2015*) stwierdzono brak istotnej różnicy między terapiami ELX/TEZ/IVA+IVA i IVA jeśli chodzi o wpływ na parametr z-score u pacjentów od 12 lat. Łączna średnia różnica wskaźnika z-score pochodzącego z metaanalizy 3 badań dla IVA w okresie 8 tygodni wyniosła [redacted] (95%CI: [redacted]; $p = 0,0107$) i została przyjęta dla obu rozpatrywanych schematów leczenia.

Natomiast na podstawie badania ENVISION (*Davies 2013*) przyjęto, że zmiana z-score u dzieci w wieku 6-11 lat dzięki zastosowaniu terapii IVA wynosi [redacted] (95%CI: [redacted] $p < 0,0001$) w okresie 48 tygodni.

Z powodu braku danych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA dla grupy młodszych pacjentów, zmiana z-score została oszacowana na podstawie podgrupy badania Study 104 (*Barry 2021*) i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat, na poziomie [redacted] w okresie 8 tygodni.

5.4.2.4 Cukrzyca powiązana z mukowiscydozą

W trakcie przebiegu choroby, u pacjentów z mukowiscydozą w wyniku upośledzenia czynności trzustki dochodzi często do rozwoju cukrzycy (CFRD, z ang. *Cystic Fibrosis Related Diabetes*), szczególnie u nastolatków i dorosłych z mukowiscydozą. Każdy pacjent, który nie miał cukrzycy na początku badania (podczas wizyty kontrolnej), może potencjalnie rozwinąć cukrzycę w każdym kolejnym cyklu modelowym. Ryzyko rozwoju cukrzycy w każdym cyklu oszacowano na podstawie rocznej częstości występowania CFRD w zależności od wieku i płci, uzyskanej z badania pacjentów w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996-2005 (*Adler 2008*). Było to badanie długookresowe przeprowadzone w 50 klinikach zajmujących się leczeniem mukowiscydozy w Wielkiej Brytanii. Łącznie obserwacji poddano 8 029 pacjentów w wieku

od 0 do 64 lat, wśród których u 526 pacjentów zaobserwowano rozwinięcie się cukrzycy w okresie obserwacji wynoszącym łącznie 15 010 osobo-lat. Wobec braku szacunków częstości występowania specyficznych dla poszczególnych genotypów CF, roczną zapadalność na cukrzycę pochodzącą z tego badania zastosowano dla obu uwzględnionych w analizie genotypów (Tabela 21).

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

Tabela 21. Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą (Volkova 2020).

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

Powyższe wartości wprowadzono bezpośrednio do modelu ekonomicznego.

5.4.3 Przerwania leczenia oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

5.4.3.1 Przerwania leczenia

Roczny wskaźnik przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w trakcie okresu trwania badania (pierwszych 24 tygodni symulacji) uzyskano z odpowiednich dla poszczególnych genotypów badań klinicznych III fazy. Częstość przerwania leczenia w ujęciu rocznym w okresie poza czasem obserwacji w badaniach klinicznych uzyskano z odpowiednich otwartych faz rozszerzonych (gdą były dostępne odpowiednie dane). Tabela

22 przedstawia roczne prawdopodobieństwo (równoważnie na poziomie kohortowym – częstość) przerwania leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA i komparatorów. Ze względu na brak dostępnych danych, w modelu założono brak przerwania leczenia po łącznym okresie 2 lat (24 tygodnie okresu obserwacji w badaniach + 96 tygodni okresu trwania fazy rozszerzonej). Jest to pewne ograniczenie modelu, jednakże obecnie nie jest możliwe przyjęcie innego wiarygodnego założenia w tym zakresie. Wydaje się jednak, że jego znaczenie dla wyniku końcowego analizy nie powinno być znaczące, gdyż koszty i generowany efekt kliniczny zmieniają się w modelu względnie proporcjonalnie w okresie trwania leczenia.

W momencie przerwania leczenia założono, że u pacjenta utrzyma się wzrost wartości ppFEV1 i z-score wynikający z rozpoczęcia aktywnego leczenia (Rozdział 5.4.2.1), biorąc pod uwagę, że skuteczność z badań określono na podstawie analizy w populacji ITT (z ang. *Intent-To-Treat*) uwzględniającej również pacjentów, którzy przerwali leczenie. Natomiast po przerwaniu leczenia pacjenci nie doświadczają dalszego wpływu leczenia na obniżenie tempa pogorszenia czynności płuc, co oznacza, że wartości ppFEV1 u tych pacjentów ulegają pogorszeniu zgodnie z tempem zależnym od wieku przyjętym dla pacjentów z SoC w odpowiedniej subpopulacji (Tabela 17).

Tabela 22. Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych.

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat			Populacja od 12 lat		
	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło	Czas trwania fazy przedłużonej w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło
F/F						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0-24 tyg.	■	Study 106 (<i>Zemnick 2021</i>)	0-24 tyg.	■	Study 109 (<i>Sutharsan 2020</i>)
	24-48 tyg.	■	Study 107 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	24-120 tyg.	■	Study 105 (<i>Daines 2021</i>)
TEZ/IVA+IVA	0-8 tyg.	■	Study VX16-661-115 (<i>Davies 2021</i>)	0-24 tyg.	■	EVOLVE (<i>Taylor-Cousar 2017</i>)
	8-104 tyg.	■	Study V17-661-116 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	24-120 tyg.	■	EXTEND (<i>Vertex 2020c</i>)
F/MF						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0-24 tyg.	■	Study 116 (<i>Mall 2021</i>)	0-24 tyg.	■	Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)
	24-48 tyg.	■	Study 107 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	24-120 tyg.	■	Study 105 (<i>Daines 2021</i>)

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat			Populacja od 12 lat		
	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło	Czas trwania fazy przedłużonej w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło
F/G						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0-24 tyg.	■	założenie – jak w badaniu Study 106 (Zemanick 2021)	0-8 tyg.	■	Study 104 (Barry 2021)
	24-48 tyg.	■	Study 107 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	8-104 tyg.	■	założenie – jak w badaniu Study 105 (Daines 2021)
IVA	0-48 tyg.	■	ENVISION (Davies 2013)	0-48 tyg.	■	STRIVE (Ramsey 2011)
	48-144 tyg.	■	PERSIST (McKone 2014)	48-144 tyg.	■	PERSIST (McKone 2014)
F/RF						
ELX/TEZ/IVA+IVA	0-24 tyg.	■	założenie – jak w badaniu Study 106 (Zemanick 2021)	0-8 tyg.	■	Study 104 (Barry 2021)
	24-48 tyg.	■	Study 107 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	8-104 tyg.	■	założenie – jak w badaniu Study 105 (Daines 2021)
TEZ/IVA+IVA	0-8 tyg.	■	Study VX16-661-115 (Davies 2021)	0-8 tyg.	■	EXPAND (Rowe 2017)
	8-104 tyg.	■	Study V17-661-116 (dane nieopublikowane od Wnioskodawcy)	8-104 tyg.	■	EXTEND (Vertex 2020c)

Populacja homozygotyczna F/F

W przypadku pacjentów w wieku od 12 lat leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA roczną częstość przerwania do 24. tygodnia leczenia (■/rok) oparto na danych z badania Study 109 (Sutharsan 2020), natomiast dla przedziału czasowego powyżej 24 tyg. wykorzystano wartość pochodzącą z badania Study 105 (Daines 2021), wynoszącą ■ w skali roku.

Częstość przerwania dla schematu ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie wiekowej 6-11 lat oszacowano na podstawie badania Study 106 (Zemanick 2021), uwzględniając łączną populację chorych z genotypem F/F i F/MF, ze względu na niską liczebność próby. Roczna częstość przerwania wyniosła 0,067 w okresie pierwszych 24 tyg. leczenia. Ponieważ w fazie przedłużonej badania Study 106 (Study 107, dane nieopublikowane od Wnioskodawcy) w okresie 24-48 tyg. żaden pacjent nie przerwał terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, analogicznie w modelu również założono brak przerwania dla tego okresu obserwacji.

Pacjenci w wieku od 12 lat otrzymujący terapię TEZ/IVA przerywali ją z częstością 0,143 rocznie w okresie pierwszych 24 tyg. – badanie EVOLVE (*Taylor-Cousar 2017*). Natomiast w badaniu OLE w okresie kolejnych 96 tygodni obserwacji (EXTEND, dane niepublikowane od Wnioskodawcy) częstość przerwania wyniosła [REDACTED] rocznie. Jeśli chodzi o pacjentów F/F rozpoczynających leczenie TEZ/IVA w wieku 6-11 lat, roczna częstość przerwania dla przedziału 0-8 tygodni została oszacowana na poziomie [REDACTED] w oparciu o badanie Study VX16-661-115 (połączone podgrupy F/F i F/RF), a w dalszym okresie 96 tygodni wyniosła ona [REDACTED], (OLE Study VX16-661-116, dane niepublikowane od Wnioskodawcy).

Populacja heterozygotyczna F/MF

W przypadku pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji F/MF roczną częstość przerwania leczenia w pierwszych 24 tygodniach modelu oparto na danych z badania Study 102, w którym [REDACTED] pacjentów przerwało leczenie przed końcem 24 tygodni badania (roczna częstość [REDACTED] na pacjento-rok, *Middleton 2019*). W przypadku przedziału czasowego powyżej 24 tyg. wykorzystano wartość przyjętą także dla populacji F/F, pochodzącą z badania Study 105 (*Daines 2021*), wynoszącą [REDACTED] w skali roku.

Badanie Study 116 (*Mall 2021*) było źródłem częstości przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów młodszych (6-11 lat) – wartość tego parametru dla początkowego okresu 24 tygodni wyniosła [REDACTED]/rok. Dla okresu powyżej 24 tyg. wykorzystano dane z badania Study 107 (dane niepublikowane od Wnioskodawcy), w którym żaden pacjent nie przerwał leczenia w okresie 24-48 tyg., zakładając brak przerwania.

Populacja heterozygotyczna F/G

Źródłem danych na temat częstości przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów w wieku od 12 lat było badanie Study 104 (*Barry 2021*), w którym roczna częstość przerwania dla okresu do 8 tyg. wyniosła [REDACTED] (uwzględniając łącznie podgrupy F/RF i F/G). Dla dłuższego okresu obserwacji w modelu przyjęto wartość pochodzącą z badania Study 105 (*Daines 2021*), wynoszącą [REDACTED] w skali roku.

Częstość przerwania ([REDACTED]) w okresie pierwszych 24 tyg. leczenia dla schematu ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie wiekowej 6-11 lat również oszacowano na podstawie badania Study 106 (*Zemanick 2021*), uwzględniając, że względu na niską liczebność próby, łączną populację chorych z genotypem F/F i F/MF. Analogicznie, ponieważ w fazie przedłużonej badania Study 106 (Study 107, dane niepublikowane od Wnioskodawcy) w okresie 24-48 tyg. żaden pacjent nie przerwał terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, w modelu również założono brak przerwania dla tego okresu obserwacji u młodszych pacjentów.

W przypadku schematu IVA stosowanego u chorych w wieku od 12 lat, roczna częstość przerwania leczenia wyniosła [REDACTED] w okresie 48 tygodni (STRIVE, Ramsay 2011). Dla okresu >48 tyg. przyjęto wartość 0,036/rok, oszacowaną na podstawie badania typu OLE, PERSIST (McKone 2014).

Ponieważ wszyscy pacjenci ukończyli 48 okres badania Study 103 (Davies 2013), w modelu założono brak przerwania w podgrupie chorych 6-11 lat. Roczna częstość przerwania leczenia u tych chorych w okresie kolejnych 96 tyg. wyniosła [REDACTED] na podstawie badania PERSIST (McKone 2014).

Populacja heterozygotyczna F/RF

Podobnie jak dla populacji F/G, częstość przerwania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów w wieku od 12 lat przyjęto za badaniem Study 104 (Barry 2021), w którym roczna częstość przerwania dla okresu do 8 tyg. wyniosła [REDACTED] (uwzględniając łącznie podgrupy F/RF i F/G), a dla dłuższego okresu obserwacji w modelu przyjęto wartość pochodzącą z badania Study 105 (Daines 2021), wynoszącą [REDACTED] w skali roku.

Częstość przerwania w okresie pierwszych 24 tyg. leczenia dla schematu ELX/TEZ/IVA+IVA w podgrupie wiekowej 6-11 lat również oszacowano na podstawie badania Study 106 (Zemanick 2021) i wyniosła ona [REDACTED]/rok. Ponieważ w fazie przedłużonej badania Study 106 (Study 107, dane niepublikowane od Wnioskodawcy) w okresie 24-48 tyg. żaden pacjent nie przerwał terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, w modelu również założono brak przerwania dla tego okresu obserwacji u pacjentów w wieku 6-11 lat.

5.4.3.2 Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Współczynniki przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (z ang. *compliance*) w początkowym okresie, wyznaczono na podstawie danych dotyczących liczby wykorzystanych tabletek z odpowiednich badań RCT. Wobec braku danych z badań klinicznych dotyczących ELX/TEZ/IVA+IVA w genotypie F/RF i F/G, wykorzystano dane dotyczące *compliance* z badania Study 106 przeprowadzonego wśród pacjentów z genotypem F/MF i F/F.

Po początkowym okresie aktywnego leczenia (zgodnie z odpowiednimi badaniami klinicznymi dla danej subpopulacji), *compliance* w pozostałym horyzoncie czasu trwania modelu (faza wydłużona leczenia) określono na **80,0%** dla wszystkich subpopulacji i kategorii wiekowych pacjentów z mukowiscydozą. Oszacowanie to oparto na wynikach retrospektywnego badania kohortowego, w którym przeanalizowano wpływ iwakaftoru na wykorzystanie zasobów zdrowotnych w amerykańskiej administracyjnej bazie danych dotyczącej roszczeń związanych z opieką zdrowotną (Suthoff 2016). Badanie wykazało, że

wśród 79 pacjentów, u których zdiagnozowano mukowiscydozę i przepisano iwakaftor w okresie od 1 stycznia 2012 roku do 31 lipca 2014 roku średni wskaźnik przyjmowania leków wyniósł właśnie 0,8.

Pomimo niższej wartości *compliance* niż obserwowana w warunkach badań RCT, badanie to wykazało jednocześnie korzyści kliniczne zgodne z tymi, które zaobserwowano w badaniach klinicznych oraz innych badaniach obserwacyjnych. Dla przykładu retrospektywna analiza roszczeń z bazy danych wykazała 49,9% spadek odsetka pacjentów hospitalizowanych z jakiegokolwiek przyczyny po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem ($p = 0,021$, *Suthoff 2016*). Jest to wynik bardzo podobny do skuteczności klinicznej obserwowanej przy stosowaniu iwakaftoru w randomizowanym badaniu III fazy, które wykazało 37% redukcję częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych wymagających hospitalizacji w ciągu 48-tygodniowego okresu obserwacji badania w grupie pacjentów leczonych iwakaftorem w porównaniu z placebo (*Ramsey 2011*). Skuteczność terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w czasie nie została zatem skorygowana, pomimo założonej niższej wartości parametru dotyczącego przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

W przypadku schematu TEZ/IVA+IVA najnowsze dane amerykańskie wskazują na poziom przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia wynoszący 83,7% w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia (*Hu 2019*). Mimo to, zdecydowano się pozostać przy założeniu z modelu globalnego wartości tego wskaźnika na poziomie 80% we wszystkich podgrupach również w odniesieniu do schematu TEZ/IVA+IVA.

Tabela 23. Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (*compliance*) – początkowa faza leczenia (zgodnie z badaniami klinicznymi).

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat	Populacja od 12 lat
F/F		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ w trakcie 24 tygodni na podstawie Study 106 (<i>Zemanick 2021</i>)	■ w trakcie 24 tyg. na podstawie badania Study 109 (<i>Vertex 2020b</i>)
TEZ/IVA+IVA	■ przez 8 tyg. na podstawie badania VX16-661-115 (<i>Davies 2021</i>)	■ w trakcie 24 tyg. na podstawie badania EVOLVE (<i>Taylor-Coursar 2017</i>)
F/MF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ przez 24 tyg. na podstawie badania Study 116 (<i>Mall 2021</i>)	■ przez 24 tyg. na podstawie badania Study 102 (<i>Middleton 2019</i>)
F/G		
ELX/TEZ/IVA+IVA	■ przez 24 tyg. na podstawie Study 106 (<i>Zemanick 2021</i>)	■ przez 8 tyg. na podstawie badania Study 104 (<i>Barry 2021</i>)
IVA	■ przez 48 tyg. na podstawie badania ENVISION (<i>Davies 2013</i>)	■ przez 48 tyg. na podstawie badania STRIVE (<i>Ramsey 2011</i>)

Interwencja	Populacja od 6 do <12 lat	Populacja od 12 lat
F/RF		
ELX/TEZ/IVA+IVA	██████████ przez 24 tyg. na podstawie Study 106 (Zemanick 2021)	██████████ przez 8 tyg. na podstawie badania Study 104 (Barry 2021)
TEZ/IVA+IVA	██████████ przez 8 tyg na podstawie badania VX16-661-115 (Davies 2021)	██████████ przez 8 tygodni na podstawie EXPAND (Rowe 2017)

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości analizowano warianty, w których przyjęto alternatywne wartości parametru *compliance* w fazie wydłużonej leczenia, z powodu braku danych ustalone arbitralnie jako 70% i 90%.

5.4.4 Przeszczep płuc

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

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

Zamiast tego w modelu prawdopodobieństwo faktycznego otrzymania przeszczepu dla wszystkich pacjentów (brak wyróżnienia pacjentów z mukowiscydozą), którzy zostali zakwalifikowani do jego otrzymania, oszacowano na **50,3%**, na podstawie danych publikowanych przez Poltransplant w corocznych biuletynach informacyjnych. Do wyznaczenia tego odsetka posłużyły dane dotyczące liczby wykonanych przeszczepów płuca, liczby osób zmarłych przed otrzymaniem przeszczepu oraz liczby osób wykluczonych z Krajowej Listy Oczekujących (KOL) przed otrzymaniem przeszczepu. Do oszacowania wykorzystano dane z ostatnich pięciu lat, ze względu na dostępność w nich porównywalnych danych (Poltransplant 2016-2021). Wykorzystane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów *Poltransplant 2016-2021*.

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Wykonanych przeszczepów płuc	24	35	39	43	57	51
Liczba osób zmarłych przed przeszczepem	24	18	20	22	22	42
Liczba pacjentów wykluczonych z KOL	6 ¹⁾	2 ¹⁾	8 ¹⁾	50	32	0
Łączna liczba przypadków ²⁾	54	55	67	115	111	93
Odsetek przypadków zakończonych przeszczepem	44,4%	63,6%	58,2%	37,4%	51,4%	54,8%

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

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

Odsetek wykorzystany w analizie, równy **50,3%**, obliczono jako średnią ważoną odsetków przypadków zakończonych przeszczepem, za wagę przyjmując łączną liczbę przypadków, z uwzględnionych w analizie pięciu lat obserwacji.

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

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

Założono stałe roczne ryzyko śmierci po przeszczepie płuc na poziomie **14,2% w pierwszym roku po przeszczepie** i **5,4% w każdym kolejnym roku**. Szacunki te pochodzą z danych dotyczących przeżycia 9 428 dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (niezależnie od genotypu), którym przeszczepiono płuca między styczniem 1992 a czerwcem 2017, u których mediana czasu przeżycia wyniosła 9,9 lat (*Khush 2019*).

5.4.5 Zdarzenia niepożądane

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

W modelu w obrębie wszystkich genotypów wykorzystano jedno wspólne źródło częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie SoC dla populacji od 12 lat (Study 102, *Middleton 2019*) i podobnie, dla populacji 6-11 lat (badanie VX14-809-109, *Ratjen 2017* – ze względu na stosunkowo dużą grupę badaną, N = 101), ponieważ nie należy oczekiwać różnic między pacjentami w obliczu braku leczenia aktywnego. W przypadku ocenianych schematów leczenia, wykorzystano dostępne źródła dla poszczególnych subpopulacji, które prezentuje Tabela 25.

Tabela 25. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja od 12 lat.

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA			TEZ/IVA+IVA	
			F/F	F/MF	F/G i F/RF	F/F	F/RF
Ból głowy	0,350	0,282	0,734	0,412	0,566	0,418	0,811
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,288	0,282	0,237	0,374	0,099	0,061	0,000
Bóle brzucha	0,203	0,185	0,102	0,336	0,354	0,208	0,000
Biegunka	0,156	0,154	0,209	0,299	0,251	0,152	0,544
Wysypka	0,111	0,169	0,182	0,238	0,099	0,035	0,081
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	0,077	0,067	0,155	0,226	0,406	0,070	0,121
Zaburzenie drożności nosa	0,168	0,248	0,155	0,214	0,2	0,097	0,245
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	0,099	0,000	0,102	0,214	0,099	0,009	0,204
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	0,044	0,067	0,128	0,214	0,406	0,061	0,121
Nieżyt nosa	0,066	0,054	0,076	0,190	0,149	0,07	0,081
Zapalenie błon śluzowych nosa	0,122	0,081	0,102	0,167	0,000	0,088	0,000
Grypa	0,033	0,000	0,076	0,156	0,099	0,000	0,040
Zapalenie zatok przynosowych	0,088	0,095	0,050	0,121	0,000	0,000	0,000
Wzrost stężenia bilirubiny	0,022	0,013	0,025	0,110	0,200	0,017	0,000

Częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku od 12 lat, otrzymujących leczenie ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA oraz IVA, przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych: Study 102 (*Middleton 2019*), Study 109 (*Sutharsan 2020*), Study 104 (*Barry 2021*), EVOLVE (*Taylor-Cousar 2017*), EXPAND (*Rowe 2017*), oraz STRIVE (*Ramsey 2011*).

Tabela 26. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja 6-11 lat.

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA		TEZ/IVA+IVA
			F/MF	F/F, F/G i F/RF	
Ból głowy	0,202	0,340	0,773	0,602	1,042
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,226	0,284	0,111	0,395	0,245
Bóle brzucha	0,226	0,181	0,189	0,280	0,372
Biegunka	0,088	0,133	0,149	0,243	0,245
Wysypka	0,022	0,087	0,228	0,280	0,121
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	0,202	0,087	0,189	0,243	0,121
Zaburzenie drożności nosa	0,179	0,231	0,111	0,356	0,372
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	0,000	0,000	0,036	0,067	0,245
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	0,156	0,133	0,111	0,067	0,000
Nieżyt nosa	0,110	0,133	0,269	0,280	0,372
Zapalenie błon śluzowych nosa	0,110	0,087	0,111	0,000	0,000
Grypa	0,133	0,000	0,000	0,243	0,000
Zapalenie zatok przynosowych	0,088	0,087	0,000	0,033	0,000
Wzrost stężenia bilirubiny	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000

Częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku 6-12 lat, otrzymujących leczenie ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA oraz IVA, przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych: Study 116 (*Mall 2021*), Study 106 (*Zemanick 2021*), Study VX16-661-115 (*Davies 2021*) oraz ENVISION (*Davies 2013*).

6 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują również, że „jeśli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu”, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wyszukiwanie dotyczyło w pierwszej kolejności wyszukiwania przeglądów systematycznych wartości użyteczności.

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

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

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

Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.

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

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

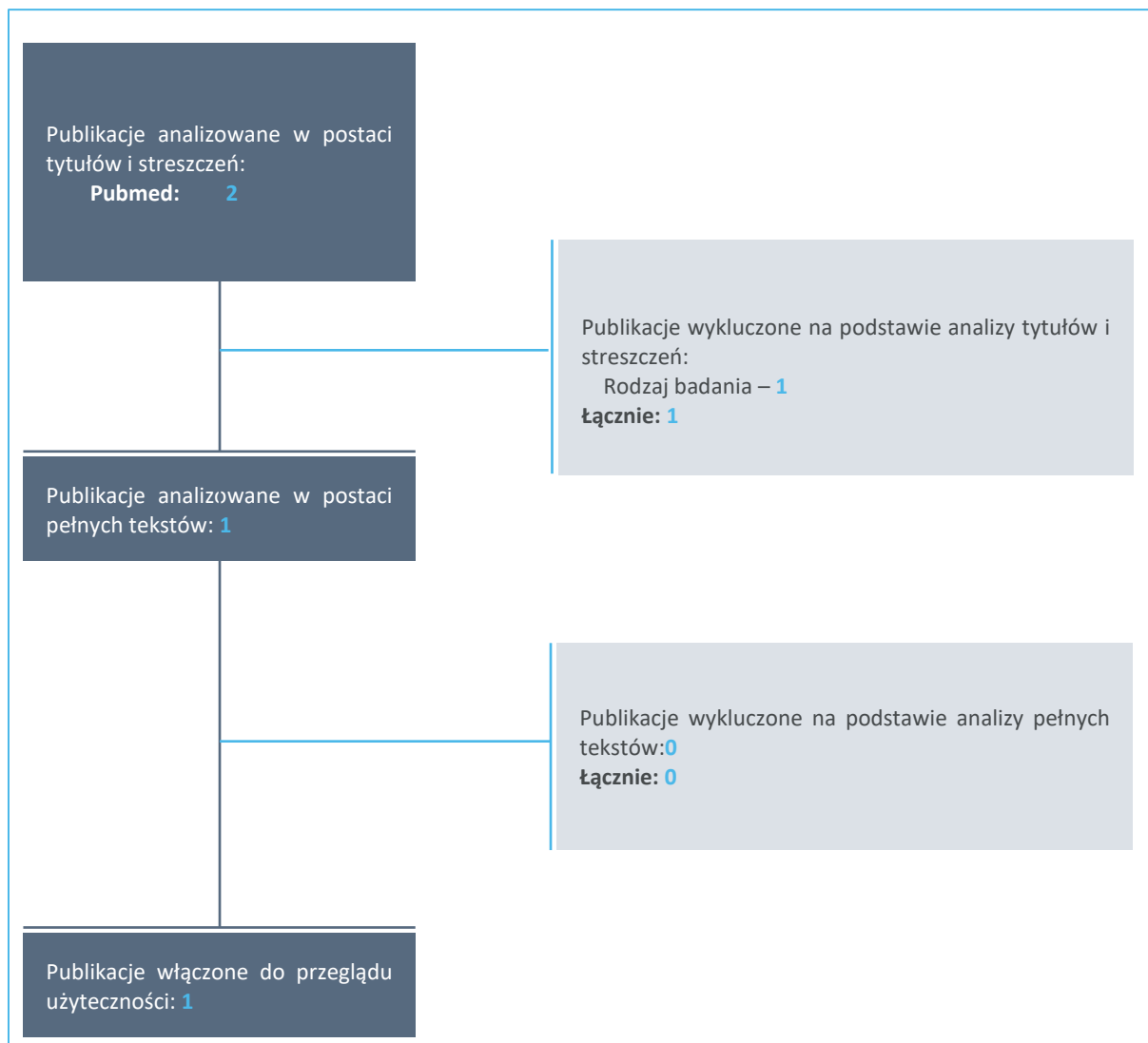
Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CF (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	cystic fibrosis	58 528
2	"health state utility" OR EQ-5D OR EQ-5D-3L OR EQ-5D-5L OR euroqol OR SF-6D OR short form 6 dimension	15 639
3	#1 AND #2	24
4	review	3 779 002
5	#3 AND #4	2

Data przeszukania bazy danych: 18.05.2022 r.

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

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



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

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

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

6.2 Omówienie przeglądu *Mohindru 2020*

Tabela 29 zestawia podstawowe informacje o metodologii przeglądu *Mohindru 2020*, natomiast Tabela 30 przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia omówione bezpośrednio w publikacji *Mohindru 2020*, uzupełnione dodatkowo przez autorów analizy o wybrane wartości z odnalezionych w ramach przeglądu badań pierwotnych.

Tabela 29. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia *Mohindru 2020*.

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

Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Mohindru 2020*.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przeźłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Publikacja /kraj	Instru- ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
			fizjoterapią, w drugiej zaś 30 minut po fizjoterapii.					
DeWitt 2012/USA	HUI2	b.d.	Pacjenci w łagodnym stadium mukowiscydozy (ppFEV1 \geq 75), poddani leczeniu aktywatorem kanału chlorkowego	Przed zastosowaniem denufosolu (baseline) Po zastosowaniu denufosolu	328	0,90 Średnia po-prawa: +0,01	SD=0,14 CI: -0,013-0,031	Wyznaczona różnica nie była istotna statystycznie.
Czyzewski 1994 /Holandia	QWB	b.d.	Dzieci (0-18 lat) z mukowiscydozą oraz ich opiekunowie	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena pacjentów) Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena opiekunów)	55 199	0,79 0,76	SD=0,09 SD=0,08	Zaobserwowano niską korelację pomiędzy odpowiedziami pacjentów oraz opiekunów (r = 0,39 < 1).
Chevreul 2015 /Francja	EQ-5D-5L	Francuska (mapowanie na EQ-5D-3L)	Pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia Pacjenci w okresie 0-9 lat od diagnozy Pacjenci w okresie 10-19 lat od diagnozy Pacjenci w okresie 20-29 lat od diagnozy Pacjenci w okresie \geq 30 lat od diagnozy Dzieci i młodzież Dorośli	166 108 65 38 19 91 75	0,73 0,738 0,712 0,702 0,589 0,783 0,667	SD=0,231 SD=0,166 SD=0,256 SD=0,202 SD=0,303 SD=0,200 SD=0,251	Nie zaobserwowano różnic w HRQoL ze względu na płeć. Jakość życia ulega jednak zdecydowanemu pogorszeniu wraz z rozwojem choroby.
Iskrov 2015 /Bułgaria	EQ-5D-5L	b.d.	Pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena pacjentów) Ogólna użyteczność stanu zdrowia (ocena opiekunów)	23 17	0,592 (mediana) 0,725 (mediana)	IQR: -0,385-0,768 IQR: 0,516-0,822	Zaobserwowano wyższe wartości użyteczności według oceny opiekunów niż samych pacjentów.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Publikacja /kraj	Instru- ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	Zmienność	Komentarz autorów przeglądu dotyczący badania
Angelis 2015/UK	EQ-5D-5L	b.d.	Pacjenci z mukowiscydozą	Wyłącznie dorośli pacjenci	30	0,640	SD=0,264	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Bułgaria)	33	0,668	SD=0,319	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Francja)	240	0,667	SD=0,251	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Niemcy)	118	0,783	SD=0,181	Publikacja podsumowująca wyniki wie- lośrodkowego badania jakości życia oraz kosztów opieki w krajach Europej- skich (badanie BURQOL-RD).
Chevreul 2016/Eu- ropa	EQ-5D-5L	Specy- ficzna dla danego kraju	Dorośli pacjenci z mukowiscydozą	Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Węgry)	110	0,720	SD=0,237	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Włochy)	137	0,820	SD=0,232	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Hiszpania)	193	0,870	SD=0,151	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Szwecja)	5	0,525	SD=0,326	
				Ogólna użyteczność stanu zdrowia (Wielka Brytania)	74	0,640	SD=0,264	Autorzy przeglądu zaobserwowali pewne rozbieżności pomiędzy publikacją prze- glądową <i>Chevreul 2016</i> , a niektórymi pu- blikacjami opisującymi wyniki w poszcze- gólnych krajach, np. w zakresie raporto- wanej liczebności próby (np. w Bułgarii względem publikacji <i>Iskrov 2015</i>).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

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

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

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

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

6.3 Użyteczności przyjęte w modelu

6.3.1 Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym

Do określenia użyteczności w głównych stanach zdrowotnych wyodrębnionych w modelu (w podziale na ciężkość objawów choroby aproksymowaną ppFEV1) wykorzystano wartości wyznaczone w ramach badania *Acaster 2015*. Jest to jedyne odnalezione badanie, w którym użyteczności wyznaczono przy pomocy kwestionariusza CFQ-R-8D mapowanego na wartości EQ-5D-3L, a dodatkowo posiada ono również najliczniejszą próbę pacjentów (n = 401).

Tabela 31. Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu (*Acaster 2015*).

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

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

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

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

Przypisanie wartości użyteczności opartej wyłącznie na stratyfikacji według ppFEV1 nie pozwoliłoby w pełni uwzględnić poza płucnych zalet terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA, w tym korzyści dla innych układów narządów i ogólnej poprawy funkcjonowania, dobrego samopoczucia i jakości życia niezwiązanych bezpośrednio z poprawą pracy płuc. Zarówno w badaniu Study 102, jak i Study 103 zastosowanie wnioskowanej interwencji przyniosło znaczące korzyści w wielu innych niż oddechowych domenach kwestionariusza CFQ-R-8D, w tym w funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, postrzeganiu zdrowia, witalności i obciążeniu leczeniem. Model uwzględnia te dodatkowe korzyści poprzez uwzględnienie przyrostu użyteczności związanego z leczeniem rozważaną terapią skojarzoną - to znaczy wzrostu użyteczności powyżej przewidywanej na podstawie ppFEV1 dla pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA. Wielkość tego przyrostu użyteczności została określona na podstawie analizy post-hoc (*McGarry 2020*), w której algorytm punktacji oparty na preferencjach CFQ-R-8D zastosowano do obliczenia użyteczności stanu zdrowia na podstawie danych CFQ-R-8D zebranych w badaniu Study 102. Średnia obserwowana zmiana w grupie ELX/TEZ/IVA+IVA po 4 tygodniach obserwacji wyniosła +0,07

punktu, a w grupie SoC -0,01. Analizy wykazały, że oceniana interwencja poprawiła wartości użyteczności znacznie powyżej tego, czego można by oczekiwać na podstawie zaobserwowanej poprawy w zakresie ppFEV1. Po skorygowaniu o wzrost ppFEV1, ELX/TEZ/IVA+IVA poprawiło użyteczność o dodatkowe **0,08** ($p < 0,001$) punktu użyteczności (dane od Wnioskodawcy udostępnione wraz z modelem globalnym). Założono zatem, że pacjent leczony ELX/TEZ/IVA+IVA będzie miał wynik użyteczności o **0,08** punktu wyższy niż pacjent o tej samej wartości ppFEV1, który otrzymuje wyłącznie SOC.

Analogiczna analiza danych (post hoc) dla schematu TEZ/IVA+IVA (na podstawie badania EXPAND), po skorygowaniu o wzrost ppFEV1 pozwoliła oszacować dodatkowy, związany z leczeniem wzrost użyteczności względem placebo na poziomie **0,04** ($p < 0,0001$, dane niepublikowane od Wnioskodawcy).

6.3.2 Zdarzenia jednorazowe

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

Pierwszym z nich jest okresowe występowanie epizodów zaostrzeń płucnych (PEx, z ang. *Pulmonary Exacerbations*), w trakcie których następuje nasilenie objawów choroby prowadzące w niektórych przypadkach nawet do konieczności hospitalizacji chorego. W modelu założono, że wystąpienie epizodu zaostrzeń płucnych prowadzi do obniżenia wartości użyteczności o **0,07** punktu w stosunku do wartości wynikającej z obecnego stanu chorego (według stratyfikacji ppFEV1). Wartość ta wynika z przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego analizy danych z badania RCT III fazy *STRIVE*, w którym badano skuteczność iwakaftoru w porównaniu z placebo (dane niepublikowane, główna publikacja dotycząca badania: *Ramsey 2011*). W badaniu tym przyjęta wartość odpowiadała średniemu obniżeniu użyteczności będącemu następstwem zaostrzenia płucnego wymagającemu podania dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji pacjenta. W odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu badaniach (Rozdział 6.2, str. 81) wartość obniżenia użyteczności wahała się od 0,06 punktu (dla łagodnych epizodów, *Bradley 2013*) do 0,25 punktu (dla epizodów ciężkich, *Bradley 2013*). Przyjęta w analizie wartość obniżenia jest zatem bliższa wartości wyznaczonej dla epizodów łagodnych, należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie pacjentów w ciężkim stadium choroby, w której bazowa wartość użyteczności wynosi 0,54, spadek o 0,07 punktu w momencie wystąpienia PEx jest relatywnie znacząco wyższy (oznacza 13% obniżenie jakości życia) niż spadek odnotowany w badaniu dla epizodów łagodnych *Bradley 2013* (0,06 punktu stanowiło 7% obniżenie w stosunku do wyjściowej wartości równej 0,85). Podsumowując powyższe rozważania oraz uwzględniając fakt, że zastosowanie wnioskowanej interwencji prowadzi do

mniejszej ilości epizodów zaostrzeń niż leczenie wyłącznie objawowe, przyjęta w analizie wartość obniżenia użyteczności jest raczej konserwatywna, z wyłączeniem grupy najciężej dotkniętych chorobą pacjentów (według stratyfikacji ppFEV1).

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

Drugim z uwzględnionych w modelu zdarzeń jednorazowych o istotnym wpływie na jakość życia pacjentów jest przeprowadzenie operacji przeszczepu płuca. W modelu założono, że pacjent kwalifikuje się do otrzymania przeszczepu w momencie, gdy wartość ppFEV1 spadnie u niego poniżej poziomu 30 (szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.4, str. 74).

W ramach przeglądu *Mohindru 2020* odnaleziono dwa badania dotyczące jakości życia u pacjentów po przeszczepie płuca, jednak z powodu istotnych ograniczeń, jedynie jedno z nich może być rozpatrywane jako potencjalne źródło użyteczności stanu zdrowia. W badaniu *Singer 2017* odnotowano znaczną poprawę jakości życia po przeszczepie – przed przeszczepem przeciętna wartość użyteczności wynosiła 0,60, zaś po jego przeprowadzeniu wzrosła o 50% do wartości 0,90. W modelu globalnym dostarczonym przez Wnioskodawcę wartość użyteczności u pacjentów po przeszczepie wyznaczono opierając się o oszacowania przedstawione w raporcie *Whiting 2014*, w którym obliczono średnią ważoną wartość użyteczności (mierzoną kwestionariuszem EQ-5D) po przeszczepie płuc u pacjentów, niezależnie od wcześniejszego leczenia i stanu klinicznego przed przeszczepieniem, na podstawie badania przekrojowego *Anyanwu 2001*. W ramach tego badania określono jakość życia związaną z zabiegiem przeszczepienia płuc u 255 pacjentów po pojedynczym lub obustronnym przeszczepie płuca lub serca w jednym z czterech ośrodków transplantacji płuc w Wielkiej Brytanii. W cytowanym przez autorów modelu globalnego raporcie *Whiting 2014* przeanalizowano pomiary od pacjentów, którzy przeszli obustronny przeszczep płuca (n = 79) uznając, że ta grupa pacjentów stanowi najlepsze przybliżenie dla grupy pacjentów z mukowiscydozą. Za wagę dla średniej przyjęto liczbę miesięcy od przeprowadzania przeszczepu do pomiaru wartości użyteczności. Otrzymana w ten sposób średnia wartość użyteczności u pacjentów po przeszczepie płuc wynosi **0,81** (Tabela 32).

Tabela 32. Średnie użyteczności u pacjentów po przeprowadzeniu przeszczepu płuca (*Whiting 2014*).

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

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

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

7 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA (Kaftrio + Kalydeco),
- Koszt terapii alternatywnych: TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco), IVA (Kalydeco),
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (SOC), w tym:
 - Koszty opieki szpitalnej,
 - Koszty leczenia ambulatoryjnego,
 - Koszty farmakoterapii,
 - Koszty pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej,
- Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych (PEX),
- Koszty związane z przeszczepieniem płuca,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

7.1 Koszt lekowy terapii Kaftrio + Kalydeco, Symkevi + Kalydeco oraz Kalydeco

Koszty leczenia terapią skojarzoną Kaftrio i Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA), a także terapii opartej na Symkevi i Kalydeco (TEZ/IVA+IVA) oraz wyłącznie Kalydeco (IVA) oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy dotyczących proponowanych warunków refundacji (zobacz też: Rozdział 3, str. 26).

[REDAKTOWANE], że kwestia ta dotyczy wyłącznie terapii będących przedmiotem wniosku, tj. leku Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu. Ponieważ Wnioskodawca (Vertex) jest też podmiotem odpowiedzialnym także w odniesieniu do leku Symkevi, dostęp do szczegółowych warunków finansowania obejmuje wszystkie rozważane aktywne terapie mukowiscydozy. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przyjęte ceny jednostkowe przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio, Kalydeco oraz Symkevi.

Nazwa i zawartość opakowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 75 mg/50 mg/100 mg,	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 37,5 mg/25 mg/50 mg,	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 150 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 75 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Nazwa i zawartość opakowania		
Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powł. a 75 mg/50 mg,		
Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powł. a 150 mg/100 mg,		
Kalydeco (iwakaftor), 56 tabl. powł. a 150 mg		

*tylko w schemacie z Kaftrio;

Wnioskowane prezentacje leków Kaftrio oraz Kalydeco pozwalają na zaspokojenie potrzeb pacjenta przez 28 dni (zgodnie ze wskazanym dawkowaniem, *ChPL Kaftrio*, *ChPL Kalydeco*), tj. 300 mg iwakaftoru, 100 mg tezakaftoru oraz 200 mg eleksakaftoru na dzień lub 150 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru oraz 100 mg eleksakaftoru na dzień, co w obu przypadkach odpowiada dwóm tabletkom leku Kaftrio oraz jednej tabletkie leku Kalydeco dziennie (zgodnie z prezentacjami będącymi przedmiotem wniosku refundacyjnego). Zgodnie z tym, przedstawione w Tabeli 33 ceny odpowiadają kosztom terapii w okresie 28 dni – łączny koszt terapii wynosi zatem

Tabela 34. Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami

Nazwa	Dawka dzienna [tabletki]		
Kaftrio 56 tabl. + Kalydeco 28 tabl.	2 + 1		
Symkevi 28 tabl. + Kalydeco 28 tabl.	1 + 1		
Kalydeco 56 tabl.	2		

W modelu koszt aktywnego leczenia naliczany jest w każdym cyklu, aż do momentu przerwania leczenia bądź zgonu pacjenta (założenia dotyczące przerwania leczenia opisano w Rozdziale 5.4.3.1). Przyjmowane przez pacjenta dawki leków Kaftrio, Kalydeco i Symkevi są modyfikowane zgodnie z przyjętym w danym okresie współczynnikiem *compliance* (Rozdział 5.4.3.2).

7.2 Koszt diagnostyki i monitorowania aktywnego leczenia

Proponowane warunki dostępności leków Kaftrio i Kalydeco zakładają ich refundację zgodnie z rozszerzonymi wskazaniami w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę

(ICD-10: E84)”, którego pełny opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*APD Kaftrio 6+ 2022*). Wysokość rocznego ryczaftu diagnostycznego w tym programie wynosi **637,00 zł** (*NFZ 190/2021*).

Tabela 35. Wycena rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia mukowiscydozy (B.112.).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentek, u których rozliczane jest świadczenie
5.08.08.0000143	Diagnostyka w programie leczenia mukowiscydozy	637,00 zł	100%
Koszt na cykl modelu (28 tyg.) – pierwsze 2 lata		48,83 zł/cykl	
Koszt na cykl modelu (1 rok) – kolejne lata w modelu (dożywno)		637,00 zł/cykl	

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczaft roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości czasu leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu (okres początkowy, patrz: Rozdział 5.4), koszt ten wynosi **48,83 zł/cykl**, natomiast w dalszym horyzoncie czasowym, gdy uwzględniono roczne cykle modelu – **637,00 zł/cykl**.

7.3 Koszty standardowej opieki zdrowotnej w CF

7.3.1 Roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej (SoC)

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

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

Ponieważ dowody kliniczne dla terapii Kaftrio + Kalydeco pochodzą z wieloośrodkowych badań klinicznych, populacje do nich kwalifikowane w poszczególnych krajach i ośrodkach musiały charakteryzować się pewnym zróżnicowaniem w zakresie poziomu dostępnej opieki zdrowotnej, jak i w odniesieniu do stosowanych terapii objawowych. Zakładając wyższy poziom opieki zdrowotnej w populacjach włączonych do badań przedstawionych w analizie klinicznej, w porównaniu do sytuacji polskich pacjentów, może jednak powodować, że zastosowanie terapii Kaftrio + Kalydeco skutkować będzie odpowiednio wyższą poprawą stanu pacjentów, niż wykazana w wyjściowo lepiej leczonej objawowo populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, jak i mechanizm

działania wnioskowanej terapii, nie wydaje się natomiast prawdopodobne zmniejszenie, ani tym bardziej odwrócenie kierunku tych zmian. Powyższą argumentację wspierają przykładowo wyniki analizy bezwzględnej zmiany ppFEV1 w podgrupach pacjentów, wyróżnionych m.in. względem wyjściowej wydolności płuc w kontekście stosowanych terapii objawowych. W bezpośrednim porównaniu z SoC (*Middleton 2019*) terapia ELX/TEZ/IVA+IVA skutkowała istotną statystycznie i wysoce istotną klinicznie (≥ 10 p.p.) poprawą ppFEV1, niezależnie od regionu, z którego pochodzili pacjenci, a także tego, czy chorzy otrzymywali, czy też nie otrzymywali wziewnej antybiotykoterapii, dornazy alfa, wziewnych leków rozszerzających oskrzela, wziewnych kortykosteroidów, azytromycyny, czy też wziewnego hipertonicznego roztworu soli. Także w badaniu bezpośrednio porównującym wnioskowaną terapię trójskładnikową z aktywną, zarejestrowaną terapią dwuskładnikową TEZ/IVA (*Heijerman 2019*), wyniki analizy podgrup wspierały wniosek o stabilności efektu ELX/TEZ/IVA, bez względu na wyjściowe różnice kliniczne i demograficzne pomiędzy chorymi, jak i bez względu na różnice w zakresie leków stosowanych objawowo. Wydaje się więc, że ewentualne różnice w standardowej opiece pacjentów z mukowiscydozą między chorymi leczonymi w badaniach klinicznych, a polską populacją docelową, nie powinny mieć wpływu na obserwowaną skuteczność ocenianych terapii.

Ze względu na szeroki zakres świadczeń obejmowanych w ramach opieki standardowej oraz braku danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów zdrowotnych w trakcie opieki nad pacjentami z mukowiscydozą w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, do oszacowania wysokości rocznych kosztów ponoszonych przez płatnika koniecznym jest odwołanie się do oszacowań ekspertów klinicznych w tym zakresie. Jedynym pełnym i wiarygodnym opracowaniem dotyczącym oceny kosztów leczenia mukowiscydozy w Polsce, połączonym z badaniem kwestionariuszowym na próbie dwóch polskich ekspertów klinicznych jest oszacowanie przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej przygotowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Kalydeco (*AE Kalydeco 2014*), wykorzystane poprzednio w pierwszym wniosku refundacyjnym dla terapii Kaftrio + Kalydeco, ocenianym przez AOTMiT w 2021 roku (*AWA Kaftrio 2021*). Z oszacowania tego korzystały także inne analizy ekonomiczne ocenianie przez AOTMiT dotyczące oceny modulatorów CFTR (m.in. *AE Kalydeco 2019*, *AE Orkambi 2019*). W ramach opracowania zasobom opieki zdrowotnej wymienionym przez ekspertów klinicznych przypisywano odpowiednie koszty (zgodne z właściwymi Rozporządzeniami Prezesa NFZ oraz obowiązującym w tym czasie Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu listy leków refundowanych). Roczny koszt opieki zdrowotnej, nieuwzględniający kosztów związanych z leczeniem epizodów zaostrzeń płucnych, oszacowano na **45 553,80 zł** (podany zakres oszacowania wyniósł 17 438,95 zł – 86 930,58 zł, *AE Kalydeco 2014*).

Wartość podaną w analizie *AE Kalydeco 2014*, zaktualizowano na 2021 rok korzystając ze skumulowanej za okres lat 2015-2021 wartości CPI (z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii „Zdrowie” dla Polski (*GUS 2021*), który wyniósł 110,7%. Po aktualizacji roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce oszacowano na **52 114 zł** (= 45 554 zł x 114,4%).

Podany koszt roczny dotyczy przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą. W ramach *AE Kalydeco 2014* nie przeprowadzono odrębnego oszacowania kosztów ze względu na ciężkość objawów choroby pacjenta (mierzoną wartościami ppFEV1). Istnieje wiele doniesień naukowych świadczących o silnej korelacji kosztów opieki zdrowotnej z obserwowanymi wartościami ppFEV1 (*Stelmach 2004, Gu 2015, Jackson 2017*), o jej istnieniu wspominają również autorzy *AE Kalydeco 2014*, którzy brak jej uwzględnienia w analizie argumentują wyłącznie brakiem dostępnych danych umożliwiającymi ocenę tej zależności. Brak uwzględnienia wspomnianej zależności w ramach analizy ekonomicznej prowadziłby, w obliczu udowodnionej skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w zakresie bezpośredniej, bezprecedensowej poprawy wartości ppFEV1 oraz obniżenia tempa jej długoterminowego spadku w następstwie progresji choroby, do znacznego zawyżenia kosztów opieki zdrowotnej w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA. Z tego powodu, zdecydowano się w analizie uwzględnić korelację kosztów i wartości ppFEV1, wykorzystując do tego celu wyniki retrospektywnego badania opartego o dane pochodzące z dużego amerykańskiego ośrodka leczenia mukowiscydozy, uwzględniające 166 z powyżej 600 pacjentów objętych w nim opieką medyczną, przedstawione w publikacji *Perkins 2021*. W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty opieki zdrowotnej pacjentów we wspomnianym ośrodku w latach 2017-2018, w podziale na nasilenie objawów choroby, mierzone wartościami ppFEV1.

Tabela 36. Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby (*Perkins 2021*).

Stan zdrowotny	Średni roczny koszt leczenia w 2012 roku	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	23 032\$	37,0%
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	62 293\$	100,0%
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	186 786\$	299,9%

W analizie założono, że koszty przedstawione w *AE Kalydeco 2014* odpowiadają kosztom, które ponosi płatnik publiczny na leczenie przeciętnego pacjenta. Na podstawie średnich charakterystyk wyjściowych kohorty pacjentów w modelu (Tabela 12, str. 46) uznano, że przeciętny pacjent w momencie rozpoczęcia leczenia ELX/TEZ/IVA+IVA znajdował się będzie w umiarkowanym stadium nasilenia objawów choroby (przeciętna wyjściowa wartość ppFEV1 wynosi 66,5 w kohorcie pacjentów o genotypie F/F oraz

67,5, 70,2 i 66,7, odpowiednio w kohortach pacjentów o genotypie F/MF, F/G i F/RF). Do wyznaczenia kosztów w stadium łagodnym oraz ciężkim wykorzystano stosunek obliczony na podstawie badania *Perkins 2021* (Tabela 36).

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

Tabela 37. Przyjęty w analizie roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.

Stan zdrowotny	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów (<i>Perkins 2021</i>)	Obliczony roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce
Łagodne stadium (ppFEV1 \geq 70)	37,0%	19 268 zł
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	100,0%	52 114 zł
Ciężkie stadium (ppFEV1 \leq 40)	299,9%	156 265 zł

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

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

7.3.2 Wpływ modulatorów CFTR na zużycie zasobów opieki zdrowotnej

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

Rozbicia tego dokonano więc *a posteriori*, w oparciu o przeglądowe retrospektywne badanie *Lambrelli 2014* przeprowadzone na grupie 200 pacjentów z mukowiscydozą leczonych w ośmiu centrach opieki specjalistycznej w Wielkiej Brytanii. Badanie to stanowiło również główne źródło danych dotyczących kosztów opieki zdrowotnej w CF wykorzystywane w modelu globalnym Wnioskodawcy, między innymi ze względu na stratyfikację wyników zarówno ze względu na kategorie kosztowe, jak i stadium zaawansowania choroby mierzone wartościami ppFEV1. Jeśli chodzi o proporcje kosztów w zależności

od nasilenia choroby, były one nieco inne w zakresie ciężkiego stadium, w porównaniu do badania *Perkins 2021*, ale z kolei proporcja między stadium umiarkowanym i lekkim była praktycznie identyczna (Tabela 36). W poniższej tabeli zebrano podsumowane przez autorów modelu globalnego koszty leczenia standardowego w Wielkiej Brytanii oraz obliczony na ich podstawie podział kosztów na poszczególne kategorie w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Tabela 38. Podział kosztów opieki zdrowotnej w CF na kategorie według stanu zdrowotnego (*Lambrelli 2014*).

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
Koszty leczenia mukowiscydozy					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	£1 344	£4 657	£2 096	£343	£8 440 (35,1%)
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	£8 120	£5 045	£10 402	£479	£24 046 (100%)
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	£21 160	£5 263	£11 176	£889	£38 488 (160,1%)
Udział poszczególnych kategorii kosztowych					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	15,9%	55,2%	24,8%	4,1%	100,0%
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	33,8%	21,0%	43,3%	2,0%	100,0%
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	55,0%	13,7%	29,0%	2,3%	100,0%

Jak wynika z opracowanych przez autorów modelu globalnego wyników badania *Lambrelli 2014*, udziały poszczególnych kategorii kosztowych w zależności od stanu nasilenia objawów choroby znacząco różnią się – w łagodnym stadium nasilenia większość (55,2%) kosztów stanowią koszty leczenia ambulatoryjnego, podczas gdy w stadium ciężkim, główną kategorią (55% udziałów) są koszty hospitalizacji pacjentów. Podział taki wydaje się logiczny, gdyż można oczekiwać, że u pacjentów z łagodnymi objawami CF rzadziej będzie dochodzić do kosztochłonnej hospitalizacji niż u pacjentów w ciężkim stadium.

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

Tabela 39. Podział kosztów standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	3 068 zł	10 632 zł	4 785 zł	783 zł	19 268 zł
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	17 598 zł	10 934 zł	22 544 zł	1 038 zł	52 114 zł
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	85 912 zł	21 368 zł	45 376 zł	3 609 zł	156 265 zł

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

Poniższa tabela zawiera zestawienie źródeł, w których analizowano wpływ aktywnego leczenia na zużycie zasobów standardowej opieki nad pacjentami z mukowiscydozą.

Tabela 40. Redukcja zużycia zasobów systemowych w leczeniu mukowiscydozy dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia.

Źródło	Liczba pacjentów	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Farmakoterapia
<i>Feng 2018</i>	143	81,0%	b.d.	b.d.
<i>Hassan 2016</i>	84	56,7%	b.d.	22,5%-44,0%
<i>Kirwan 2018</i>	80	34,2%	b.d.	45,9%
<i>Thorat 2021</i>	79	50,0%	11,1%	26,0%
<i>Hubert 2021</i>	129	52,0%	b.d.	45,0%
<i>Suthoff 2016</i>	79	66,9%	b.d.	b.d.
<i>Stephan 2020</i>	39	45,0%	0,0%	b.d.
Średnia ważona	633	58,1%	7,4%	36,1%
Minimum	39	34,2%	0,0%	22,5%
Maksimum	143	81,0%	11,1%	45,9%

W ramach badania *Feng 2018* oceniono wpływ iwakaftoru na częstość hospitalizacji pacjentów z mukowiscydozą w USA (n = 143). Zestawiono ze sobą częstości oraz koszty hospitalizacji w ciągu dwunastu miesięcy w latach 2012-2015 w okresach przed i po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem. Analiza wykazała, że częstotliwość hospitalizacji spadła o 81% po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem. Ponieważ wszystkie modulatory CFTR, w tym terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA, wykazały podobny wpływ na częstość hospitalizacji w ramach badań klinicznych i podczas rozszerzonych faz obserwacji, redukcję **częstości hospitalizacji** wyznaczono jako średnią ważoną z odnalezionych wartości (**58,1%**) i przyjęto dla wszystkich

aktywnych terapii uwzględnionych w modelu. Analogiczna średnia ważona redukcja zużycia zasobów opieki ambulatoryjnej wyniosła **7,4%**.

Oczekiwany wpływ modulatorów CFTR na koszty farmakoterapii oszacowano także w ramach retrospektywnego badania kohortowego na próbie 84 pacjentów otrzymujących iwakaftor w latach 2012-2014 w USA (*Hassan 2016*). W badaniu oceniano m.in. zmiany w ilości epizodów zaostrzeń płucnych, hospitalizacji i stosowania antybiotyków dożylnych w okresie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki tego badania wskazują, że ambulatoryjne stosowanie antybiotyków dożylnych i wziewnych zmniejszyło się znacząco w okresie po rozpoczęciu leczenia iwakaftorem, o odpowiednio 44,0% (z 29,8% do 16,7%) i 22,5% (z 47,6% do 36,9%). Na potrzeby analizy przyjęto, że ważona średnia z odnalezionych wartości, tj. **36,1%** najlepiej odzwierciedla rzeczywiste zmniejszenie kosztów farmakoterapii uzyskiwane dzięki stosowaniu modulatorów CFTR.

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

Tabela 41. Koszty standardowej opieki zdrowotnej dla aktywnych terapii.

Stan zdrowotny	Koszty hospitalizacji	Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty farmakoterapii	Inne koszty	Całkowite koszty
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)	1 286 zł	9 841 zł	3 059 zł	783 zł	14 969 zł
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)	7 375 zł	10 121 zł	14 412 zł	1 038 zł	32 946 zł
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)	36 005 zł	19 779 zł	29 007 zł	3 609 zł	88 401 zł

Jednocześnie przyjęto brak wpływu aktywnego leczenia na zużycie pozostałych zasobów.

7.4 Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych

W analizie założono, że wystąpienie epizodu zaostrzenia płucnego (PEX, z ang. *Pulmonary Exacerbation*) będzie prowadziło do hospitalizacji pacjenta. Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z mukowiscydozą oszacowano na **8 379 zł**, na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2020 roku w ramach grupy JGP (Jednorodnej Grupy Pacjentów) „D21. Zwłóknienie torbielowate” (portal *statystyki.nfz.gov.pl*).

7.5 Koszt przeszczepienia płuc

Koszt przeprowadzenia operacji przeszczepienia płuca oszacowano na **291 898 zł**, na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2020 roku w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca” (świadczenie nr. 03.4662.033.02, portal *statystyki.nfz.gov.pl*).

W analizie nie uwzględniono kosztów w okresie po przeszczepieniu płuc, co jest podejściem konserwatywnym, ze względu na redukcję wykonywanej liczby zabiegów w ramieniu leczenia aktywnego (Rozdział 10.1).

7.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznego uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*) (z wyłączeniem zaostrzeń płucnych), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych ELX/TEZ/IVA+IVA i zaobserwowano co najmniej 1 punkt procentowy różnicy pomiędzy częstością ich występowania w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA stosunku do ramienia placebo w badaniu Study 102. W modelu w obrębie wszystkich genotypów wykorzystano jedno wspólne źródło częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie SoC dla populacji od 12 lat (Study 102, *Middleton 2019*) i podobnie, dla populacji 6-11 lat (Study VX14-809-109, *Ratjen 2017*), (patrz: Rozdział 5.4.5).

Ze względu na to, że większość zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu Study 102 oceniono jako nieciężkie, podstawowym założeniem dotyczącym leczenia wymaganego w przypadku wystąpienia AEs było rozliczenie pojedynczej wizyty lekarskiej (o koszcie **44,00 zł** – „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu, *DSOZ/129/2021*).

Odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji, którym przypisano wyższy koszt (wyznaczony na podstawie średniej wartości jednostki hospitalizacji w 2020 roku w ramach odpowiadającej zdarzeniu grupy JGP) oszacowano na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Middleton 2019* dotyczących odsetka pacjentów w wieku od 12 lat, u których doszło do zdarzenia ocenionego jako poważne (*serious*) lub zagrażające życiu: odpowiednio w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA 9,4% (19/202) i 7,5% (15/201) w ramieniu placebo. Dla uproszczenia, powyższe wartości nie różnicowano ze względu na poszczególne subpopulacje pacjentów i rodzaje leczenia w modelu.

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

Tabela 42. Koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Koszt hospitalizacji
Ból głowy	A59 Bóle głowy	1 551,19 zł
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Średnia ważona liczbą hospitalizacji w grupach D47 Zapalenie płuc z PW oraz D48 Zapalenie płuc bez PW	2 654,34 zł
Bóle brzucha	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61 zł
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61 zł
Wysypka	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1 247,25 zł
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37 zł
Zaburzenie drożności nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 084,13 zł
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37 zł
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37 zł
Nieżyt nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 084,13 zł
Zapalenie błon śluzowych nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 084,13 zł
Grypa	Średnia ważona liczbą hospitalizacji w grupach D47 Zapalenie płuc z PW oraz D48 Zapalenie płuc bez PW	2 654,34 zł
Zapalenie zatok przynosowych	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 084,13 zł
Wzrost stężenia bilirubiny	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37 zł

Jak wspomniano wyżej, zdarzeniom niewymagającym hospitalizacji przypisano koszt pojedynczej wizyty lekarskiej równy 44,00 zł. W zależności od rozważanej subpopulacji, średni roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia aktywnego mieści się w przedziale **300-600 zł**, a w przypadku SoC jest to **264 zł** (populacja 6-11 lat) oraz **283 zł** (populacja od 12 lat).

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych

- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

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

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.10.

8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia aktywnego we wnioskowanym wskazaniu (Rozdział 4). W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedną analizę ekonomiczną *Rubin 2022*. Populację docelową stanowili chorzy na mukowiscydozę w wieku powyżej 12 lat, ze zidentyfikowaną mutacją F/MF. Ocenianą interwencję stanowił schemat ELX/TEZ/IVA w skojarzeniu z terapią standardową, natomiast jako komparator przyjęto BSC. W analizie podstawowej, przeprowadzonej według standardowych metod oceny, inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 482 000 \$/QALY. Autorzy analizy zaznaczyli, że otrzymany wynik ICER jest bardzo wysoki, jednak jednocześnie podkreślono, że leczenie wykazuje znaczne korzyści kliniczne (Δ QALY: 9,2; Δ LY: 9,1).

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA celem zidentyfikowania analiz ekonomicznych. Dokumenty odnoszące się do oceny ekonomicznej wnioskowanej interwencji odnaleziono w rekomendacjach HAS (*HAS 2020*), CADTH (*CADTH 2021a*), PBAC (*PBAC 2021*). We wszystkich rekomendacjach HTA w badaniach ekonomicznych populację docelową stanowili chorzy na mukowiscydozę w wieku powyżej 12 lat: w rekomendacji *HAS 2020* byli to chorzy homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu, w *CADTH 2021a* i *PBAC 2021* chorzy z co najmniej jedną mutacją F508del (F/x). Podobnie jak w niniejszej analizie, w porównaniu leku Kaftrio względem komparatorów (BSC, IVA, TEZ/IVA) stosowano technikę analizy kosztów użyteczności. We wszystkich odnalezionych analizach przyjęto horyzont dożywności, podobnie jak w niniejszym opracowaniu. Według niniejszej analizy zysk QALY w porównaniu z SoC wyniósł 7,448 QALY w porównaniu z TEZ/IVA+IVA był równy 4,550 QALY, natomiast w porównaniu z terapią IVA wyniósł 4,545 QALY. Zakres inkrementalnego QALY w wymienionych dokumentach wyniósł od 2,25 do 12,93 QALY, co oznacza, że otrzymane zakresy QALY w niniejszej analizie znajdują się w zakresie przedstawionych w analizowanych dokumentach. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice metodologiczne między analizami ekonomicznymi, począwszy od populacji docelowej poprzez różnice w poziomie dyskontowania efektów zdrowotnych (3,5% w niniejszej analizie oraz 1,5-5% w odnalezionych analizach ekonomicznych), co w dużej mierze miało wpływ na wymodelowane wartości QALY.

We wszystkich analizach ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności terapii lekiem Kaftrio zidentyfikowanych w odnalezionych źródłach wykazany ICER był powyżej przyjętego progu opłacalności, wobec czego wnioskowanie na podstawie niniejszej analizy jest zgodne z odnalezionymi opracowaniami ekonomicznymi. Związane jest to w dużej mierze ze skomplikowanym charakterem oceny technologii medycznych stosowanych w chorobach sierocych, które jednocześnie wiążą się z dużym kosztem dla płatnika, a z drugiej strony stanowią odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów.

8.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej podjęto próbę porównania krzywej przeżycia całkowitego (OS) uzyskaną w modelu ekonomicznym w ramieniu BSC oraz w ramieniu z aktywnym leczeniem do krzywej zidentyfikowanej w badaniach i obserwacyjnych. Na podstawie niesystematycznego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań przedstawiających wyniki przeżycia całkowitego w populacji chorych na

mukowiscydozę otrzymujących leczenie aktywne tj. IVA, TEZ/IVA+IVA, ELX/TEZ/IVA+IVA. Brak długookresowych danych prawdopodobnie wynika z faktu, że terapie te są stosunkowo niedawno dostępne na rynku - (Orkambi od 2015 r.; Symkevi od 2018 r.) Natomiast w ramieniu SoC porównanie przeżycia całkowitego dokonano w oparciu o publikację *Durda-Masny 2021*. Odnaleziona praca *Durda-Masny 2021* miała na celu ocenę przeżycia chorych na mukowiscydozę ze względu na typ mutacji. Do modelowania przeżycia wykorzystano dane 124 chorych w wieku 18-40 lat leczonych w Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W podgrupie pacjentów z mukowiscydozą z mutacją genu CFTR klasy I/III mediana wieku w momencie zgonu wyniosła ok 34 lat. W niniejszej analizie średni wiek w momencie zgonu dla ramienia SoC to 35 lat w związku z czym można uznać, że wyniki modelu w zakresie czasu przeżycia całkowitego chorych na mukowiscydozę są pozytywnie zwalidowane (*Durda-Masny 2021*). Dodatkowo otrzymany wynik jest również zgodny z opinią ekspertów klinicznych, którzy zwracają uwagę, że aktualnie w populacji żyjących pacjentów jest znaczący odsetek osób w wieku powyżej 30 i 40 roku życia (*PTD 2021*). Co prawda starsze źródła wskazują, że mediana wieku w chwili zgonu na CF wynosi blisko 24 lata (dane z 2016 r.), ale w ostatnich latach w Polsce obserwowane jest wydłużenie życia osób chorych na mukowiscydozę. Wobec czego otrzymane przeżycie w niniejszej analizie znajduje się w górnej granicy wartości wskazywanych w literaturze dla Polski (*PTD 2019*).

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	Źródło/założenie
Parametry ogólne					
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego = Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców (pacjentów)				<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	Dożywotni				Założenie własne
Długość cyklu modelu	Na początku, przez pierwsze dwa lata każdej symulacji, długość cyklu modelu wynosi cztery tygodnie. Następnie długość cyklu wydłużona jest do 1 roku.				Założenie własne

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	Źródło/założenie
Roczna stopa dyskonta dla kosztów		5,0%			AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów		3,5%			AOTMiT 2016
Próg opłacalności technologii medycznych		166 758 zł/QALY			Trzykrotność PKB na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (komunikat AOTMiT: https://www.aotm.gov.pl)
Charakterystyka populacji docelowej					
Średni wiek	■	■	■	■	
Odsetek kobiet	■	■	■	■	
Wartość początkowa ppFEV1	■	■	■	■	patrz: Tabela 12
Wartość początkowa z-score	■	■	■	■	
Założenia i parametry dotyczące przeżycia całkowitego					
Bazowa krzywa przeżycia	Model parametryczny Weibulla dopasowany do danych z rejestru CFFPR				Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.1.1
Model wykorzystywany w celu modyfikacji przeżycia chorego	Model proporcjonalnego hazardu Coxa oparty o dziewięć predyktorów ryzyka zgonu				Liou 2001 Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.1.2
Parametry związane z efektywnością kliniczną i naturalnym przebiegiem choroby					
Szybki wzrost ppFEV1 związany z rozpoczęciem aktywnego leczenia	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 16).				Badania kliniczne oraz porównanie pośrednie
Roczny naturalny spadek wartości ppFEV1 związany z progresją choroby	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 17).				Sawicki 2017
Redukcja naturalnego tempa spadku ppFEV1 związana z leczeniem	ELX/TEZ/IVA+IVA: ■% TEZ/IVA+IVA: ■% IVA: ■%				Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.2.1
Częstość występowania zaostrzeń płucnych	Model wykładniczy, związany z wiekiem oraz wartością ppFEV1 pacjenta (Rozdział 5.4.2.2).				Goss 2007
Redukcja częstości występowania zaostrzeń płucnych w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA	Wiek 6-11 lat: RR = ■ Wiek od 12 lat: RR = ■				Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.2.2

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	Źródło/zakoŃczenie
Redukcja częstości występowania zaostrzeń płucnych w ramieniu TEZ/IVA+IVA	Wiek 6-11 lat: RR = █ Wiek od 12 lat: RR = █	-	-	Wiek 6-11 lat: RR = █ Wiek od 12 lat: RR = █	
Redukcja częstości występowania zaostrzeń płucnych w ramieniu IVA	-	-	Wiek 6-11 lat: RR = █ Wiek od 12 lat: RR = █	-	
Wartości szybkiego wzrostu z-score związanego z rozpoczęciem aktywnego leczenia		Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 20).			Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.2.3
Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z CF		Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 21).			Volkova 2020
Częstość przerwania leczenia w okresie pierwszych 2 lat (w przeliczeniu na pacjento-rok)		Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 22).			Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.3.1
Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia (<i>compliance</i>)		Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 23).			Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.3.2
Odsetek przeprowadzanych przeszczepów płuca wśród pacjentów kwalifikowanych		50,3%			Oszacowanie własne na podstawie danych Poltransplant 2016-21
Roczne ryzyko zgonu po przeszczepie płuca		Pierwszy rok: 14,2% Kolejne lata: 5,4%			ISHLT 2017
Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych		Zmienna w postaci tabelarycznej: wiek 6-11 lat: Tabela 26 wiek od 12 lat: Tabela 25			Szczegóły omówiono w Rozdziale 5.4.5
Użyteczności stanów zdrowia					
Łagodne stadium (ppFEV1≥70)		0,74			
Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70)		0,70			Acaster 2015
Ciężkie stadium (ppFEV1≤40)		0,54			
Korekta użyteczności	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 TEZ/IVA+IVA: brak	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 IVA: brak	ELX/TEZ/IVA+IVA: +0,08 TEZ/IVA+IVA: +0,04	Szczegóły omówiono w Rozdziale 6.3.1
Obniżenie użyteczności związane z PEX		-0,07 przez 30 dni			Badanie STRIVE

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	Źródło/zakożenie
Stan po przeszczepie płuca		0,81			Whiting 2014
Parametry kosztowe					
Limit finansowania opakowania Kaftrio		Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg: ██████ zł			
		Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg: ██████ zł			
██████████		Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 75 mg/50 mg/100 mg: ██████ zł			Dane od Wnioskodawcy
		Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek a 37,5 mg/25 mg/50 mg: ██████ zł			
Limit finansowania opakowania Kalydeco		Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg: ██████ zł			
		Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg: ██████ zł			
██████████		Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 150 mg: ██████ zł			
		Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek a 75 mg: ██████ zł			
██████████		Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powl. a 75 mg/50 mg: ██████ zł			Dane od Wnioskodawcy
		Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powl. a 150 mg/100 mg: ██████ zł			
██████████		Kalydeco (iwakaftor), 56 tabletek a 150 mg: ██████ zł			Dane od Wnioskodawcy
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie		637,00 zł			NFZ 162/2020
Roczny koszt leczenia standardowego (aktywne leczenie)		Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 14 969 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 32 946 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 88 401 zł			Obliczenia własne na podstawie AE Kalydeco 2014, Perkins 2021 oraz Lambrelli 2014
Roczny koszt leczenia standardowego (ramię SoC)		Łagodne stadium (ppFEV1≥70): 19 268 zł Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 52 114 zł Ciężkie stadium (ppFEV1≤40): 156 265 zł			Obliczenia własne na podstawie AE Kalydeco 2014, Perkins 2021 oraz Lambrelli 2014
Koszt leczenia epizodu zaostżeń płučných		8 379 zł			Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „D21. Zwłóknienie torbielowate”
Koszt operacji przeszczepienia płuca		291 898 zł			Średnia wartość hospitalizacji w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca”

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Parametr	Podgrupa F/F	Podgrupa F/MF	Podgrupa F/G	Podgrupa F/RF	Źródło/założenie
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego niewymagającego hospitalizacji		44,00 zł			Koszt świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”
Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego wymagającego hospitalizacji		Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 42).			Średnia wartość hospitalizacji w odpowiednio dobranych grupach JGP
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (aktywne leczenie)		9,4%			Middleton 2019
Odsetek AEs wymagających hospitalizacji (SoC)		7,5%			Middleton 2019

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Ze względu na konstrukcję modelu (mikrosymulacja), analiza deterministyczna ma ograniczone zastosowanie, a bardziej właściwe jest przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości (patrz: Rozdział 9.3). Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości wybrano 8 parametrów i założeń, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskontowe) lub też z powodu spodziewanego wpływu na wyniki modelu (np. długość horyzontu czasowego). Do określenia zakresu zmienności wykorzystano alternatywne źródła danych bądź przedziały ufności obliczone na podstawie błędów standardowych.

Tabela 44. Parametry i założenia uwzględnione w analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość testowana w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Brak dyskontowania	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Brak uwzględnienia dyskontowania	Założenie własne (za AOTMIT 2016)
2	Dyskontowanie wyłącznie kosztów	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskontowe: Koszty: 5,0% Efekty: 0,0%	Założenie własne
3	Horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy	Horyzont ograniczony do 40 lat od rozpoczęcia leczenia	Założenie własne, w wieku 40 lat zgonu do świadcza około 50% pacjentów (Rozdział 5.4.1.1).

Lp.	Scenariusz	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość testowana w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
4	Minimalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV1 \geq 70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV1 \leq 40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV1 \geq 70): 0,714 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,675 Ciężkie stadium (ppFEV1 \leq 40): 0,512	Przedział ufności z badania <i>Acaster 2015</i>
5	Maksymalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV1 \geq 70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV1 \leq 40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV1 \geq 70): 0,766 Umiarkowane stadium (40<ppFEV1<70): 0,725 Ciężkie stadium (ppFEV1 \leq 40): 0,568	Przedział ufności z badania <i>Acaster 2015</i>
6	Model regresji śmiertelności- wsp. ppFEV1 (minimum)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0469	Alternatywa waga wartości ppFEV1 w równaniu regresji; przedział ufności z badania <i>Liou 2001</i> (Rozdział 5.4.1.2)
7	Model regresji śmiertelności- wsp. ppFEV1 (maksimum)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0371	Alternatywa waga wartości ppFEV1 w równaniu regresji; przedział ufności z badania <i>Liou 2001</i> (Rozdział 5.4.1.2)
8	Obniżenie rocznych kosztów SoC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu SoC: 45 554 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie dolnej granicy oszacowania kosztu SoC: 17 439 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartości przedstawione w ramach <i>AE Kalydeco 2014</i>
9	Zwiększenie rocznych kosztów SoC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu SoC: 45 554 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Koszt oszacowany na podstawie górnej granicy oszacowania kosztu SoC: 86 931 zł (przed dalszymi obliczeniami, w tym korekcie o CPI)	Wartości przedstawione w ramach <i>AE Kalydeco 2014</i>
10	Alternatywna wartość użyteczność po przeszczepie	Użyteczność po przeszczepie: 0,81	Użyteczność po przeszczepie: 0,90	Badanie <i>Singer 2017</i>
11	Alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej zgodnie z Tabela 22	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej, jak dla fazy początkowej – patrz: Tabela 22	Za wynikami fazy przedłużonej (<i>EXTEND</i>) dla terapii skojarzonej TEZ/IVA (dane od Wnioskodawcy)
12	Minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia	80%	70%	Założenie własne
13	Maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia	80%	90%	Założenie własne

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia PSA.

Tabela 45. Założenia analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Rozkład opisujący zmienne w PSA
Skuteczność aktywnego leczenia: szybka zmiana ppFEV1	Rozkład normalny
Skuteczność aktywnego leczenia: poprawa wskaźnika z-score	Rozkład normalny
Skuteczność aktywnego leczenia: redukcja długookresowego spadku wartości ppFEV1	Rozkład log-normalny
Skuteczność aktywnego leczenia: ryzyko względne wystąpienia epizodów zaostrzeń płucnych (PEx) u osób od 12 lat	Rozkład log-normalny
Progresja choroby: długookresowy spadek wartości ppFEV1	Rozkład normalny
Progresja choroby: funkcja częstości zdarzeń PEx u chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia	Rozkład normalny
Próg ppFEV1 dla wykonania przeszczepienia płuc	Rozkład gamma
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia płuc	Rozkład normalny
Prawdopodobieństwo zgonu związane z przeszczepieniem płuc	Rozkład beta
Parametry kosztowe	Rozkład gamma z błędem standardowym 20%
Użyteczności stanów zdrowia	Rozkład beta
Utrata użyteczności	Rozkład normalny
Poprawa użyteczności związana z leczeniem	Rozkład normalny

Grupa parametrów	Rozkład opisujący zmienne w PSA
Częstość występowania cukrzycy u chorych na mukowiscydozę w wyróżnionych grupach wiekowych	Rozkład normalny z błędem standardowym 10%

Pełne zestawienie tabelaryczne rozkładów probabilistycznych przypisanych wybranym parametrom modelu przedstawiono w arkuszu programu Microsoft Excel zawierającym model elektroniczny, przy pomocy którego dokonywano obliczeń, stanowiący załącznik do analizy ekonomicznej (zakładka 'Sensitivity Inputs'). Ze względu na jego obszerność, nie zostało ono skopiowane do niniejszego dokumentu.

10 Wyniki analizy ekonomicznej

Perspektywą analizy jest perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), która ze względu na zaniedbywalny udział dopłat pacjentów w kosztach leczenia, jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Prezentowane wyniki dotyczą przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą w wieku od 6 lat rozpoczynającego aktywne leczenie w ramach wnioskowanego wskazania. Ze względu na fakt, że w ramach wnioskowanej populacji docelowej dla terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA uwzględniono cztery genotypy mukowiscydozy (F/F, F/MF, F/G, F/RF) choć wnioskowana populacja docelowa w większości stanowi ich sumę (obecność co najmniej jednej mutacji F508del genu *CFTR* – F/x), wyniki zaprezentowano ważąc udziały odpowiednich genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w Polsce, wykorzystując do tego oszacowania analizy wpływu na budżet dotyczące ich rozpowszechnienia w populacji Polskiej (szczegóły przedstawiono w dokumencie *BIA Kaftrio 6+ 2022*). Wykorzystane w tym celu wagi przedstawiono w tabeli poniżej. Ponieważ obliczenie zbiorczej średniej ważonej wartości wskaźnika ICUR wymagałoby uwzględnienia także udziałów poszczególnych interwencji w obrębie wyróżnionych genotypów, dla uproszczenia zagregowane wartości wskaźnika ICUR przedstawiono odrębnie dla porównania z SoC oraz w porównaniu z leczeniem aktywnym (ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC oraz ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA, w przypadku porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA nie było to konieczne ze względu na pojedynczy wynik).

Tabela 46. Udziały poszczególnych genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 lat w Polsce.

Genotyp	Udział w populacji pacjentów 6+ z CF w Polsce	Przeskalowany udział wykorzystany dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA		
		vs SoC populacja F/x	vs TEZ/IVA+IVA populacja F/F+F/RF	vs IVA populacja F/G
F/F	■	■	■	Nie uwzględniono
F/MF	■	■	Nie uwzględniono	Nie uwzględniono
F/G	■	■	Nie uwzględniono	■
F/RF	■	■	■	Nie uwzględniono
Pozostałe genotypy F/x	■	Nie uwzględniono w analizie		

Wyniki w podziale na poszczególne genotypy i porównania dostępne są bezpośrednio w modelu ekonomicznym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy ekonomicznej.

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

Jak wskazano w dokumentach *Polityka lekowa państwa 2018-2022* i *Plan dla Chorób Rzadkich* (Uchwała nr 110 z dnia 24 sierpnia 2021 r.) w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich zastosowanie mogłaby znaleźć wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA, z ang. *Multiple-Criteria Decision Analysis*) w miejsce standardowej oceny efektywności kosztów. W związku z powyższym, dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę MCDA wykorzystując metodykę dostosowaną do warunków polskich przedstawioną w dokumencie *MCDA 2021* (Rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

10.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie mukowiscydozy u pacjentów wieku od 6 lat, z zastosowaniem porównywanych strategii leczenia, w podziale na główne kategorie kosztowe.

Tabela 47. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Kategoria kosztów	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	Inkrementalne koszty
█	█	0 zł	█
█	█		█
Koszty standardowego leczenia	378 078 zł	682 733 zł	-304 655 zł
Koszty zaostrzeń płucnych	30 533 zł	87 019 zł	-56 486 zł
Koszty przeszczepu płuca	1 995 zł	24 712 zł	-22 717 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	7 353 zł	4 612 zł	2 740 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	9 455 zł	0 zł	9 455 zł
█	█	█	█
█	█		█

Łączne koszty inkrementalne wynoszą █ zł (█). Wydatki inkrementalne są generowane głównie przez koszty lekowe ELX/TEZ/IVA+IVA, wynoszące █ zł (█ mln zł █) w horyzoncie dożywotnim. Drugą istotną kategorią kosztową są koszty standardowego leczenia, które w ramieniu komparatora wynoszą █. zł. Terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA poprzez swój pozytywny wpływ na zmniejszenie tempa progresji choroby i częstości zaostrzeń płucnych pozwala na zaoszczędzenie ok. █ zł ponoszonych przez płatnika na standardową opiekę nad pacjentem (np. hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leczenie farmakologiczne).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 48. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Kategoria efektów	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	Inkrementalny efekt
Średni wiek w momencie zgonu	65,8 lat	35,4 lat	30,3 lat
Średnia zmiana w funkcji płuc w trakcie życia pacjenta (ppFEV1)	2,01%	-32,23%	34,23%
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzany jest przeszczep płuca	2,04%	7,29%	-5,24%
Przeżycie w stanie o łagodnym nasileniu objawów choroby (ppFEV1 > 70)	27,5 lat	6,2 lat	21,3 lat
Uzyskany efekt w postaci lat życia	20,1 lat	12,7 lat	7,5 lat
Uzyskany efekt w postaci QALY	16,045 QALY	8,597 QALY	7,448 QALY

Leczenie z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta aż o **30 lat** (średni wiek w momencie zgonu dla SoC to 35 lat, w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on aż **66 lat**).

Wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest ono przeprowadzany z **7% do 2%**.

Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast standardowego leczenia objawowego prowadzi do uzyskania wyższego o **86,6%** efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości **16,0 QALY (8,6 w ramieniu komparatora)**.

10.2 Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	Wartość inkrementalna
██████████	██████████	0 zł	██████████
██████████	██████████		██████████
Pozostałe koszty	427 413 zł	799 075 zł	-371 663 zł
██████████	██████████	799 075 zł	██████████
██████████	██████████		██████████
Wynik w postaci QALY	16,045 QALY	8,597 QALY	7,448 QALY
ICUR		██████████	

Zastąpienie standardowego leczenia terapią skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ zł (uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka). W porównaniu do SoC, leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją o znacznie wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły **7,448 QALY**, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia chorych (średnio o prawie **30 lat**), jak i poprawa jakości życia poprzez opóźnienie progresji choroby – pacjenci w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA spędzili średnio **21 lat** więcej w stanie chorobowym o lekkim natężeniu objawów (ppFEV1 > 70).

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ zł/QALY i znalazł się powyżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 166 758 zł/QALY. Należy jednak podkreślić, że mukowiscydoza jest chorobą rzadką (*Orphanet 2021*), a więc standardowe metody pomiaru efektywności kosztowej interwencji stosowane w analizach HTA, mogą nie oddawać odpowiednio bilansu kosztów i korzyści z refundacji innowacyjnych terapii w jej leczeniu, ze względu na brak uwzględnienia w miarach typu ICUR ograniczeń wynikających z niskiej liczebności populacji docelowej.

10.3 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie mukowiscydozy u pacjentów wieku od 6 lat, z zastosowaniem porównywanych strategii leczenia, w podziale na główne kategorie kosztowe.

Tabela 50. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Kategoria kosztów	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	Inkrementalne koszty
Koszty standardowego leczenia	380 278 zł	472 013 zł	-91 735 zł
Koszty zaostrzeń płucnych	30 606 zł	60 763 zł	-30 156 zł
Koszty przeszczepu płuca	2 101 zł	8 459 zł	-6 358 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	6 606 zł	3 493 zł	3 113 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	9 428 zł	7 300 zł	2 128 zł*
		4 009 068 zł	

*różnica kosztów diagnostyki i monitorowania wynika z różnego czasu leczenia porównywanymi terapiami.

Łączne koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] zł ([REDACTED]). Wydatki inkrementalne są generowane głównie przez koszty lekowe ELX/TEZ/IVA+IVA, wynoszące [REDACTED] zł ([REDACTED] zł [REDACTED]) w horyzoncie dożywotnim. Drugą istotną kategorią kosztową są koszty standardowego leczenia, które w ramieniu komparatora wynoszą 472 tys. zł. Terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA poprzez swój pozytywny wpływ na zmniejszenie tempa progresji choroby i częstości zaostrzeń płucnych pozwala na zaoszczędzenie ponad 120 tys. zł ponoszonych przez płatnika na standardową opiekę nad pacjentem (np. hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leczenie farmakologiczne).

Kolejna tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 51. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Kategoria efektów	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	Inkrementalny efekt
Średni wiek w momencie zgonu	65,8 lat	52,2 lat	13,6 lat
Średnia zmiana w funkcji płuc w trakcie życia pacjenta (ppFEV1)	2,14%	-20,72%	22,86%
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzany jest przeszczep płuca	2,07%	10,63%	-8,56%
Przeżycie w stanie o łagodnym nasileniu objawów choroby (ppFEV1 > 70)	26,8 lat	8,6 lat	18,2 lat
Uzyskany efekt w postaci lat życia	20,1 lat	16,3 lat	3,7 lat
Uzyskany efekt w postaci QALY	15,977 QALY	11,426 QALY	4,551 QALY

Leczenie z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta o prawie **14 lat** (średni wiek w momencie zgonu dla TEZ/IVA+IVA to 52 lata, w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on aż **66 lat**).

Wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest ono przeprowadzane **z 11% do 2%**.

Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast TEZ/IVA+IVA prowadzi do uzyskania wyższego o **40%** efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości **16,0 QALY** (**11,4 QALY** w ramieniu komparatora).

10.4 Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	Wartość inkrementalna
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	429 020 zł	552 028 zł	-123 008 zł
██████████	██████████	4 009 068 zł	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik w postaci QALY	15,977 QALY	11,426 QALY	4,551 QALY
ICUR		██████████	

Zastąpienie leczenia TEZ/IVA+IVA terapią skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ zł ██████████ ██████████. W porównaniu do TEZ/IVA+IVA, leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją o znacznie wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły **4,551 QALY**, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia chorych (średnio o prawie **14 lat**), jak i poprawa jakości życia poprzez opóźnienie progresji choroby – pacjenci w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA spędzili średnio **18 lat** więcej w stanie chorobowym o lekkim natężeniu objawów (ppFEV1 > 70).

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ zł/QALY i znalazł się powyżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 166 758 zł/QALY. Należy jednak podkreślić, że mukowiscydoza jest chorobą rzadką (*Orphanet 2021*), a więc standardowe metody pomiaru efektywności kosztowej interwencji stosowane w analizach HTA, mogą nie oddawać odpowiednio bilansu kosztów i korzyści z refundacji innowacyjnych terapii w jej leczeniu, ze względu na brak uwzględnienia w miarach typu ICUR ograniczeń wynikających z niskiej liczebności populacji docelowej.

10.5 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 6 lat, z zastosowaniem porównywanych strategii leczenia, w podziale na główne kategorie kosztowe.

Tabela 53. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Kategoria kosztów	ELX/TEZ/IVA+IVA	IVA	Inkrementalne koszty
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty standardowego leczenia	356 056 zł	406 297 zł	-50 241 zł
Koszty zaostrzeń płucnych	27 980 zł	61 477 zł	-33 497 zł
Koszty przeszczepu płuca	1 055 zł	7 177 zł	-6 122 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	7 200 zł	4 162 zł	3 038 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	9 424 zł	7 637 zł	1 787 zł*
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	8 126 417 zł	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

*różnica kosztów diagnostyki i monitorowania wynika z różnego czasu leczenia porównywanymi terapiami.

Łączne koszty inkrementalne [REDAKTOWANE] zł, co oznacza, że koszty monoterapii IVA są wyższe niż koszty terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco. [REDAKTOWANE] zł. Wydatki inkrementalne są generowane głównie przez koszty lekowe, wynoszące [REDAKTOWANE] zł ([REDAKTOWANE]) po stronie Kaftrio + Kalydeco oraz [REDAKTOWANE] zł ([REDAKTOWANE]) po stronie monoterapii Kalydeco, w horyzoncie dożywotnim. Drugą istotną kategorią kosztową są koszty standardowego leczenia, które w ramieniu komparatora wynoszą 406 tys. zł. Terapia skojarzona ELX/TEZ/IVA+IVA poprzez swój pozytywny wpływ na zmniejszenie tempa progresji choroby i częstości zaostrzeń płucnych pozwala na zaoszczędzenie ponad 80 tys. zł ponoszonych przez płatnika na standardową opiekę nad pacjentem (np. hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leczenie farmakologiczne).

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 54. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Kategoria efektów	ELX/TEZ/IVA+IVA	IVA	Inkrementalny efekt
Średni wiek w momencie zgonu	65,4 lat	51,2 lat	14,2 lat
Średnia zmiana w funkcji płuc w trakcie życia pacjenta (ppFEV1)	3,01%	-22,27%	25,27%
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzany jest przeszczep płuca	1,15%	10,55%	-9,40%
Przeżycie w stanie o łagodnym nasileniu objawów choroby (ppFEV1 > 70)	30,0 lat	10,9 lat	19,2 lat
Uzyskany efekt w postaci lat życia	20,1 lat	16,4 lat	3,7 lat
Uzyskany efekt w postaci QALY	16,071 QALY	11,526 QALY	4,545 QALY

Leczenie z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta o ok. **14 lat** (średni wiek w momencie zgonu dla IVA to 51 lat, w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on ponad **65 lat**).

Wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest on przeprowadzany z **11% do 1%**.

Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast standardowego leczenia objawowego prowadzi do uzyskania wyższego o **39,4%** efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości **16,1 QALY** (**11,5 QALY** w ramieniu komparatora).

10.6 Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA	IVA	Wartość inkrementalna
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	401 715 zł	486 751 zł	-85 036 zł
██████████	██████████	8 126 417 zł	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Wynik w postaci QALY	16,071 QALY	11,526 QALY	4,545 QALY
ICUR	██████████		

Zastąpienie leczenia IVA terapią skojarzoną ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ zł (██████████). W porównaniu do IVA, leczenie ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją o znacznie wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanego o jakość wyniosły **4,545 QALY**, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia chorych (średnio o **14 lat**), jak i poprawa jakości życia poprzez opóźnienie progresji choroby – pacjenci w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA spędzili średnio **19,2 lat** więcej w stanie chorobowym o lekkim natężeniu objawów (ppFEV1 > 70).

Ponieważ terapia Kaftrio + Kalydeco okazała się **terapią dominującą** względem monoterapii Kalydeco (przy obowiązujących warunkach cenowych), można uznać ją za **wysoce opłacalną** względem obowiązującego progu efektywności kosztowej, wynoszącego 166 758 zł/QALY.

10.7 Wyniki analizy podstawowej – porównanie populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat oraz od 12 lat

Aktualnie terapia Kaftrio + Kalydeco jest refundowana u pacjentów w wieku od 12 lat, z genotypem F/F lub F/MF, przeprowadzone modelowanie, umożliwiające uwzględnienie tylko jednej, wspólnej wartości

wieku startowego dla każdej z wyróżnionych subpopulacji (od 6 lat), nie odpowiada dokładnie sytuacji refundacyjnej w Polsce. Model nie umożliwia precyzyjnego uwzględnienia porównania scenariuszy:

- istniejącego: SoC dla przedziału 6-11 lat → ELX/TEZ/IVA+IVA od 12 lat,
- nowego: ELX/TEZ/IVA+IVA od 6 lat,

w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki [REDAKTOWANE] dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC przy założeniu wieku początkowego pacjenta 6 oraz 12 lat.

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja F/F i F/MF).

Kategoria	Wiek od 6 lat	Wiek od 12 lat	Różnica
populacja F/F			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	7,7%
Inkrementalne QALY	7,739 QALY	7,449 QALY	3,9%
ICUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	3,6%
populacja F/MF			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	7,1%
Inkrementalne QALY	7,545 QALY	7,287 QALY	3,5%
ICUR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	3,5%

Z przedstawionych obliczeń wynika, że rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów z obu subpopulacji już w wieku od 6 prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu, wyższego o 3,5%-3,9%, w porównaniu do scenariusza, w którym leczenie to pacjenci otrzymują dopiero w wieku od 12 lat. Jednocześnie przy wcześniejszym rozpoczęciu aktywnego leczenia zaobserwowano wzrost inkrementalnych kosztów (7,7% i 7,1%). W efekcie wartość wskaźnika ICUR nieco się zwiększyła – w obu populacjach było to ok. 3,5% w porównaniu do scenariusza zakładającego leczenie dopiero od 12 lat. Oznacza to, że przy zaniedbywalnej zmianie w zakresie kosztowej efektywności, dzięki wcześniejszemu rozpoczęciu leczenia, można oczekiwać dodatkowego efektu klinicznego wyrażonego w postaci QALY.

10.8 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest

równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).

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

Tabela 57. Wyniki analizy progowej [REDACTED]

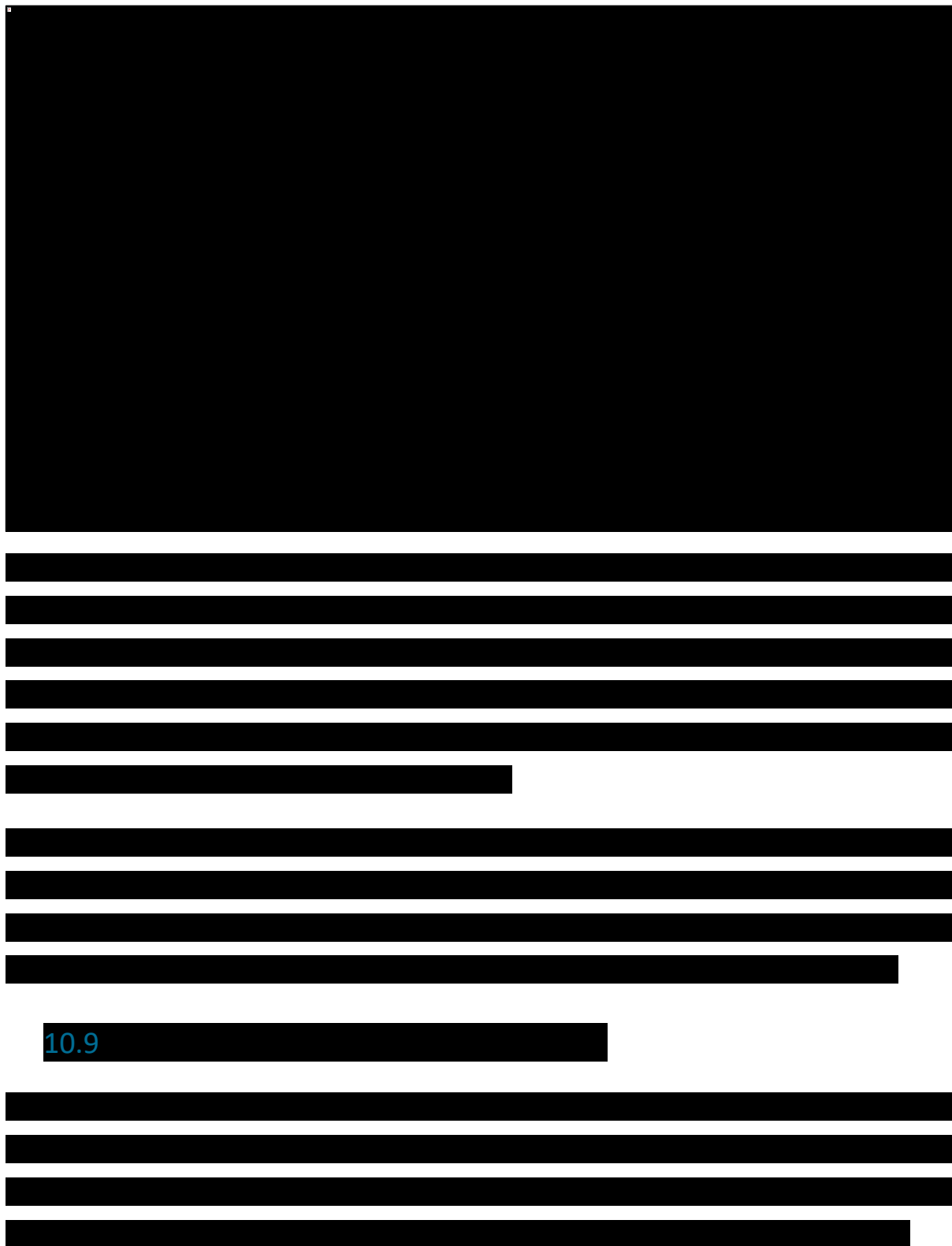
Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena zbytu brutto ¹⁾
ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC		
Kalydeco, 28 tab. a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kalydeco, 28 tab. a 75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 100/50/75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 50/25/37,5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		
Kalydeco, 28 tab. a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kalydeco, 28 tab. a 75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 100/50/75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 50/25/37,5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		
Kalydeco, 28 tab. a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kalydeco, 28 tab. a 75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 100/50/75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kaftrio, 56 tab. a 50/25/37,5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakfaktor/tezeakfaktor/iwakaftor
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Wykres 8. Wyniki analizy progowej dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC.



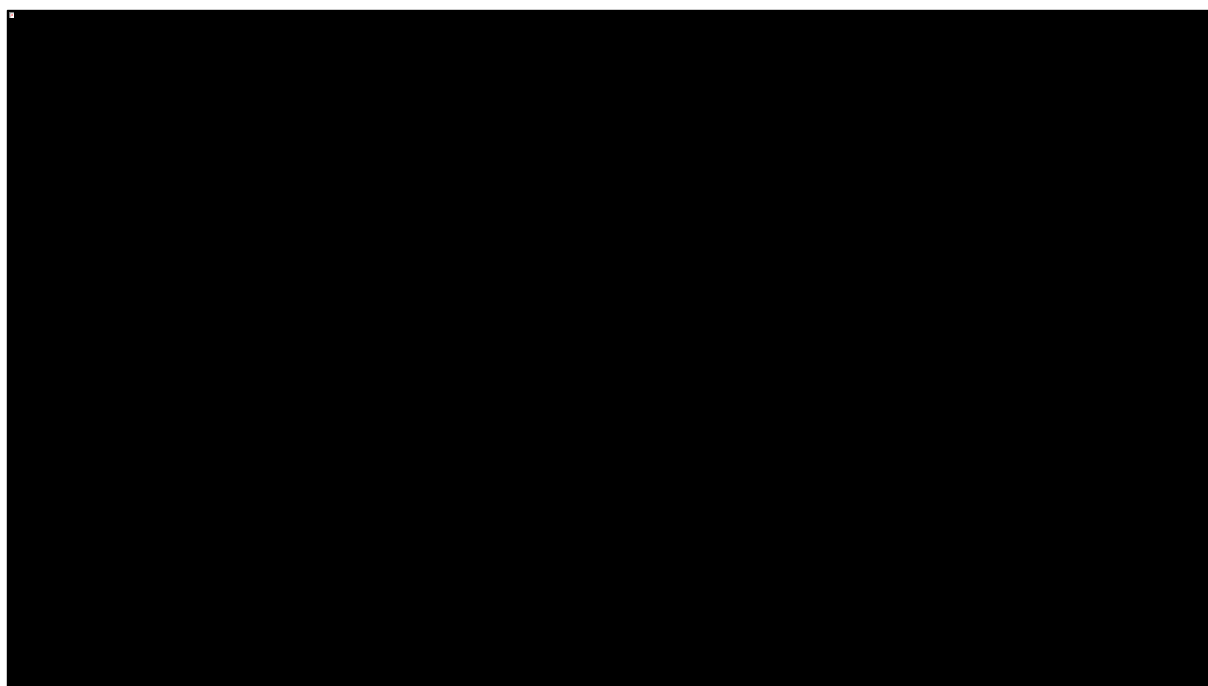
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتور/tezekaافتور/iwakaافتور
+ iwakaافتور)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przebłónowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text]

Wykres 9. [Redacted text]



[Redacted text]

Tabela 62. [Redacted text]

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

[Redacted text]



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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przeźłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

10.10 Analiza wrażliwości

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

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

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń. [REDACTED]

[REDACTED] Jest to spójne z głównym celem analizy wrażliwości, którym jest walidacja czułości modelu na zmiany w wartościach parametrów wejściowych oraz określenie precyzji oszacowań wynikowych przedstawionych w analizie.

10.10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane w ramach analizy kluczowe parametry oraz założenia modelu przedstawiono w Rozdziale 9.2. Numeracja scenariuszy wrażliwości w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej w Tabeli 44. W tym rozdziale przedstawiono wyniki dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, natomiast obliczenia bez jego uwzględnienia zamieszczono w załączniku (Rozdział 14.3).

10.10.1.1 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			SoC		ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP			16,045		8,597		7,448		0,0%		
1			34,557		13,070		21,487		-0,8%		
2			34,557		13,070		21,487		-65,3%		
3			14,380		8,453		5,927		16,4%		
4			15,522		8,294		7,229		3,0%		
5			16,568		8,900		7,668		-2,9%		
6			16,171		8,410		7,761		-2,8%		
7			15,949		8,803		7,146		3,0%		
8			16,045		8,597		7,448		6,3%		
9			16,045		8,597		7,448		-9,3%		
10			16,046		8,60682		7,439		0,1%		
11			16,201		8,597		7,604		0,8%		
12			16,045		8,597		7,448		-12,7%		
13			16,045		8,597		7,448		12,7%		

AP – analiza podstawowa;

* ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań;

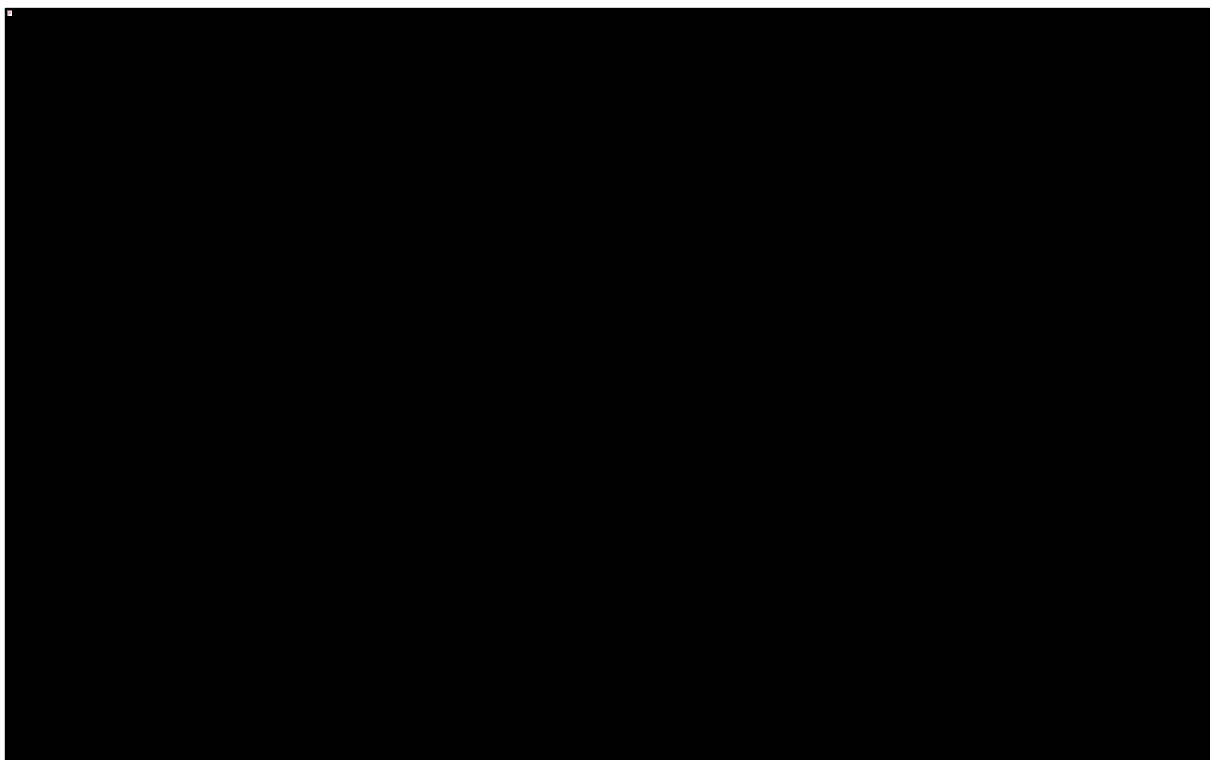
** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o 65,3% (do ██████ zł/QALY). Drugim z wariantów o zauważalnym wpływie na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o 16,4%) był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wariant 3). W wariacie tym zaobserwowano przede wszystkim spadek całkowitych kosztów (o ██████ zł) i efektów zdrowotnych (o 1,67 QALY) w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA, miał on natomiast niewielki wpływ na wyniki w ramieniu SoC. Większą zmianę wyniku analizy zaobserwowano jeszcze w wariacie 12 i 13, w którym testowano alternatywne wartości parametru opisującego *compliance* w wydłużonej fazie leczenia. Wartość wskaźnika ICUR zmieniła się po przyjęciu wartości minimalnej (70%) i maksymalnej (90%), odpowiednio, o -12,7% i +12,7% względem analizy podstawowej.

Wykres 10. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



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

10.10.1.2 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			TEZ/IVA+IVA		ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP			15,977		11,426		4,551		0,0%		
1			34,344		21,035		13,309		16,8%		
2			34,344		21,035		13,309		-65,8%		
3			14,327		10,761		3,566		13,8%		
4			15,457		11,011		4,445		2,4%		
5			16,497		11,840		4,657		-2,3%		
6			16,104		11,301		4,803		-2,4%		
7			15,876		11,502		4,373		1,8%		
8			15,977		11,426		4,551		1,2%		
9			15,977		11,426		4,551		-1,8%		
10			15,978		11,429		4,549		0,1%		
11			16,142		11,061		5,082		11,7%		
12			15,977		11,426		4,551		-12,6%		
13			15,977		11,426		4,551		12,6%		

AP – analiza podstawowa;

* ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań;

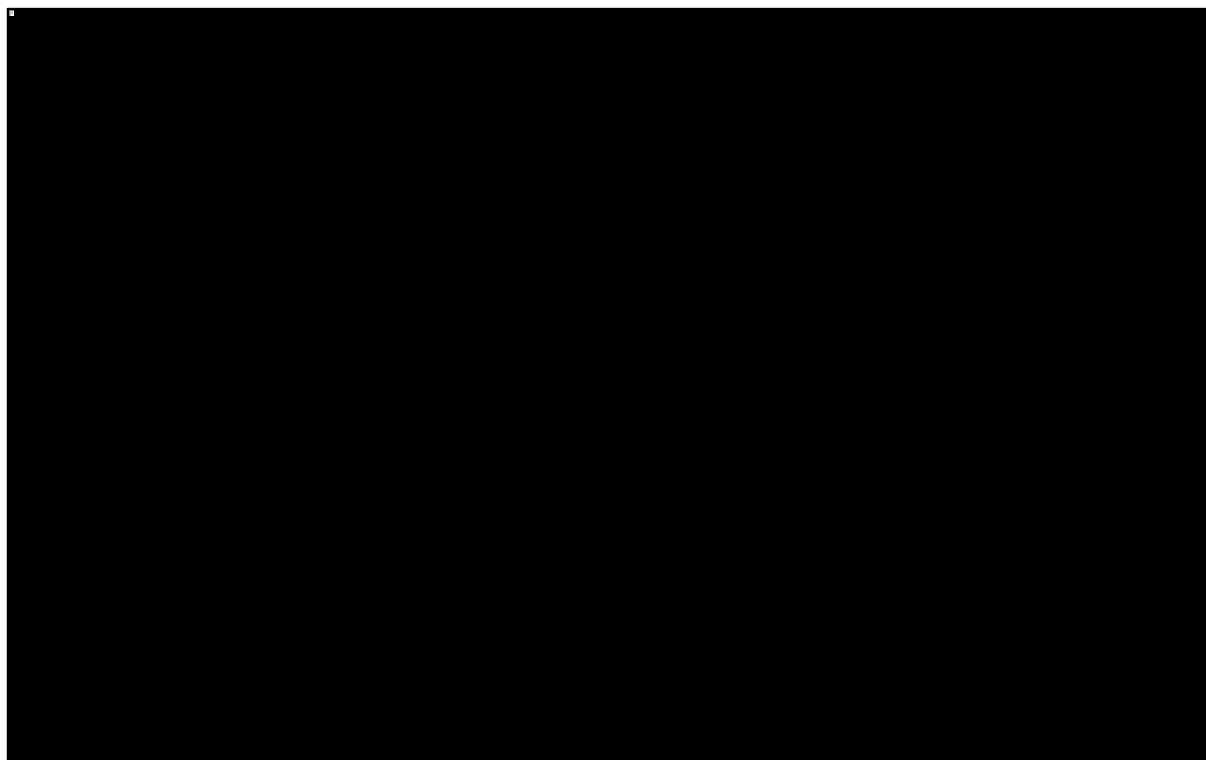
** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o 65,8% (do █████ zł/QALY). Kolejnymi wariantami o zauważalnym wpływie na wyniki analizy był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wzrost wartości ICUR o 13,8%) oraz założenie dyskontowania wyłącznie kosztów (+16,8%). Większą zmianę wyniku analizy zaobserwowano jeszcze w wariacie 12 i 13, w którym testowano alternatywne wartości parametru opisującego *compliance* w wydłużonej fazie leczenia. Wartość wskaźnika ICUR zmieniła się po przyjęciu wartości minimalnej (70%) i maksymalnej (90%), odpowiednio, o -12,6% i +12,6% względem analizy podstawowej. Również przyjęcie maksymalnych wartości użyteczności prowadziło do zwiększenia wartości ICUR o 11,7%.

Wykres 11. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



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

10.10.1.3 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			IVA		ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP			16,071		11,526		4,545		-		
1			34,471		20,351		14,120		-		
2			34,471		20,351		14,120		-		
3			14,420		11,011		3,409		-		
4			15,546		11,107		4,439		-		
5			16,595		11,944		4,651		-		
6			16,164		11,417		4,748		-		
7			15,977		11,635		4,342		-		
8			16,071		11,526		4,545		-		
9			16,071		11,526		4,545		-		
10			16,071		11,529		4,542		-		
11			16,019		11,489		4,530		-		
12			16,071		11,526		4,545		-		
13			16,071		11,526		4,545		-		

AP – analiza podstawowa;

* ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań;

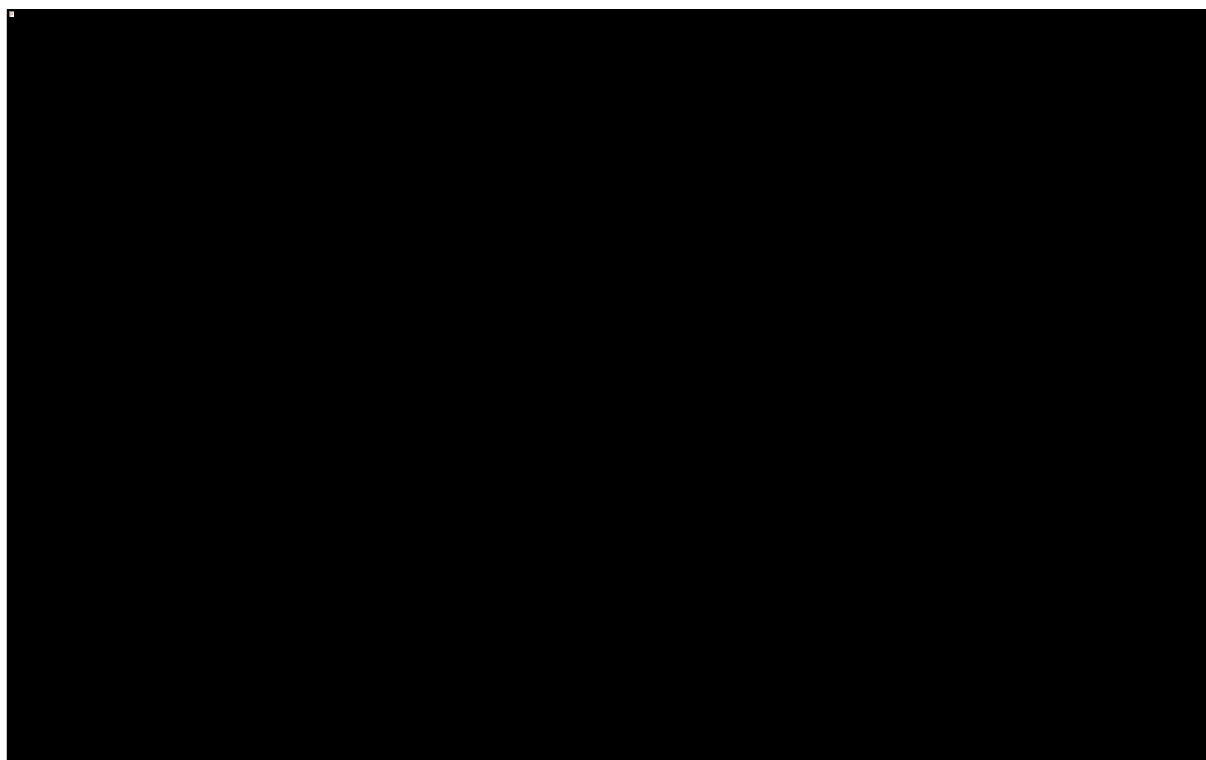
** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Tylko w jednym wariantcie analizy wrażliwości nastąpiła zmiana wnioskowania z porównania schematów ELX/TEZ/IVA+IVA z IVA – przyjmując brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów, wartość ICUR wyniosła [REDACTED]. Zł/QALY, co oznacza, że schemat z udziałem leku Kaftrio był kosztowo efektywny wobec komparatora. We wszystkich pozostałych wariantach, podobnie jak w wariantcie podstawowym, ELX/TEZ/IVA+IVA był schematem dominującym względem monoterapii Kalydeco.

Wykres 12. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



Wartości bezwzględne ilorazu $\Delta C/\Delta E$ zmieniały się w zakresie zbliżonym do pozostałych porównań.

10.10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) omówiono w Rozdziale 9.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 200 niezależnych symulacji probabilistycznych, a jednocześnie w ramach każdej z nich 1000 iteracji mikrosymulacyjnych (losowanie puli profili pacjentów z mukowiscydozą).

10.10.2.1 Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED]

10.10.2.1.1 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

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

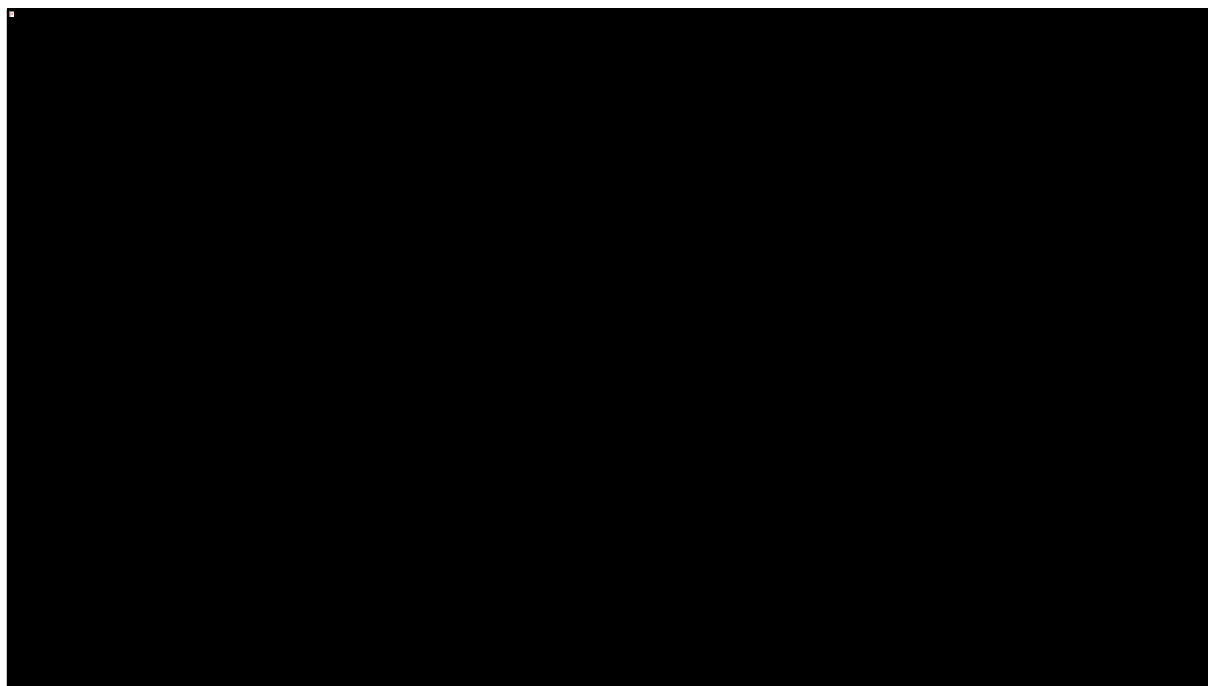
Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	-4,40%
Średnie efekty zdrowotne	7,448 QALY	7,174 QALY	-3,68%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,7%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] zł/QALY i była niższa o około 0,7% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 4,4%, przy jednoczesnym spadku osiąganych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 3,7%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Ze względu na to, że główny wynik dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC stanowi średnią ważoną z czterech niezależnych porównań (4 oceniane genotypy pacjentów), na wykresie przedstawiono wyniki symulacji osobno dla każdej subpopulacji.

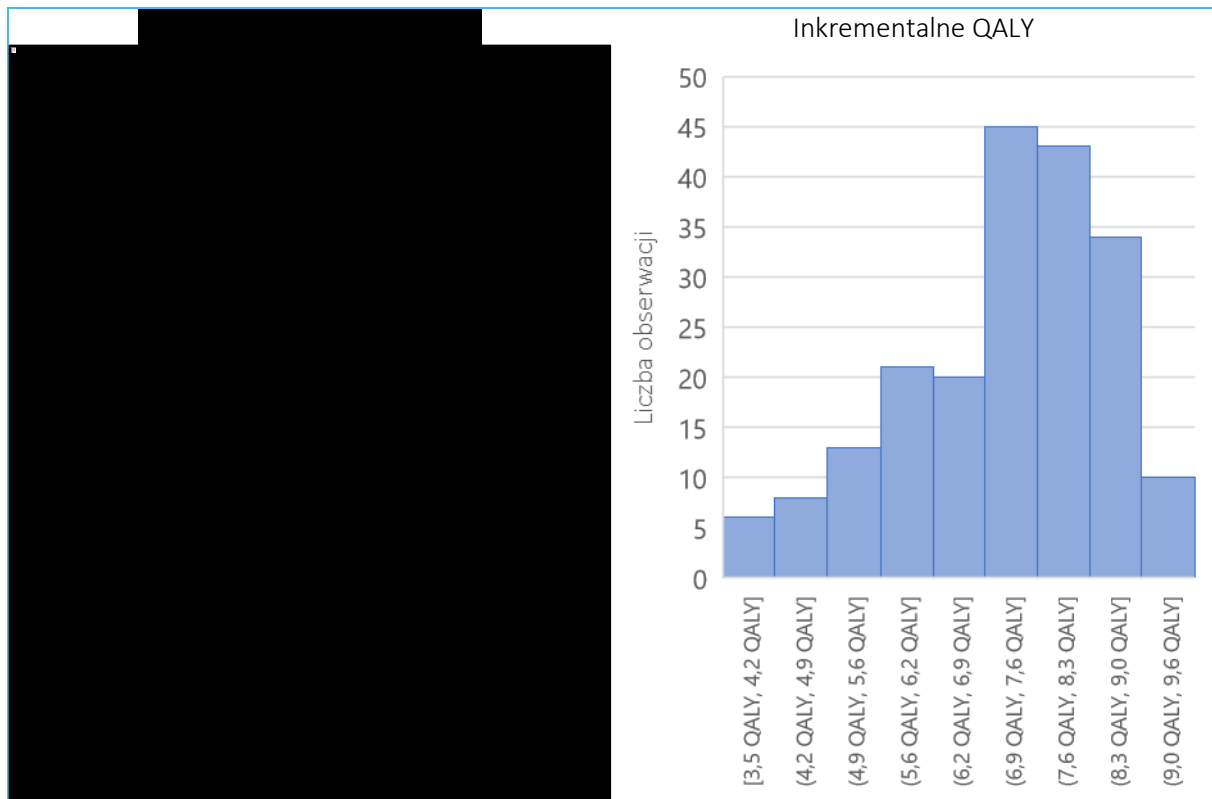
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia: [REDACTED] zł [CI: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 7,174 QALY [CI: 3,978 QALY – 9,262 QALY]). Koszty cechowały się niską zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -3,8% do 3,1% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -44,6% do 29,1% wartości średniej.

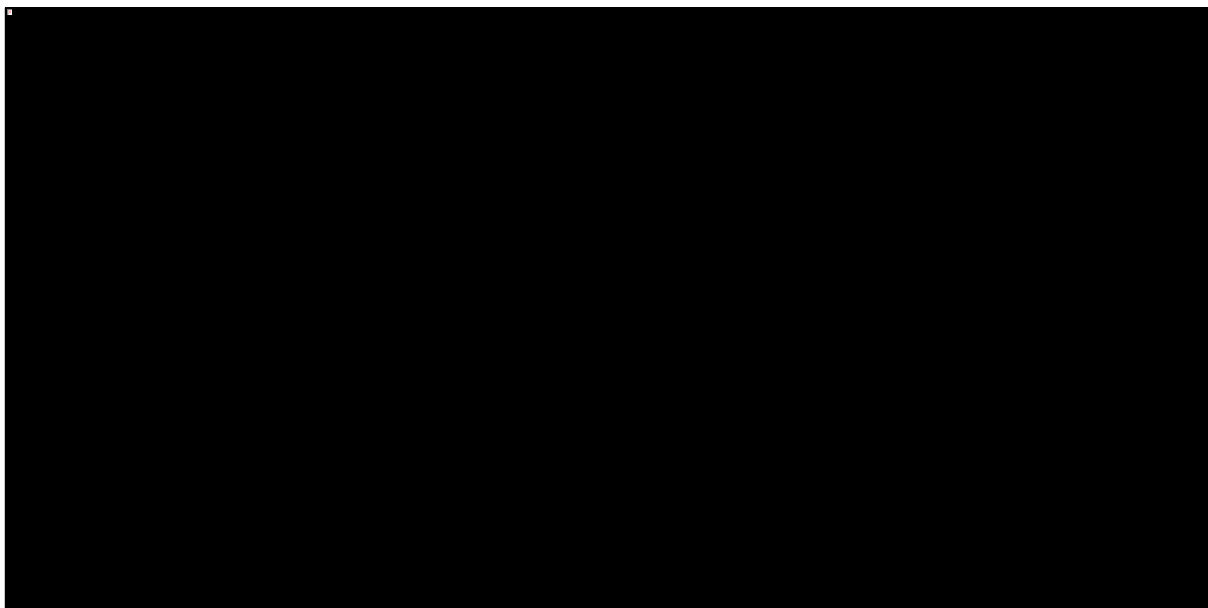
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów charakteryzuje się niewielką lewostronną skośnością i znaczącą konsolidacją wyników wokół wartości średniej, natomiast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

Wykres 14. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



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

Wykres 15. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej-opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi █%.

10.10.2.1.2 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

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

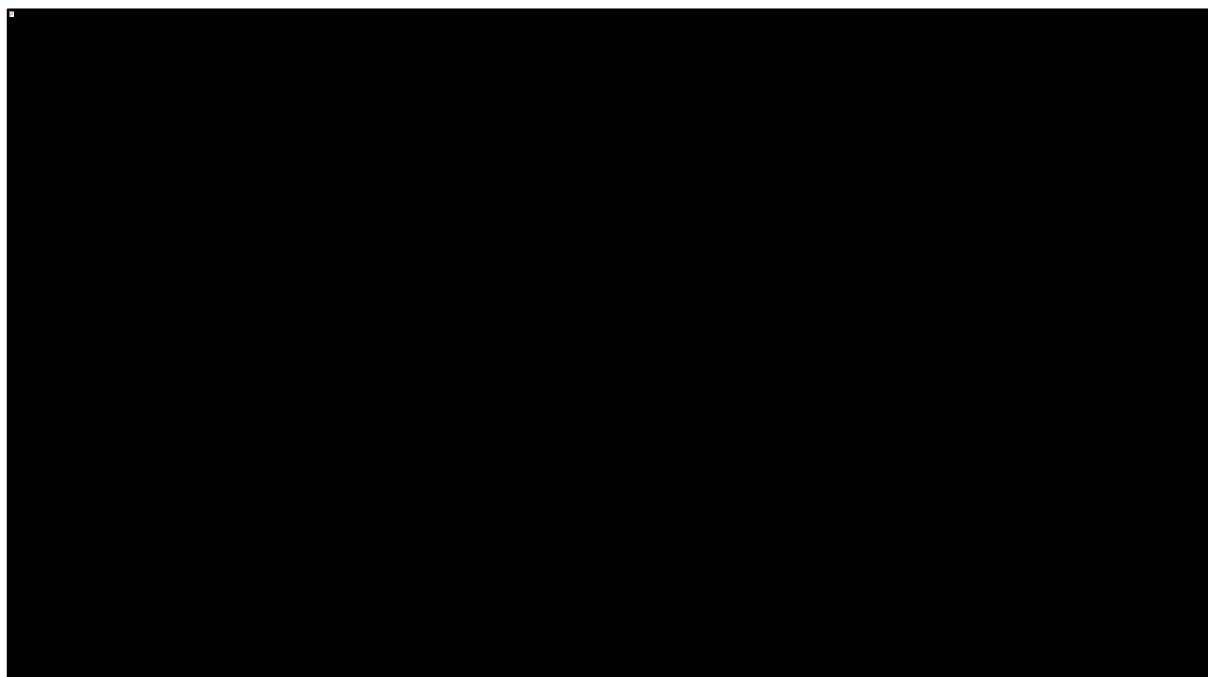
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej █ – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	█	█	-2,08%
Średnie efekty zdrowotne	4,551 QALY	4,368 QALY	-4,04%
█	█	█	2,0%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła █ zł/QALY i była wyższa o około 2,0% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 2,1%, przy jednoczesnym spadku osiąganych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 4,0%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Ze względu na to, że główny wynik dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA stanowi średnią ważoną z dwóch niezależnych porównań (2 oceniane genotypy pacjentów), na wykresie przedstawiono wyniki symulacji osobno dla każdej subpopulacji.

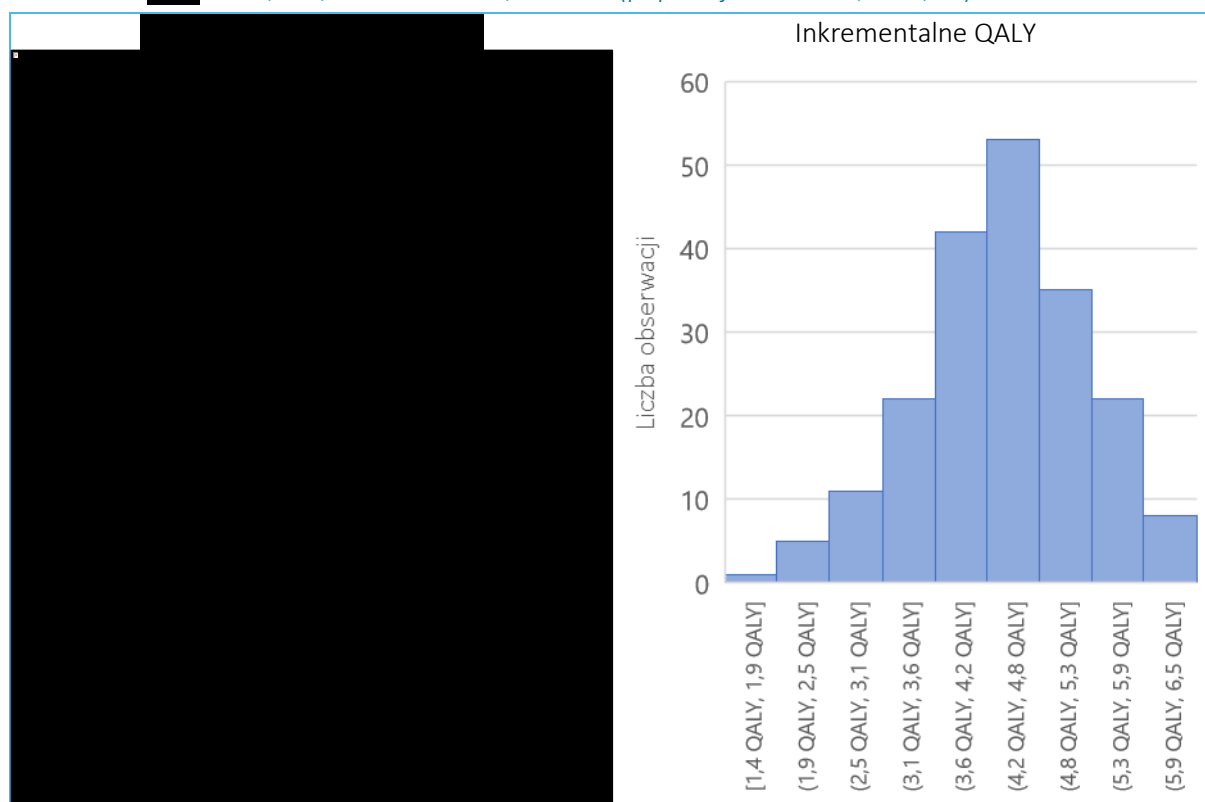
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia: [REDACTED] zł [CI: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 4,368 QALY [CI: 2,462 QALY – 6,096 QALY]). Koszty cechowały się niską względnie zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -14,0% do 11,2% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -43,6% do 39,6% wartości średniej.

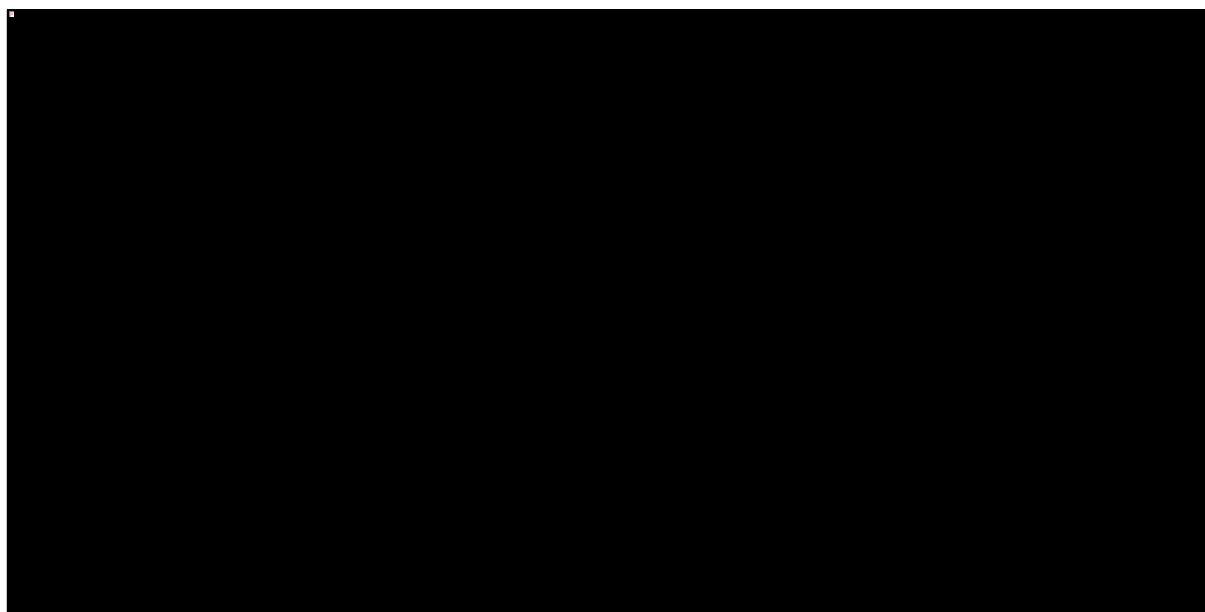
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów charakteryzuje się niewielką lewostronną skośnością i znaczącą konsolidacją wyników wokół wartości średniej, natomiast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

Wykres 17. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



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

Wykres 18. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji wynosi █%.

10.10.2.1.3 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

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

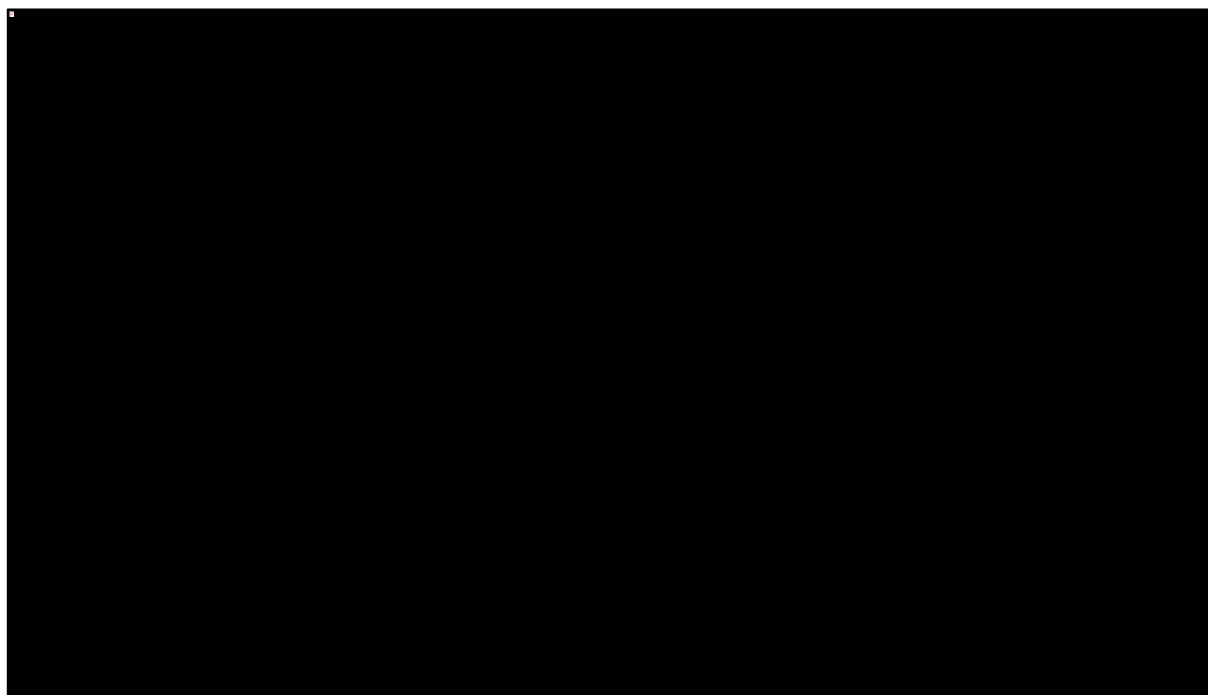
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej █ – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	█	█	1,07%
Średnie efekty zdrowotne	█	█	-6,56%
█	█	█	8,2%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR była wyższa o około 8,2% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy, ale z racji, że iloraz $\Delta C/\Delta E < 0$, nie należy jej interpretować liczbowo – w obu przypadkach terapia Kaftrio + Kalydeco okazała się █ względem monoterapii Kalydeco. Obserwowana nieznaczna różnica wynika ze wzrostu wydatków inkrementalnych o 1,1%, przy jednoczesnym spadku osiągniętych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 6,6%.

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

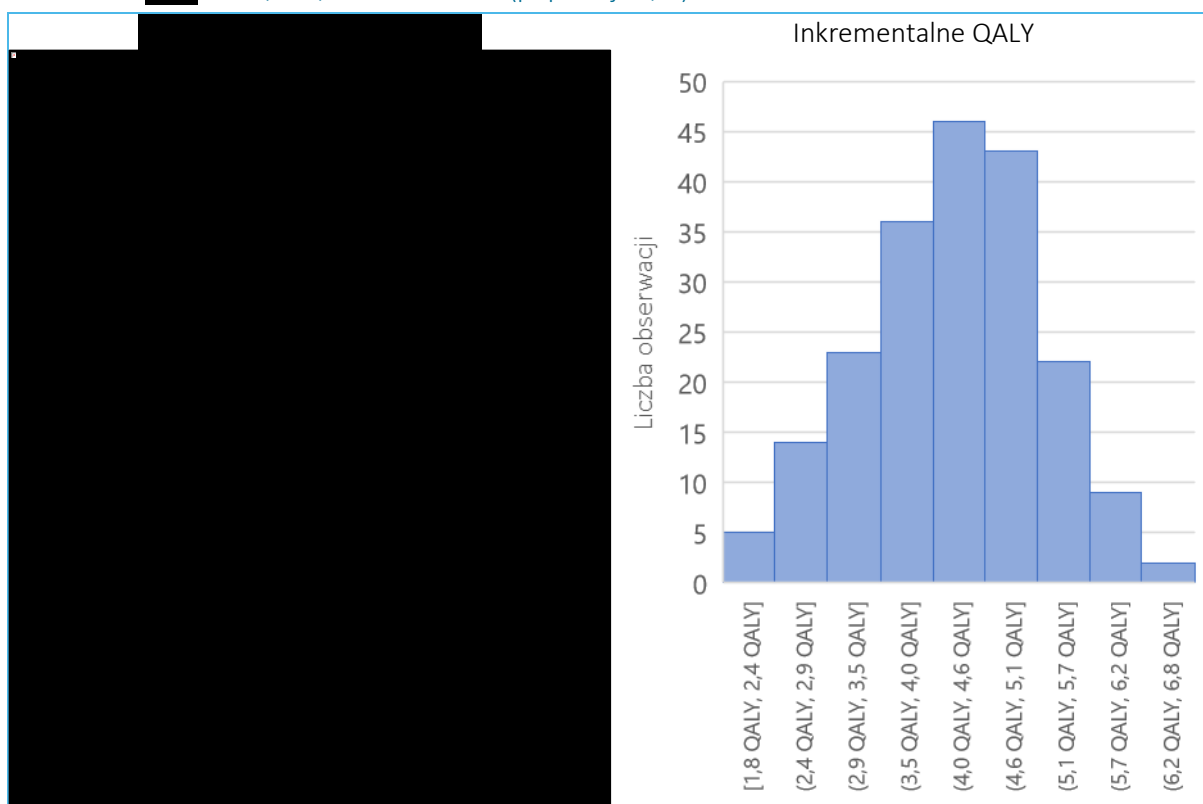
Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia: [REDACTED] zł [CI: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 4,247 QALY [CI: 2,399 QALY – 5,874 QALY]). Koszty cechowały się dużą zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -48,2% do 50,4% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się także osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -43,5% do 38,3% wartości średniej.

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

Wykres 20. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



Ponieważ terapia Kaftrio + Kalydeco jest terapią [REDACTED] monoterapii Kalydeco, prawdopodobieństwo kosztowej-opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi [REDACTED] %.

10.10.2.1 Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED]

10.10.2.1.1 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

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

Tabela 69. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	-3,17%
Średnie efekty zdrowotne	7,448 QALY	7,089 QALY	-4,82%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,7%

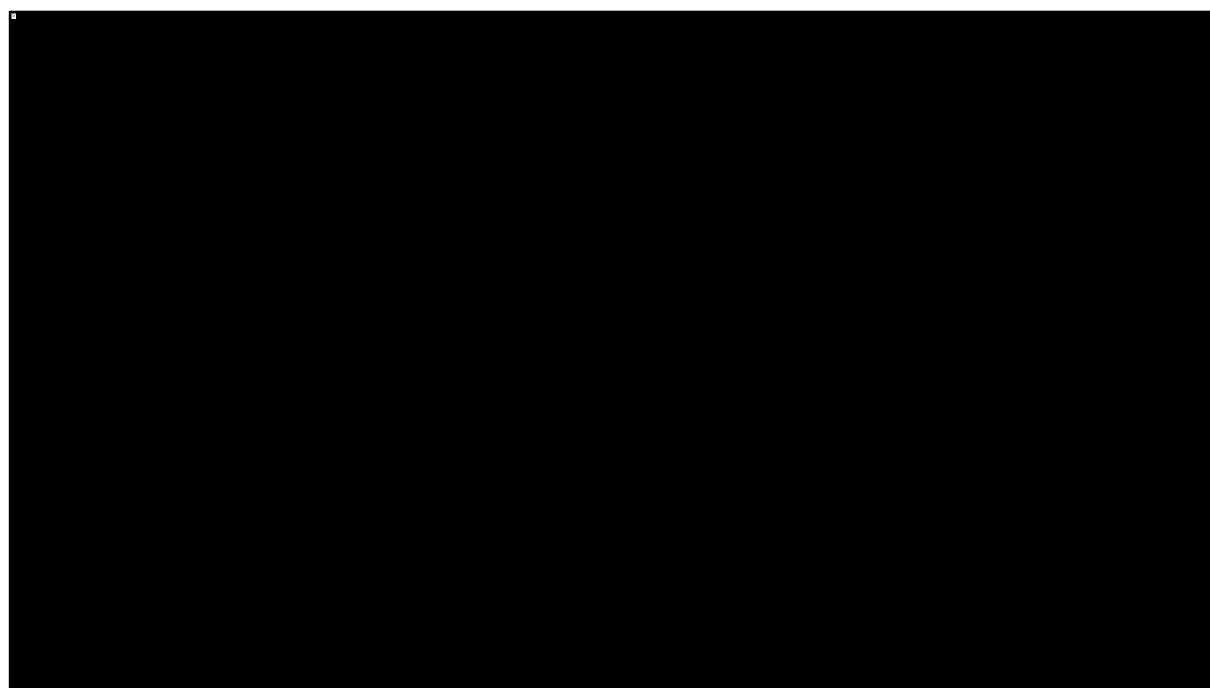
Kaftrio® + Kalydeco®
(eleksakافتor/tezekaافتor/iwakaافتor
+ iwakaافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] zł/QALY i była wyższa o około 1,7% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 3,2%, przy jednoczesnym spadku osiąganych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 4,8%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Ze względu na to, że główny wynik dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC stanowi średnią ważoną z czterech niezależnych porównań (4 oceniane genotypy pacjentów), na wykresie przedstawiono wyniki symulacji osobno dla każdej subpopulacji.

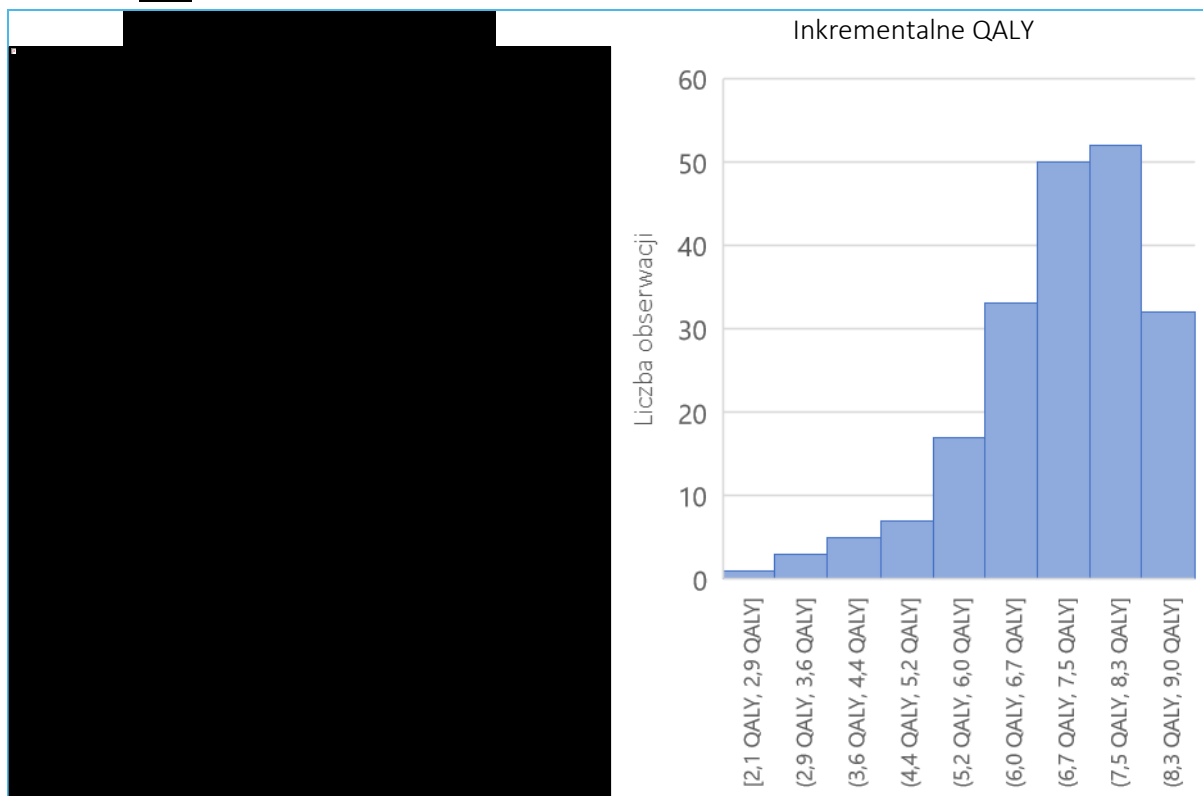
Wykres 21. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia: [REDACTED] zł [CI: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 7,089 QALY [CI: 4,095 QALY – 8,849 QALY]). Koszty cechowały się niską zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -3,3% do 2,6% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -42,2% do 24,8% wartości średniej.

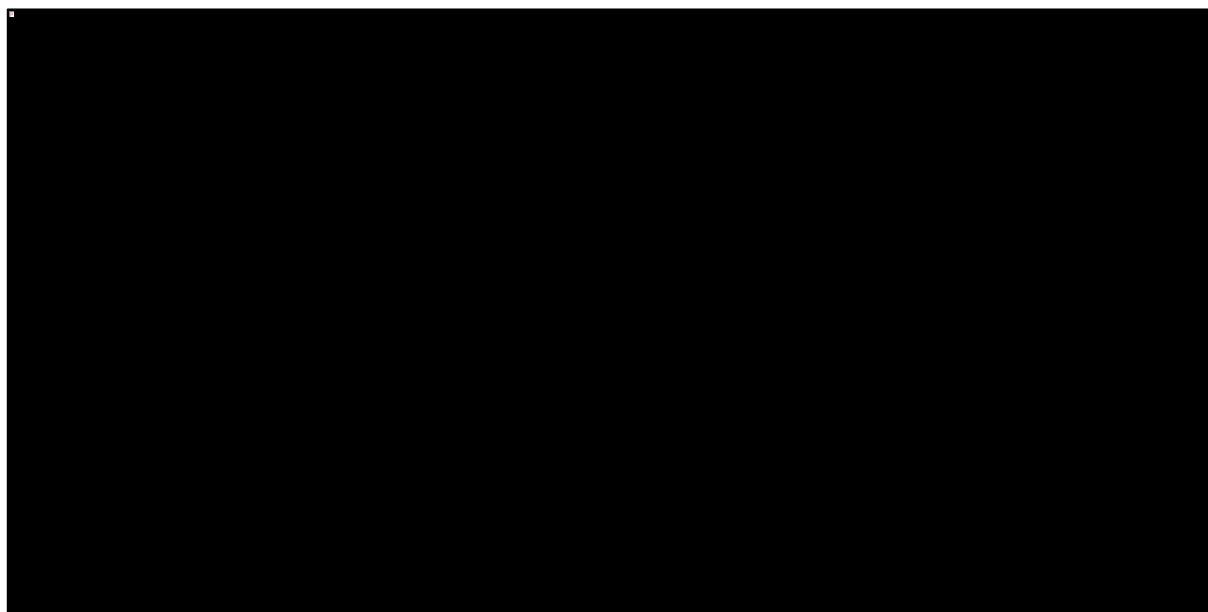
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów charakteryzuje się lewostronną skośnością i znaczącą konsolidacją wyników wokół wartości średniej, natomiast rozkład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

Wykres 22. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



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

Wykres 23. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej-opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi [REDACTED] %.

10.10.2.1.2 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

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

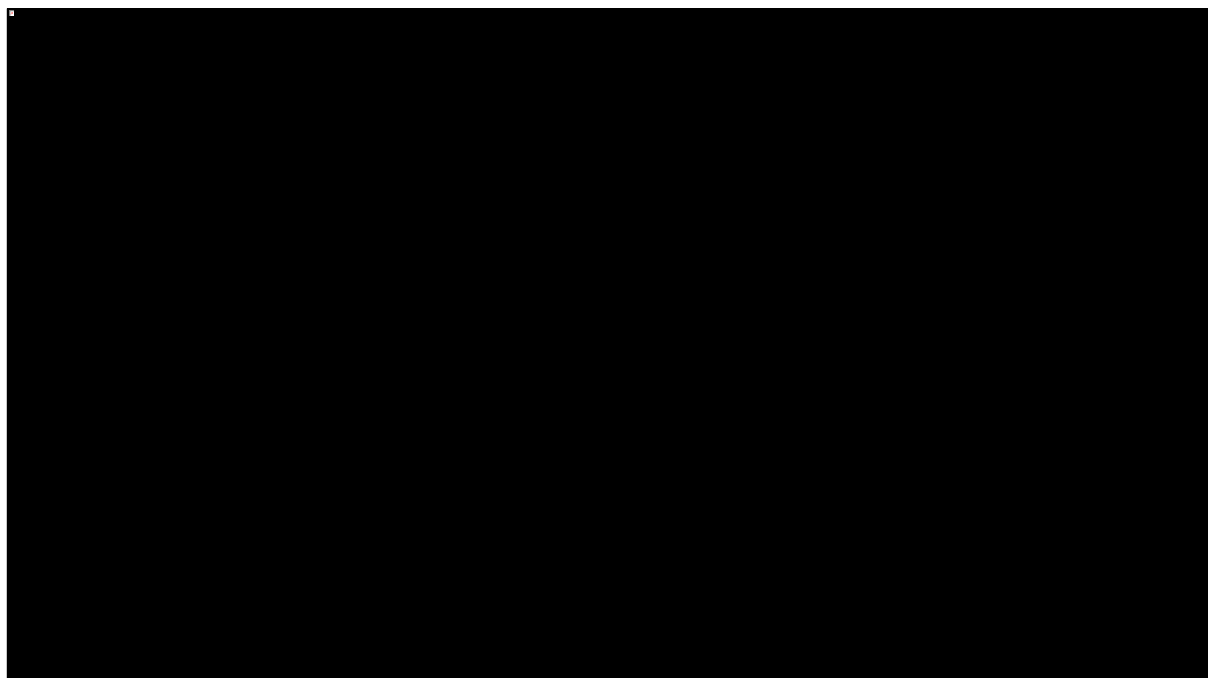
Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,97%
Średnie efekty zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]	-5,67%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3,9%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] zł/QALY i była wyższa o około 3,9% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 2,0%, przy jednoczesnym spadku osiąganych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 5,7%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Ze względu na to, że główny wynik dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA stanowi średnią ważoną z dwóch niezależnych porównań (2 oceniane genotypy pacjentów), na wykresie przedstawiono wyniki symulacji osobno dla każdej subpopulacji.

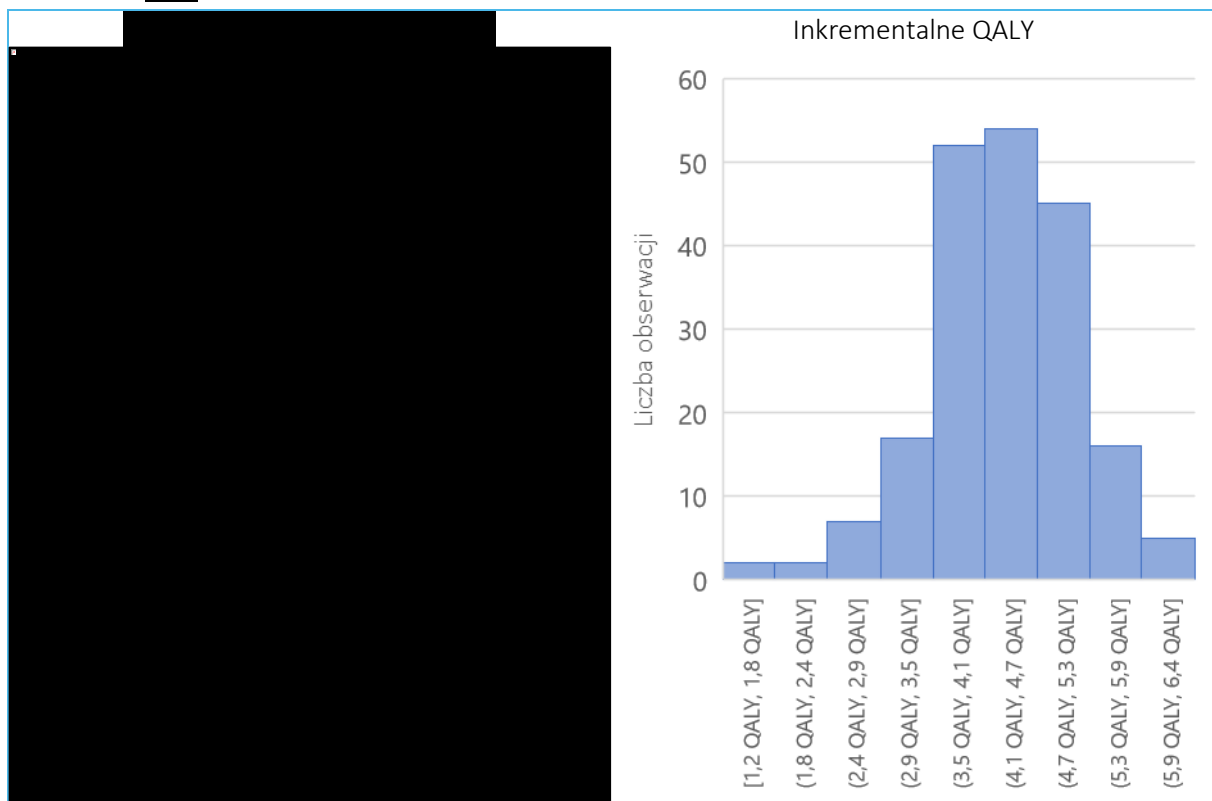
Wykres 24. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [redacted] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia [redacted] zł [CI: [redacted] zł – [redacted] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 4,294 QALY [CI: 2,680 QALY – 5,842 QALY]). Koszty cechowały się niską względnie zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -5,1% do 4,9% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -37,6% do 36,1% wartości średniej.

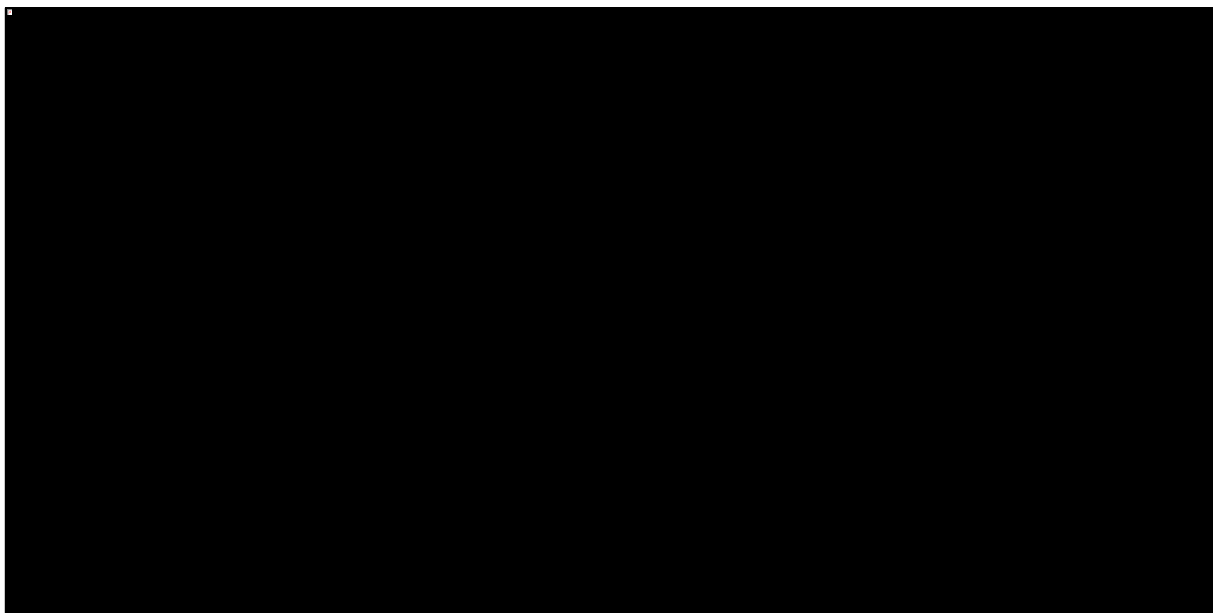
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów charakteryzuje się lewostronną skośnością i znaczącą konsolidacją wyników wokół wartości średniej, natomiast rozkład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

Wykres 25. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



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

Wykres 26. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji wynosi █%.

10.10.2.1.3 Wyniki analizy PSA – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

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

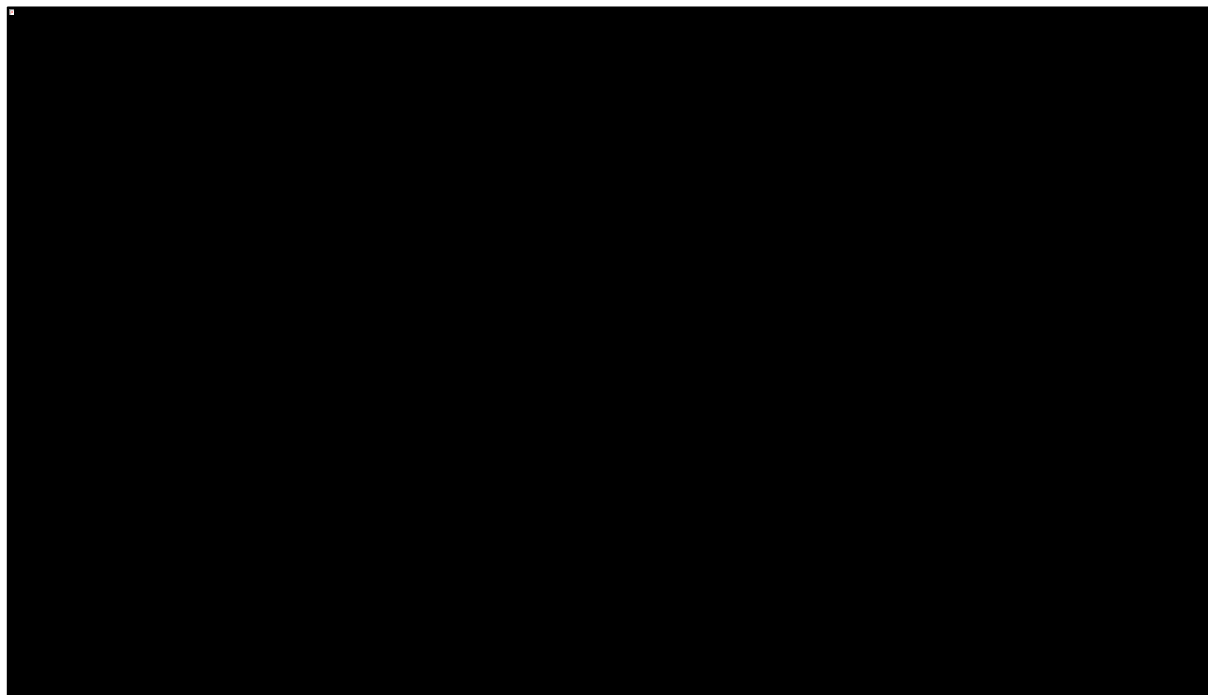
Tabela 71. Wyniki analizy probabilistycznej (██████████) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Kategoria	ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA		Różnica [%]
	Analiza podstawowa	PSA	
Średnie całkowite koszty	██████████	██████████	-3,37%
Średnie efekty zdrowotne	██████████	██████████	-7,08%
██████████	██████████	██████████	4,0%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ zł/QALY i była wyższa o około 4,0% niż wyznaczona w wariancie podstawowym analizy. Ta nieznaczna różnica wynika ze spadku wydatków inkrementalnych o 3,4%, przy jednoczesnym spadku osiągniętych efektów zdrowotnych (mierzonych w QALY) o 7,1%.

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

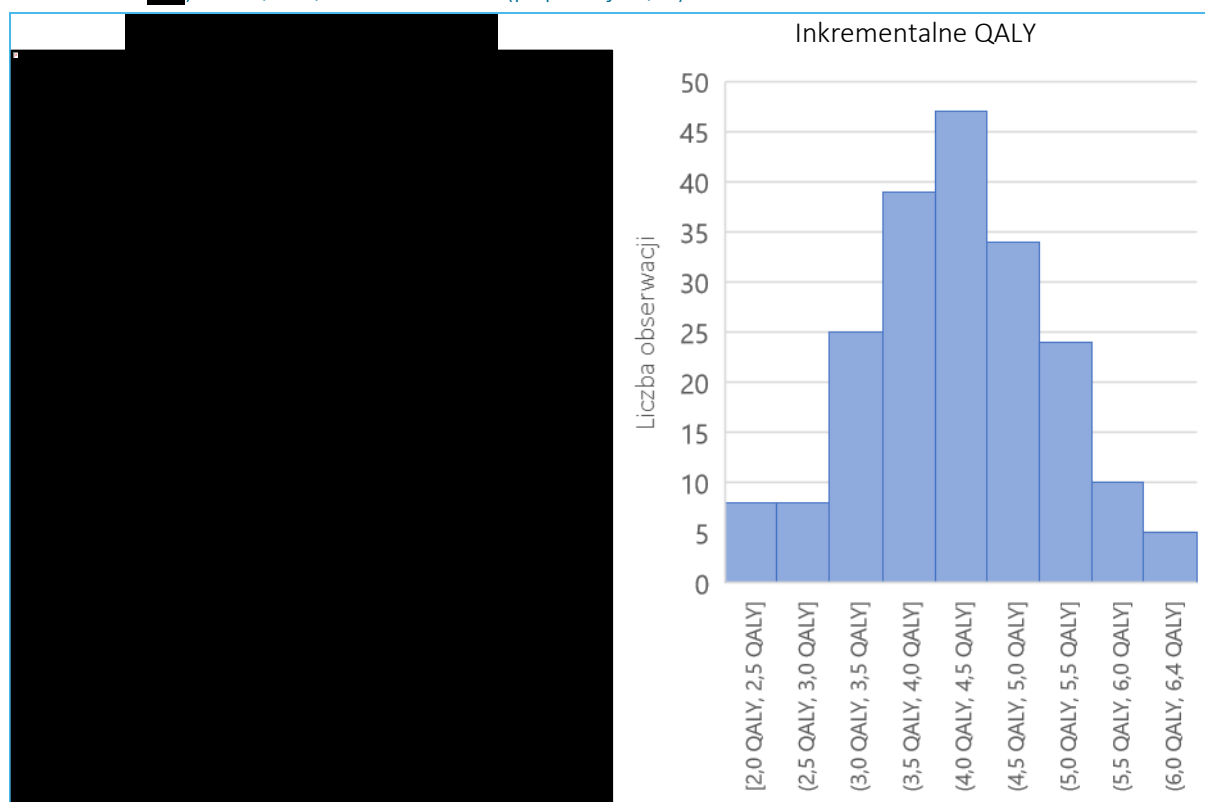
Wykres 27. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności ([REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



We wszystkich iteracjach modelu refundacja ELX/TEZ/IVA+IVA wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (średnia [REDACTED] zł [CI: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł]), a także dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci QALY (średnia: 4,223 QALY [CI: 2,411 QALY – 5,957 QALY]). Koszty cechowały się względnie niską zmiennością, wyznaczony 95% przedział ufności implikuje zmienność od -18,2% do 17,4% wartości średniej. Dużym zakresem wahań cechowały się natomiast osiągnięte efekty zdrowotne, wyznaczony przedział ufności implikuje ich zmienność od -42,9% do 41,1% wartości średniej.

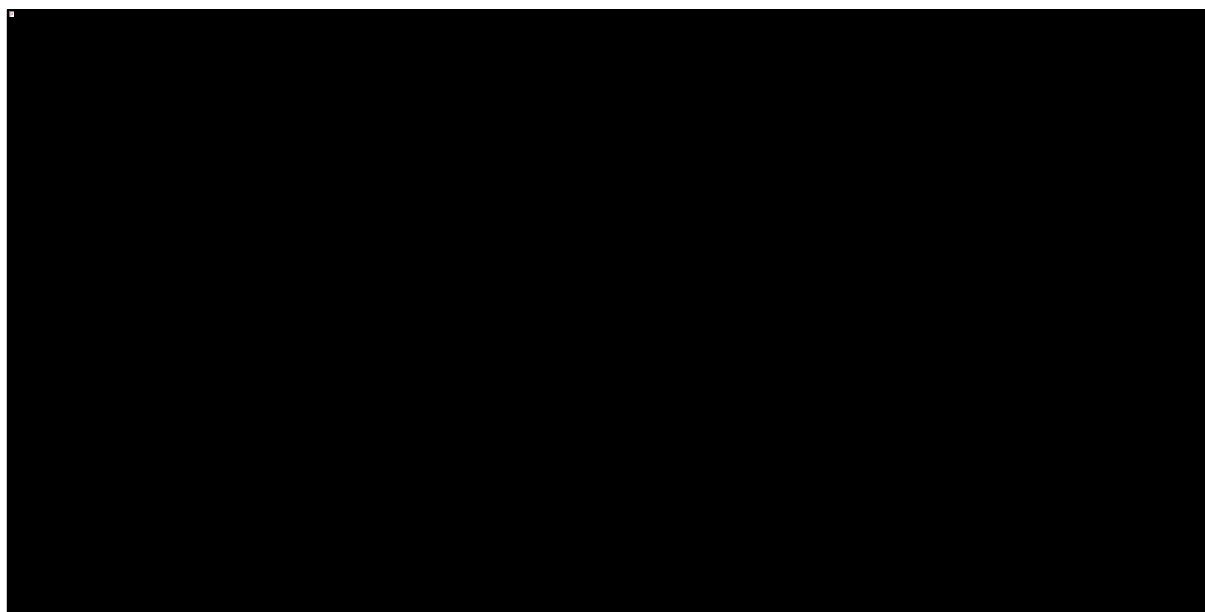
Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono porównanie histogramów rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych. Jak można na nich zaobserwować, rozkład inkrementalnych kosztów jest równomierny i posiada znaczącą konsolidację wyników wokół wartości średniej, natomiast rozkład efektów zdrowotnych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

Wykres 28. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



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

Wykres 29. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi █%.

11 Ograniczenia analizy

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

Uproszczona ocena efektywności porównywanych terapii w populacji z genotypem F/inne

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę zastosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą o genotypach F/F, F/MF, F/G oraz F/RF. Natomiast zarejestrowane wskazanie dla terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco obejmuje również leczenie pacjentów o genotypie F/inne. Brak wystarczających danych klinicznych uniemożliwia przeprowadzenie stosownych kalkulacji dla tej podgrupy pacjentów, jednak jak wynika z danych z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy, wśród polskich pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, w grupie osób od 6 lat, pacjenci z genotypem F/inny stanowili jedynie 9,1% wszystkich przypadków (*BIA Kaftrio 6+ 2022*). Nie jest to zatem znacząca grupa wśród całej populacji, dla której wskazane jest stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że wypadkowa ocena porównywanych interwencji wśród pacjentów z wymienionymi 4 genotypami, powinna wystarczająco dobrze przybliżać spodziewaną ich skuteczność także w tej dodatkowej, niejednorodnej podgrupie. Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje wszystkich pacjentów z obecnością co najmniej jednej mutacji F508del genu *CFTR*, więc ta nieliczna, dodatkowa populacja formalnie powinna zostać uwzględniona w analizie, jednakże na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej można przyjąć, że skuteczność ocenianych terapii w poszczególnych genotypach jest na tyle zbliżona, że można mówić o reprezentatywności wyników uzyskanych w podgrupach dla całej populacji wnioskowanej.

Uproszczona ocena dla populacji F/F i F/MF objętej rozszerzeniem wnioskowanego wskazania

Terapia skojarzona Kaftrio+Kalydeco dla pacjentów od 12 roku życia o genotypach F/F lub F/MF została wprowadzona do programu B.112 „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” od 1 marca 2022 roku. Teoretycznie zatem porównywane scenariusze powinny wyglądać następująco:

- istniejący: SoC dla przedziału 6-11 lat → ELX/TEZ/IVA+IVA od 12 lat,
- nowy: ELX/TEZ/IVA+IVA od 6 lat.

Uwzględniając natomiast termin przygotowania niniejszej analizy (kwiecień 2022 roku), w rzeczywistości rozpatrując scenariusz istniejący w odniesieniu do pacjentów od 6 roku życia, brak jest dla nich aktywnego leczenia. Wskazane wyżej przejście na terapię skojarzoną dostępną dopiero od 12 roku życia najprawdopodobniej zostanie wcześniej zastąpione możliwością włączenia leczenia od 6 roku życia. Zatem przyjęte w analizie porównanie efektywności terapii w zależności od czasu jej rozpoczęcia – w wieku 6 lub 12 lat – względem SoC wydaje się w najlepszym stopniu odzwierciedlać rzeczywistość. Wyniki tego porównania przedstawiono w Rozdziale 10.7. Wynika z niego, że wcześniejsze zastosowanie terapii Kaftrio + Kalydeco prowadzi do zwiększenia wygenerowanego dodatkowego efektu klinicznego vs SoC, przy jednak rosnących nakładach na leczenie tych chorych. W efekcie oba wskaźniki ICUR zwiększyły się nieznacznie, co można jednak interpretować jako niewielki wpływ przesunięcia granicy wiekowej na wynik oceny kosztów-efektywności rozważanej terapii, co może wskazywać na zasadność takiej modyfikacji.

Krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych

Ograniczeniem przedstawionej analizy jest brak dostępnych danych z obserwacji długookresowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą, w której długość życia pacjentów jest ogromnie zależna od stosowanego leczenia. Przeprowadzone modelowanie wskazuje, że aktywne leczenie tej choroby z udziałem nowoczesnych terapii opartych na zastosowaniu kombinacji eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru, może znacząco wydłużyć przeżycie chorych z mukowiscydozą oraz jego jakość, niezależnie od genotypu. Modelowanie to opiera się jednak na ograniczonych czasowo dowodach klinicznych, często obejmujących nie więcej niż 24 tyg. obserwacji w badaniu RCT + kilkadziesiąt tygodni w fazach OLE lub badaniach obserwacyjnych. Na przykład, w ramach przygotowanego modelu nie uwzględniono, właśnie ze względu na brak wymaganych w tym celu

danych z badań długookresowych, przerwań leczenia w okresie po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia. Jest to istotne ograniczenie modelu, gdyż prawdopodobnie prowadzi ono do zawyżenia całkowitych kosztów oraz efektów zdrowotnych osiąganych przez ocenianą interwencję w modelu – przerwanie leczenia wiąże się w modelu z przerywaniem naliczania kosztów interwencji, a także przyspieszeniem tempa progresji (mierzonego wartościami ppFEV1) do tempa obserwowanego w ramieniu standardowego leczenia. Ze względu na brak wykazania kosztowej efektywności terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, a także faktu, że część efektu zdrowotnego (np. obserwowana w początkowym okresie nagła poprawa funkcji płuca) jest zachowywana pomimo przerwania leczenia, założenie o braku modelowania długoterminowych przerwań leczenia, jakkolwiek istotne, należy jednak uznać za działające na niekorzyść ocenianej interwencji, gdyż prowadzi ono do wyższej wartości wskaźnika ICUR. Jaskrawym przykładem powyższego ograniczenia jest również brak bezpośrednich danych dotyczących przeżycia badanych chorych. W modelu ekonomicznym bazowe przeżycie populacji CF przy braku modulacji CFTR opiera się na danych brytyjskiego rejestru CF z 2008 roku, tj. z okresu zanim modulatory CFTR weszły na rynek (*CF Registry 2009*). Aby zamodelować bazową krzywą odniesienia, która oszacowywałaby prawdopodobieństwo zgonu w ciągu całego życia pacjenta, wykorzystano modele parametryczne, dopasowując najczęściej stosowane typy krzywych parametrycznych w analizach przeżycia do danych dotyczących przeżycia z rejestru. Te przewidywane krzywe zostały następnie wykorzystane do oszacowania bazowego ryzyka śmiertelności u pacjentów z mukowiscydozą. Wykorzystano zatem opublikowane krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia pacjentów z mukowiscydozą z rocznego raportu brytyjskiego rejestru CF, w którym uwzględniono łącznie czasy przeżycia 6 082 pacjentów, zgrupowanych w pięć oddzielnych kohort ze względu na rok urodzenia: od 1980 do 2008 roku. Zatem należy zauważyć, że wspomniana kwestia braku danych została częściowo skorygowana wykorzystaniem wysokiej jakości danych RWE. Jakkolwiek pochodzą one z brytyjskiej populacji chorych na mukowiscydozę, można uznać, że pomimo niewątpliwych różnic w systemach opieki zdrowotnej, wspomniany rejestr stanowi najlepsze z dostępnych źródeł umożliwiających modelowanie populacji polskiej.

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

12 Dyskusja

W leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w Polsce w ostatnim czasie nastąpił przełom, gdyż, początkowo w 2020 roku refundacją objęto, chociaż w ograniczonej liczebnie populacji x/G, produkt Kalydeco, a następnie w 2022 roku produkty Kaftrio oraz Symkevi, stosowane w ramach terapii skojarzonych z Kalydeco, u pacjentów z genotypami F/F, F/G oraz F/RF. Z punktu widzenia zaktualizowanych wskazań rejestracyjnych leku Kaftrio, korzyść z takiego leczenia mogą odnieść dodatkowe podgrupy chorych, obecnie niespełniające kryteriów włączenia do terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w ramach utworzonego programu leczenia mukowiscydozy w Polsce. Są to mianowicie pacjenci o genotypach F/F i F/MF w wieku 6-11 lat, którzy obecnie musieliby czekać na możliwość rozpoczęcia tej terapii do ukończenia 12 roku życia (pacjenci F/F mogą rozpocząć leczenie terapią 2-składnikową z udziałem tezakaftoru i iwakaftoru). Jak wykazano w niniejszej analizie, korzyść z rozszerzenia wskazania refundacyjnego terapii Kaftrio+Kalydeco mogą odnieść również pacjenci z genotypem F/G, aktualnie mający do dyspozycji wyłącznie monoterapię iwakaftorem (Kalydeco) oraz pacjenci z genotypem F/RF, u których istnieje od niedawna możliwość włączenia terapii TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco). Wspomniana zmiana wskazań rejestracyjnych Kaftrio polega na uogólnieniu definicji wymaganego genotypu do pacjentów, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR).

Ocena ekonomiczna terapii Kaftrio + Kalydeco wykonana uprzednio dla węższej populacji wskazywała na wysoką skuteczność tego leczenia, z którą jednak wiązały się znaczne dodatkowe koszty, głównie wynikające z ceny zakupu tych produktów, ale także z wydłużonego przeżycia aktywnie leczonych pacjentów, nieuchronnie prowadzącego do jeszcze większego ich zużycia. Całkowite wyleczenie mukowiscydozy nie jest obecnie możliwe, ale dostępne leczenie, obejmujące postępowanie ukierunkowane na kontrolę objawów i powikłań (leczenie standardowe – objawowe, SoC) oraz terapie modulatorami CFTR ukierunkowanymi na przyczynę choroby, tj. uszkodzenie czynności białka CFTR, razem pozwalają na znaczącą kontrolę objawów mukowiscydozy. Tak jak SoC, leczenie przyczynowe musi być jednak kontynuowane przez cały okres życia pacjentów. Stąd całkowite koszty porównywanych terapii sumują się do kwoty kilku milionów złotych na jednego chorego w horyzoncie dożywoć, nawet mimo wdrożenia pogłębionego względem pierwotnego wniosku (AWA 67/2021) instrumentu dzielenia ryzyka. Mimo to, Minister Zdrowia uznał wysoką efektywność kliniczną produktów Kaftrio, Symkevi i Kalydeco i rozszerzając zakres programu leczenia mukowiscydozy (B.112.) zaakceptował aktualny poziom kosztowy wnioskowanej terapii. Warto podkreślić, że terapia skojarzona lekami Kaftrio i Kalydeco będzie stosowana

jako leczenie dodane do leczenia standardowego (objawowego, SoC). Standardowa terapia SoC nie stanowi więc wprost alternatywy dla Kaftrio+Kalydeco, gdyż we wszystkich badaniach klinicznych była stosowana równolegle jako terapia *add-on* z aktywnym leczeniem lub placebo. Zatem w przypadku terapii z udziałem Kaftrio, mamy *de facto* do czynienia z porównaniem ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs SoC lub ELX/TEZ/IVA+IVA+SoC vs [aktywna terapia] + SoC. Dlatego terapia SoC, która jest absolutnie niezbędna u chorych z mukowiscydozą pomimo leczenia aktywnego, występuje w obu ramionach badania, ale występują różnice w zużyciu niektórych zasobów systemu (np. niższa częstość wykonywanych przeszczepień płuc). Jako komparator w analizie przyjęto więc refundowane opcje aktywnego leczenia, ale uwzględniono także standardowe leczenie systemowe (SoC, z ang. *Standard of Care*), które w warunkach polskich tożsamy jest z leczeniem wyłącznie objawowym.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna bazuje na zaakceptowanym przez Ministra Zdrowia poziomie kosztu terapii Kaftrio + Kalydeco, odnosząc go jednak do nowych wyników klinicznych w szerszej, ale bardzo podobnej populacji chorych na mukowiscydozę.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji (ELX/TEZ/IVA+IVA) pochodziły z licznych badań klinicznych oraz wykonanych na ich podstawie porównań pośrednich. W przypadku populacji pacjentów w wieku od 12 lat było to badanie Study 102 (*Middleton 2019*, populacja F/MF), badanie Study 109 (*Sutharsan 2020*, populacja F/F), Study 104 (*Barry 2021*, populacja F/RF oraz populacja F/G), a także badanie Study 105 (*Daines 2021*, populacja F/MF i F/F). W grupie chorych zaczynających aktywne leczenie w wieku 6-11 lat uwzględniono badanie Study 116 (*Mall 2021*) oraz Study 106 (*Zemanick 2021*, populacja F/MF), badanie Study 109 (*Sutharsan 2020*, dla populacji F/F) oraz badanie Study 107 (*Ratjen 2021*, w populacji F/MF i F/F). W przypadku populacji F/G i F/RF, z powodu braku danych dotyczących skuteczności terapii ELX/TEZ/IVA+iVA u dzieci w wieku 6-11 lat, wykorzystano dane z badań na pacjentach od 12 lat. Z jednej strony nie wszyscy pacjenci z rozważanej populacji docelowej byli uwzględnieni w przeprowadzonych badaniach klinicznych, szczególnie tych o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT), jednakże wyniki tych zrealizowanych wskazują, że aktywne leczenie charakteryzuje się podobną wysoką skutecznością niezależnie od genotypu pacjentów. Dlatego wydaje się, że możliwe jest ekstrapolowanie dostępnych wyników dla ocenianych terapii na całą populację F/x. Jednocześnie w celu po-

równania się z innymi schematami leczenia aktywnego, konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich, które z oczywistych względów charakteryzują się niższą wiarygodnością, niż bezpośrednie porównania w badaniach klinicznych.

Rozszerzenie wskazań dla schematu ELX/TEZ/IVA+IVA w subpopulacji F/MF oznacza przesunięcie dolnej granicy wiekowej tych chorych do co najmniej 6 lat. Ponieważ obecnie w tej grupie refundacją objęty jest tylko schemat Kaftrio + Kalydeco (od 12 lat), porównanie scenariusza nowego z istniejącym nie jest prostym zestawieniem dwóch alternatywnych terapii i nie znajduje odzwierciedlenia w strukturze modelu. Jednakże alternatywnie o zasadności takiego rozszerzenia populacji można wnioskować pośrednio analizując wyniki uzyskane we wskazanych podgrupach, przyjmując różne wyjściowe zakresy wiekowe chorych z mukowiscydozą – od 6 lat i od 12 lat. Z przedstawionych obliczeń wynika, że rozpoczęcie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA u pacjentów z obu subpopulacji już w wieku od 6 prowadzi do uzyskania jeszcze wyższego dodatkowego efektu w porównaniu do scenariusza, w którym leczenie to pacjenci otrzymują dopiero w wieku od 12 lat. Jednocześnie przy wcześniejszym rozpoczęciu aktywnego leczenia zaobserwowano wzrost inkrementalnych kosztów i w efekcie wartość wskaźnika ICUR nieco się zwiększyła. Oznacza to jednak, że przy zaniedbywalnej zmianie w zakresie kosztowej efektywności, dzięki wcześniejszemu rozpoczęciu leczenia, można oczekiwać dodatkowego efektu klinicznego wyrażonego w postaci QALY.

Do modelowania przebiegu życia pacjentów z CF wykorzystano model mikrosymulacji, w ramach którego symulowano historię leczenia pojedynczego pacjenta o profilu wygenerowanym losowo na podstawie bazy profili pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych (Rozdział 5.3). Na podstawie przebiegu symulacji dla 2 000 odrębnych pacjentów w każdej z kohort (odrębnie w podgrupie F/F, F/MF, F/G i F/RF) wygenerowano następnie średnie wyniki na poziomie kohortowym. Chociaż model mikrosymulacji jest bardziej intensywny obliczeniowo niż inne modele wykorzystywane standardowo w analizach HTA (np. model Markowa), jego struktura jest dobrze dostosowana do odwzorowania mukowiscydozy, ponieważ pozwala uchwycić heterogeniczność przebiegu choroby i śledzić specyficzne, zależne od czasu, cechy pacjenta i efekty leczenia, które wpływają na trudne do bezpośredniego zbadania przeżycie całkowite oraz jego jakość.

W celu oszacowania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji, ze względu na brak bezpośrednich danych dotyczących czasu przeżycia pacjenta leczonego modulatorami CFTR (w szczególności wnioskowaną interwencją) koniecznym było oparcie analizy przeżycia o istotne klinicznie, powiązane z prze-

życiem punkty pośrednie, takie jak ocena funkcji płuc (poprzez ppFEV1), częstość występowania epizodów zaostrzeń płucnych czy też wartość wskaźnika odżywienia z-score (Liou 2001). Trzeba natomiast podkreślić, że leczenie przyczynowe, do jakiego zalicza się wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco, może przynosić największe korzyści, gdy jest rozpoczynane jak najwcześniej, tj. przed zajściem nieodwracalnych zmian w najistotniejszych narządach, przede wszystkim – nieodwracalnych uszkodzeń tkanki płucnej (Sands 2017a, Sands 2019). Oznacza to, że w racjonalnym horyzoncie czasowym nie jest możliwa bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii mukowiscydozy na przeżycie/śmiertelność w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Możliwa jest natomiast ocena skuteczności nowych terapii poprzez badanie wpływu na inne wyniki istotne klinicznie wskazane w wytycznych AOTMiT, tj. punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia, a także zastępcze punkty końcowe o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie niemożliwymi do oceny (w rozpatrywanym przypadku wspomniane punkty końcowe związane z przeżyciem/śmiertelnością). Szczegółową walidację doboru istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Kaftrio 6+ 2022).

Symulację życia pacjenta oparto o dane z brytyjskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą (CF Registry 2009), dzięki którym oszacowano długość przeżycia przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą, co ważne nieleczonego modulatorami CFTR. Dopasowany do krzywej przeżycia (estymatora Kaplana-Meiera) model parametryczny Weibulla wykazał się dobrym dopasowaniem do danych oraz pozwolił na ich ekstrapolację na cały horyzont życia pacjenta. Przygotowana prognoza czasu przeżycia została pozytywnie oceniona przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez Wnioskodawcę na potrzeby modelu globalnego. Następnie, w celu oszacowania wpływu terapii na długość życia, posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa, w ramach którego wyróżniono dziewięć charakterystyk klinicznych pacjentów, które uznano za istotne predyktory czasu przeżycia (Liou 2001). W trakcie symulacji modelu śledzone są zmiany wartości wspomnianych charakterystyk klinicznych u poszczególnych pacjentów, dzięki czemu na bieżąco w każdym cyklu modelu aktualizowane jest ryzyko względne zgonu pacjenta w stosunku do wartości tego ryzyka dla danego pacjenta w poprzednim cyklu. Metodyka ta pozwala na przekroczenie istotnej przeszkody dla prognozowania przeżycia pacjenta w całym horyzoncie życia chorego, w postaci braku danych dotyczących długookresowego ryzyka zgonu pacjenta leczzonego modulatorami genu CFTR (APD Kaftrio6+ 2022).

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

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

Deterministyczna analiza wrażliwości nie wykazała istotnych ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Największe odchylenie od wyników wariantu podstawowego zaobserwowano w ramach scenariusza, w którym nie uwzględniono w analizie efektów dyskontowania osiągniętych korzyści zdrowotnych (w postaci QALY). Stabilność wyników modelu potwierdzają również wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Średnie wartości wskaźnika ICUR w porównaniu do wartości z analizy podstawowej zmieniły się w zakresie zaledwie kilku procent. Zarówno średnie koszty, jak i średnie efekty zdrowotne (w postaci QALY) nie odbiegały w sposób istotnych od wartości wyznaczonych w wariacie podstawowym. W zakresie zmienności zaobserwowano natomiast wyższe odchylenia od wartości średniej inkrementalnych efektów zdrowotnych w postaci QALY.

W ramach przeprowadzonego na potrzeby walidacji konwergencji modelu przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, dotyczącą oceny leku Kaftrio w populacji chorych na mukowiscydozę powyżej 12 lat, ze zidentyfikowaną mutacją F/MF (*Rubin 2022*). W tym opracowaniu przeanalizowano wpływ przyjęcia niestandardowych założeń modelu ekonomicznego na wynik analizy: obniżenie stopy dyskontowej dla efektów względem stopy dyskontowej dla kosztów, wprowadzenie dodatkowej korekty użyteczności od rodzaju zastosowanego leczenia, nienaliczanie kosztów terapii w fazie wydłużonego przeżycia oraz uwzględnienie erozji cenowej dla aktywnych terapii. Przyjęcie powyższych założeń skutkowało obniżeniem wartości wskaźnika ICUR aż o 75% względem wyniku podstawowego. Autorzy analizy wskazują, że standardowe założenia modelowania w przypadku innowacyjnych terapii chorób rzadkich o charakterze przewlekłym mogą ograniczać wnioskowanie na temat opłacalności tych terapii.

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA celem zidentyfikowania analiz ekonomicznych. We wszystkich analizach ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności terapii lekiem Kaftrio zidentyfikowanych w odnalezionych źródłach wykazany ICER był powyżej przyjętego progu opłacalności, wobec czego wnioskowanie na podstawie niniejszej analizy jest zgodne z odnalezionymi opracowaniami ekonomicznymi. Związane jest to w dużej mierze ze skomplikowanym charakterem oceny technologii medycznych stosowanych w chorobach sierocych, które jednocześnie wiążą się z dużym kosztem dla płatnika, a z drugiej strony stanowią odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów.

Dodatkowo do standardowej analizy w formie kosztów-użyteczności, przeprowadzono również wielokryterialną ocenę przy wykorzystaniu modelu zaproponowanego w publikacji *MCDCA 2021*. Mukowiscydoza jest chorobą sierocą (*Orphanet 2021*), a terapia ELX/TEZ/IVA+IVA w przypadku refundacji byłaby pierwszą dostępną aktywną opcją jej leczenia przynajmniej w części rozważanej grupie pacjentów, wyniki tej oceny stanowią istotny element całościowego, kompleksowego podejścia do oceny HTA terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco.

Ponadto w sierpniu 2021 r. Rada Przejrzystości zarekomendowała umieszczenie leku Kaftrio w wykazie „technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej”, wśród leków rekomendowanych „w drugiej kolejności”, we wskazaniu sformułowanym następująco: „w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR)”. Jednak w ostatecznie opublikowanej propozycji wykazu wskazania dla Kaftrio określono jako „Mukowiscydoza u osób w wieku co najmniej 12 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa lub heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji” – czyli z zawężeniem do populacji F/F i F/MF w wieku ≥ 12 lat.

Co więcej, podkreślenia wymaga stwierdzenie polskich ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych, którzy zauważają, że „w przypadku mukowiscydozy za sukces terapeutyczny uznawane jest utrzymanie funkcji płuc na niezmienionym poziomie lub przynajmniej zahamowanie tempa spadku wartości spirometrycznych”, a stosowanie ELX/TEZ/IVA w każdej analizowanej podgrupie prowadzi do poprawy funkcji płuc (*Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021*).

13 Wnioski końcowe

Mukowiscydoza jest rzadką, przewlekłą, nieuleczalną chorobą o podłożu genetycznym, która w związku z licznymi powikłaniami i zaburzeniami wielonarządowymi, prowadzi do znacznego upośledzenia funkcjonowania chorych i przedwczesnego zgonu – najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej. Przewlekły charakter schorzenia oraz obecność uciążliwych objawów wymagających nieustannej opieki osób trzecich sprawiają, że niesie ona bardzo duże obciążenie psychiczne i fizyczne zarówno dla chorych, jak również ich opiekunów, co ma także istotne konsekwencje społeczne. Miarą skuteczności opieki nad chorymi na mukowiscydozę jest długość życia chorych. W Polsce wartość tego wskaźnika odbiega od wartości notowanych w krajach wysokorozwiniętych: obecnie mediana wieku w chwili zgonu wynosi blisko 24 lata, dla porównania w Kanadzie – blisko 39 lat, niższy jest też odsetek pacjentów dożywających wieku dorosłego.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że ELX/TEZ/IVA+IVA jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą od stosowanych obecnie terapii w rozważanych populacjach: SoC, TEZ/IVA+IVA, IVA. Dla porównania z leczeniem standardowym w całej populacji F/x, inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zatem z wyjątkiem porównania z monoterapią Kalydeco w populacji F/G, otrzymane wartości ICUR przekroczyły ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce wynoszący 166 758 zł/QALY. Należy jednak podkreślić, że mukowiscydoza jest chorobą rzadką (*Orphanet 2021*), a więc standardowe metody pomiaru efektywności kosztowej interwencji stosowane w analizach HTA, mogą nie oddawać odpowiednio bilansu kosztów i korzyści z refundacji innowacyjnych terapii w jej leczeniu, ze względu na brak uwzględnienia w miarach typu ICUR ograniczeń wynikających z niskiej liczebności populacji docelowej. [REDACTED]

W populacji pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa terapia ELX/TEZ/IVA+IVA wiąże się z dodatkowym inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci 7,448 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym w porównaniu do leczenia standardowego. Przeprowadzone modelowanie przebiegu życia chorego wskazuje, że obecnie stosowane leczenie wyłącznie objawowe jest postępowaniem, które prowadzi do osiągnięcia skrajnie niskich efektów zdrowotnych. Średni wiek w momencie zgonu w ramieniu komparatora oszacowano na 35,4 lat, co i tak jest prawdopodobnie znacznym zawyżeniem efektywności klinicznej leczenia objawowego, gdyż pomimo obserwowanego w ostatnich latach w Polsce wydłużenia życia osób chorych na mukowiscydozę, obecnie mediana wieku pacjentów w chwili zgonu wynosi blisko 24 lata. Podobnie w dalszym ciągu znaczna jest różnica między odsetkiem osób dożywających wieku dorosłego w Polsce, a tą samą wielkością w krajach wysokorozwiniętych (*Sands 2019*). Dla porównania średni wiek w momencie zgonu w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł 65,8 lat, co oznacza około 30-letnie przedłużenie czasu przeżycia całkowitego u przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą. Podobnie ogromny efekt zdrowotny zaobserwowano w odniesieniu do innych punktów końcowych śledzonych w ramach modelu: średnia zmiana w ocenie funkcji płuc w trakcie życia pacjenta uległa poprawie o ponad 30%, w ramieniu komparatora zaobserwowano spadek wartości ppFEV1 o 32,2 p.p., podczas gdy w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA wzrósł on o 2,01 p.p. Wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest on przeprowadzany z 7% do 2%.

W populacji docelowej leczenie z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA w porównaniu do terapii TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta o prawie 14 lat (średni wiek w momencie zgonu dla TEZ/IVA+IVA to 52 lata,

w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on aż 66 lat). Dodatkowo wnioskowana interwencja ma również pozytywny wpływ na zapotrzebowanie pacjentów z mukowiscydozą na ratunkowe przeszczepienie płuc, które przeprowadza się u pacjentów, u których funkcja płuc mierzona poprzez ppFEV1 spadła poniżej krytycznego poziomu. Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA przesuwają w czasie moment przeszczepu o średnio 10,5 lat, a także zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest on przeprowadzany z 11% do 2%. Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast TEZ/IVA+IVA prowadzi do uzyskania wyższego o 40% efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości 16,0 QALY (11,4 QALY w ramieniu komparatora).

Dodatkowo u pacjentów z populacji docelowej zastąpienie terapii IVA leczeniem z wykorzystaniem ELX/TEZ/IVA+IVA prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przesunięcia w czasie momentu zgonu pacjenta o ok. 14 lat (średni wiek w momencie zgonu dla IVA to 51 lat, w przypadku ELX/TEZ/IVA+IVA wyniósł on 65 lat). Zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast IVA przesuwają w czasie moment przeszczepu o średnio 8 lat, a także zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest on przeprowadzany z 11% do 1%. Natomiast z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA zamiast IVA prowadzi do uzyskania wyższego o 39,4% efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości 16,1 QALY (11,5 QALY w ramieniu komparatora).

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

W ramach analizy nie określono wydatków pacjenta oraz kosztów pośrednich, co jest spójne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Należy jednak wskazać, że koszty ponoszone przez pacjenta są istotnym składnikiem obciążenia chorobą, która prowadzi również do znaczących strat dla społeczeństwa w zakresie kosztów pośrednich - intensywny reżim terapeutyczny, któremu podlegają chorzy (obejmujący m.in. nebulizacje i inhalacje oraz stosowanie technik oczyszczających drogi oddechowe),

zajmuje w przybliżeniu 2–3 godziny dziennie, a opiekunowie przeciętnie 75 godzin tygodniowo poświęcają nieformalnej opiece nad pacjentem (*Angelis 2015, Sawicki 2012, Sawicki 2019*).

Podjęta przez Ministra Zdrowia decyzja rozszerzająca zakres dostępnych terapii przyczynowych w leczeniu mukowiscydozy, w ramach programu lekowego wprowadzona od 1 marca 2022 roku, w znaczącym stopniu poprawiła sytuację polskich pacjentów. Niemniej jednak dostęp do leczenia jest zależny od wieku chorego oraz mutacji genu CFTR, którym się charakteryzuje. W dalszym ciągu część chorych, w szczególności pacjentów pediatrycznych od 6 roku życia pozostaje wyłącznie na terapiach objawowych bez możliwości skorzystania z nowoczesnych modulatorów CFTR. Jak wskazano w ramach analizy problemu decyzyjnego, w polskiej populacji chorych na mukowiscydozę niezaspokojoną potrzebę w dalszym ciągu stanowi refundacja terapii przyczynowej skutecznie poprawiającej parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń płucnych i stan odżywienia, a także poprawiającej jakość życia pacjentów, adresowanej do chorych o genotypach często występujących w Polsce, związanych z ciężkim przebiegiem choroby (genotypy F/x). W literaturze światowej pojawiają się doniesienia z kategorii RWE/RWD na temat oceny jakości życia pacjentów z mukowiscydozą, a także ich opiekunów. Na przykład w opracowaniu *Van Brunt 2021* wykazano istotne znaczenie stosowania terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w codziennym funkcjonowaniu chorych i ich opiekunów w dobie pandemii wirusa SARS-CoV-2. 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 Kaftrio6+ 2022*). Podjęta już przez Ministra Zdrowia pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do terapii Kaftrio+Kalydeco w ograniczonym wskazaniu daje nadzieję dla pozostałych chorych na również pozytywną decyzję umożliwiającą im dostęp do leczenia. Silną rekomendację refundacji oceniane technologii medycznej uzyskano również w ramach przeprowadzonej analizy wielokryterialnej.

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

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 72. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

14.2 Tablice trwania życia

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

Tabela 73. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2020*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)
0	0,32%	0,39%
1	0,02%	0,03%
2	0,01%	0,02%
3	0,01%	0,02%
4	0,01%	0,01%
5	0,01%	0,01%
6	0,01%	0,01%
7	0,01%	0,01%
8	0,01%	0,01%
9	0,01%	0,01%
10	0,01%	0,01%
11	0,01%	0,01%
12	0,01%	0,01%
13	0,01%	0,01%
14	0,01%	0,02%
15	0,02%	0,02%
16	0,02%	0,03%
17	0,02%	0,04%
18	0,02%	0,05%
19	0,02%	0,06%
20	0,03%	0,07%
21	0,03%	0,08%
22	0,03%	0,09%
23	0,03%	0,09%
24	0,03%	0,10%
25	0,03%	0,10%
26	0,03%	0,11%
27	0,03%	0,11%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)
28	0,03%	0,12%
29	0,03%	0,13%
30	0,04%	0,14%
31	0,04%	0,14%
32	0,04%	0,16%
33	0,05%	0,17%
34	0,05%	0,18%
35	0,06%	0,19%
36	0,06%	0,21%
37	0,07%	0,22%
38	0,08%	0,24%
39	0,08%	0,26%
40	0,09%	0,28%
41	0,10%	0,30%
42	0,11%	0,33%
43	0,12%	0,36%
44	0,13%	0,39%
45	0,15%	0,43%
46	0,16%	0,47%
47	0,18%	0,52%
48	0,21%	0,58%
49	0,23%	0,64%
50	0,26%	0,70%
51	0,29%	0,77%
52	0,32%	0,85%
53	0,35%	0,93%
54	0,39%	1,02%
55	0,43%	1,11%
56	0,47%	1,22%
57	0,52%	1,34%
58	0,58%	1,47%
59	0,64%	1,61%
60	0,71%	1,77%
61	0,78%	1,93%

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)
62	0,86%	2,11%
63	0,95%	2,30%
64	1,04%	2,50%
65	1,14%	2,71%
66	1,25%	2,94%
67	1,38%	3,18%
68	1,51%	3,42%
69	1,66%	3,67%
70	1,83%	3,93%
71	2,01%	4,20%
72	2,22%	4,50%
73	2,45%	4,83%
74	2,69%	5,20%
75	2,97%	5,61%
76	3,28%	6,06%
77	3,62%	6,57%
78	4,01%	7,14%
79	4,46%	7,77%
80	4,99%	8,48%
81	5,60%	9,27%
82	6,32%	10,14%
83	7,15%	11,11%
84	8,09%	12,15%
85	9,14%	13,28%
86	10,30%	14,48%
87	11,54%	15,73%
88	12,86%	17,02%
89	14,26%	18,36%
90	15,73%	19,72%
91	17,27%	21,12%
92	18,89%	22,56%
93	20,58%	24,03%
94	22,33%	25,52%
95	24,13%	27,05%

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przebłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)
96	25,97%	28,58%
97	27,83%	30,12%
98	29,70%	31,66%
99	31,55%	33,19%
100	33,39%	34,70%

14.3 Deterministyczna analiza wrażliwości – ██████████

14.3.1 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			SoC		ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP	████████	████████	16,045	████████	8,597	████████	7,448	████████	0,0%	████████	████████
1	████████	████████	34,557	████████	13,070	████████	21,487	████████	-2,8%	████████	████████
2	████████	████████	34,557	████████	13,070	████████	21,487	████████	-65,3%	████████	████████
3	████████	████████	14,380	████████	8,453	████████	5,927	████████	16,9%	████████	████████
4	████████	████████	15,522	████████	8,294	████████	7,229	████████	3,0%	████████	████████
5	████████	████████	16,568	████████	8,900	████████	7,668	████████	-2,9%	████████	████████
6	████████	████████	16,171	████████	8,410	████████	7,761	████████	-3,0%	████████	████████
7	████████	████████	15,949	████████	8,803	████████	7,146	████████	3,3%	████████	████████
8	████████	████████	16,045	████████	8,597	████████	7,448	████████	3,2%	████████	████████
9	████████	████████	16,045	████████	8,597	████████	7,448	████████	-4,7%	████████	████████
10	████████	████████	16,046	████████	8,60682	████████	7,439	████████	0,1%	████████	████████
11	████████	████████	16,201	████████	8,597	████████	7,604	████████	0,8%	████████	████████
12	████████	████████	16,045	████████	8,597	████████	7,448	████████	-12,4%	████████	████████
13	████████	████████	16,045	████████	8,597	████████	7,448	████████	12,4%	████████	████████

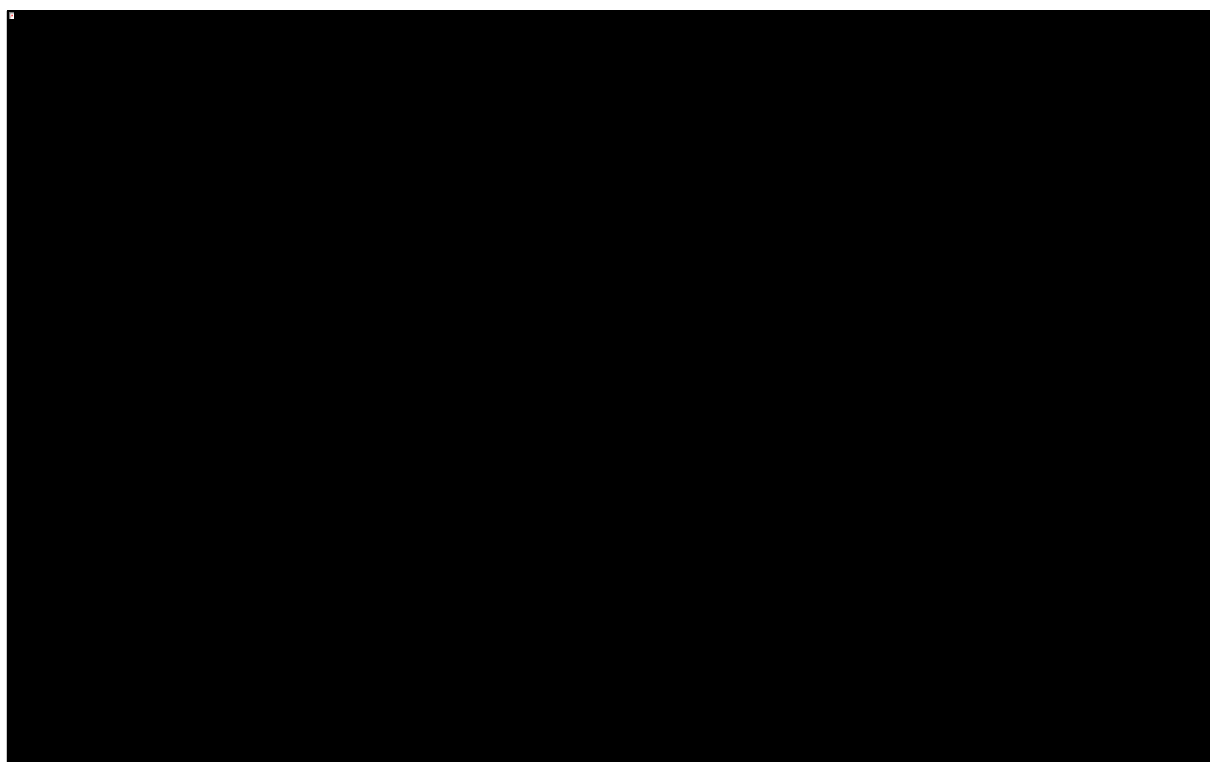
AP – analiza podstawowa; * ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań; ** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przebłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o 65,3% (do █████ zł/QALY). Drugim z wariantów o zauważalnym wpływie na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o 16,9%) był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wariant 3). Większą zmianę wyniku analizy zaobserwowano jeszcze w wariacie 12 i 13, w którym testowano alternatywne wartości parametru opisującego *compliance* w wydłużonej fazie leczenia. Wartość wskaźnika ICUR zmieniła się po przyjęciu wartości minimalnej (70%) i maksymalnej (90%), odpowiednio, o -12,4% i +12,4% względem analizy podstawowej.

Wykres 30. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).



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

14.3.2 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			TEZ/IVA+IVA		ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP			15,977		11,426		4,551		0,0%		
1			34,344		21,035		13,309		1,2%		
2			34,344		21,035		13,309		-65,8%		
3			14,327		10,761		3,566		17,5%		
4			15,457		11,011		4,445		2,4%		
5			16,497		11,840		4,657		-2,3%		
6			16,104		11,301		4,803		-3,8%		
7			15,876		11,502		4,373		2,8%		
8			15,977		11,426		4,551		0,4%		
9			15,977		11,426		4,551		-0,6%		
10			15,978		11,429		4,549		0,1%		
11			16,142		11,061		5,082		-1,4%		
12			15,977		11,426		4,551		-12,2%		
13			15,977		11,426		4,551		12,2%		

AP – analiza podstawowa;

* ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań;

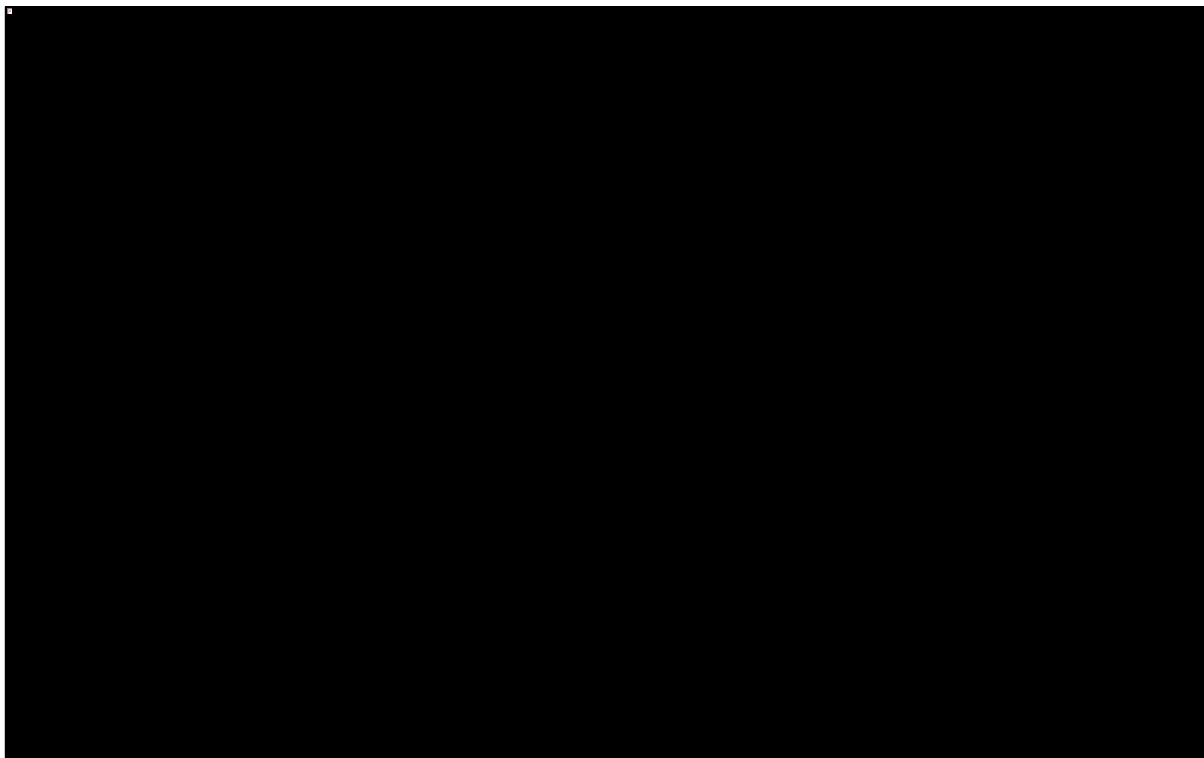
** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o 65,8% (do ██████ zł/QALY). Drugim z wariantów o zauważalnym wpływie na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o 17,5%) był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wariant 3). W wariacie tym zaobserwowano przede wszystkim spadek całkowitych kosztów (o ██████ zł) i efektów zdrowotnych (o 1,65 QALY) w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA, miał on natomiast niewielki wpływ na wyniki w ramieniu TEZ/IVA+IVA. Wartość wskaźnika ICUR zmieniła się zauważalnie po przyjęciu wartości minimalnej (70%) i maksymalnej (90%), odpowiednio, o -12,2% i +12,2% względem analizy podstawowej.

Wykres 31. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).



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

14.3.3 Wyniki analizy – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).

Lp.	ELX/TEZ/IVA+IVA			IVA		ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA				Cena progowa netto [zł]	
	łączne koszty	Koszty lekowe	QALY	łączne koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Zmiana vs AP	Kaftrio*	Kalydeco**
AP			16,071		11,526		4,545		0,0%		
1			34,471		20,351		14,120		24,8%		
2			34,471		20,351		14,120		-67,8%		
3			14,420		11,011		3,409		15,0%		
4			15,546		11,107		4,439		2,4%		
5			16,595		11,944		4,651		-2,3%		
6			16,164		11,417		4,748		-1,4%		
7			15,977		11,635		4,342		1,6%		
8			16,071		11,526		4,545		0,2%		
9			16,071		11,526		4,545		-0,3%		
10			16,071		11,529		4,542		0,1%		
11			16,019		11,489		4,530		3,8%		
12			16,071		11,526		4,545		-13,9%		
13			16,071		11,526		4,545		13,9%		

AP – analiza podstawowa;

* ceny progowe Kaftrio są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań;

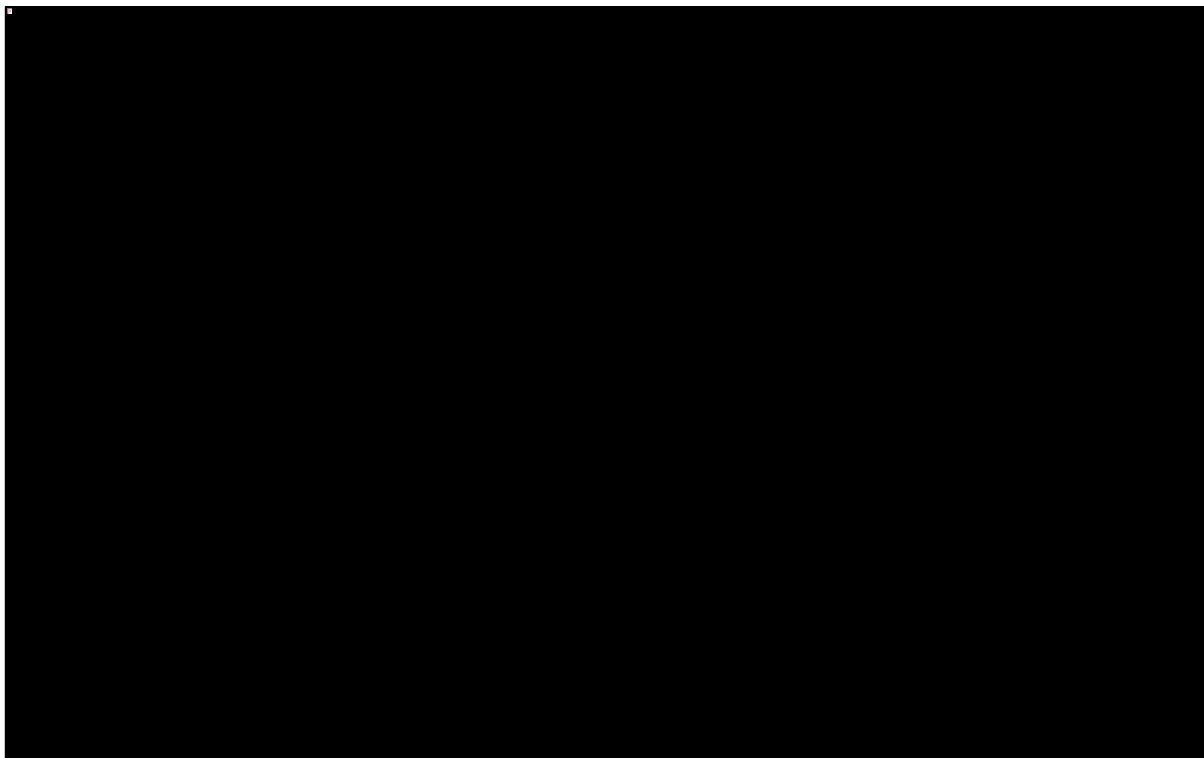
** ceny progowe Kalydeco są identyczne dla każdego z 2 wnioskowanych opakowań.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego
przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR)

Największy wpływ na wyniki spośród analizowanych wariantów miało wyłączenie z analizy dyskontowania efektów zdrowotnych (wariant 2), które doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o 67,8% (do █████ zł/QALY) oraz zupełny brak dyskontowania (+24,8%). Kolejnym wariantem o zauważalnym wpływie na wyniki analizy (wzrost wartości ICUR o 24,8%) był wariant, w którym narzucono odgórny ograniczony czas symulacji życia pacjenta w wysokości 40 lat (wariant 3). W wariacie tym zaobserwowano przede wszystkim spadek całkowitych kosztów (o █████ zł) i efektów zdrowotnych (o 1,65 QALY) w ramieniu ELX/TEZ/IVA+IVA, miał on natomiast mniejszy wpływ na wyniki w ramieniu IVA. Wartość wskaźnika ICUR zmieniła się po przyjęciu wartości minimalnej (70%) i maksymalnej (90%), odpowiednio, o -13,9% i +13,9% względem analizy podstawowej.

Wykres 32. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).



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

Spis Tabel

Tabela 1. Kaftrio i Kalydeco – dawkowanie zalecane dla pacjentów w wieku od 6 lat.....	20
Tabela 2. Kaftrio – podsumowanie doboru komparatorów w populacji chorych od 6 lat.	22
Tabela 3. Aktualne warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco.	26
Tabela 4. Wnioskowane warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco przeznaczonych do stosowania w ramach rozszerzonego wskazania.	26
Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kaftrio.	29
Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kalydeco.	30
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	32
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Pubmed.....	33
Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA– Embase.....	33
Tabela 10. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.....	35
Tabela 11. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	37
Tabela 12. Średnie charakterystyki wyjściowe kohort wyróżnionych w modelu.	46
Tabela 13. Mediany przewidywanego przeżycia oraz wartości statystyczne kryteriów dopasowania.....	51
Tabela 14. Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla.	52
Tabela 15. Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).....	54
Tabela 16. Wartości szybkiego wzrostu ppFEV1 związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia.	59
Tabela 17. Roczny spadek wartości ppFEV1 (<i>Sawicki 2017</i>).	60
Tabela 18. Redukcja spadku ppFEV1 względem placebo dzięki zastosowaniu leczenia aktywnego.	61
Tabela 19. Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych (populacja od 12 lat).	63
Tabela 20. Skorygowana względem placebo poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia.....	65
Tabela 21. Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą (<i>Volkova 2020</i>).	68
Tabela 22. Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych.	69
Tabela 23. Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (<i>compliance</i>) – początkowa faza leczenia (zgodnie z badaniami klinicznymi).....	73
Tabela 24. Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów <i>Poltransplant 2016-2021</i>	75
Tabela 25. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja od 12 lat.....	76
Tabela 26. Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja 6-11 lat.....	77
Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.....	79

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CF (Medline przez PubMed).....	79
Tabela 29. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia <i>Mohindru 2020</i>	82
Tabela 30. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym <i>Mohindru 2020</i>	83
Tabela 31. Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu (<i>Acaster 2015</i>).	90
Tabela 32. Średnie użyteczności u pacjentów po przeprowadzeniu przeszczepu płuca (<i>Whiting 2014</i>).	93
Tabela 33. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio, Kalydeco oraz Symkevi.	94
Tabela 34. Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami [REDACTED].	95
Tabela 35. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia mukowiscydozy (B.112.).	96
Tabela 36. Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby (<i>Perkins 2021</i>).	98
Tabela 37. Przyjęty w analizie roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.	99
Tabela 38. Podział kosztów opieki zdrowotnej w CF na kategorie według stanu zdrowotnego (<i>Lambrelli 2014</i>).	100
Tabela 39. Podział kosztów standardowej opieki zdrowotnej w Polsce.	101
Tabela 40. Redukcja zużycia zasobów systemowych w leczeniu mukowiscydozy dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia.	101
Tabela 41. Koszty standardowej opieki zdrowotnej dla aktywnych terapii.	102
Tabela 42. Koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w analizie.	104
Tabela 43. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	107
Tabela 44. Parametry i założenia uwzględnione w analizie wrażliwości.	111
Tabela 45. Założenia analizy probabilistycznej.	113
Tabela 46. Udziały poszczególnych genotypów w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 6 lat w Polsce.	115
Tabela 47. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	116
Tabela 48. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	117
Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	118
Tabela 50. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	119
Tabela 51. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	120
Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	121
Tabela 53. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	122

Tabela 54. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	123
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	124
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja F/F i F/MF).	125
Tabela 57. Wyniki analizy progowej [REDACTED]	126
Tabela 58. [REDACTED]	129
Tabela 59. [REDACTED]	130
Tabela 60. [REDACTED]	131
Tabela 61. [REDACTED]	132
Tabela 62. [REDACTED]	134
Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	137
Tabela 64. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	139
Tabela 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	141
Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	143
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	146
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	149
Tabela 69. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	151
Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	154
Tabela 71. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	157
Tabela 72. Autorzy analizy ekonomicznej.	173
Tabela 73. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2020</i>).	174
Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	178
Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	180
Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	182

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej.....	25
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii ELX/TEZ/IVA+IVA.....	34
Wykres 3. Schemat obliczeń w modelu mikrosymulacji.....	45
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z CF (<i>CF Registry 2009</i>).....	50
Wykres 5. Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008 (<i>CF Registry 2009</i>).....	52
Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla).	53
Wykres 7. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	80
Wykres 8. Wyniki analizy progowej dla porównania ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC.	127
Wykres 9. [REDACTED]	134
Wykres 10. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).....	138
Wykres 11. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	140
Wykres 12. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	142
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	144
Wykres 14. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).....	145
Wykres 15. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	145
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	147
Wykres 17. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	148
Wykres 18. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	148
Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	150
Wykres 20. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	151

Wykres 21. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	152
Wykres 22. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	153
Wykres 23. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	154
Wykres 24. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności [REDACTED] – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	155
Wykres 25. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	156
Wykres 26. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	156
Wykres 27. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	158
Wykres 28. Histogramy rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	159
Wykres 29. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności ([REDACTED]) – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	159
Wykres 30. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs SoC (populacja ważona F/x).	179
Wykres 31. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs TEZ/IVA+IVA (populacja ważona F/F + F/RF).	181
Wykres 32. Wykres tornado: zmiany wartości wskaźnika ICUR w analizowanych wariantach analizy wrażliwości – ELX/TEZ/IVA+IVA vs IVA (populacja F/G).	183

Piśmiennictwo

- Acaster 2015** Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33.
- Adler 2008** Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1789-94.
- AE Kalydeco 2014** Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Kraków, listopad 2014 r.
- AE Kalydeco 2019** Mahta. Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Analiza ekonomiczna. Warszawa 31.01.2019 r.
- AE Orkambi 2019** Mahta. Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Analiza ekonomiczna. Warszawa 06.08.2019 r.
- Angelis 2015** Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*. 2015 Sep 28;15:428.
- Anyanwu 2001** Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax* 2001;56:218-222.
- Anyanwu 2002** Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Mar;123(3):411-8; discussion 418-20. doi: 10.1067/mtc.2002.120342. PMID: 11882810.
- AOTMiT 2016** Wytyczne 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/wytyczne-hta-2/>
- APD Kaftrio 6+ 2022** Kaczor MP, Staśkiewicz W, Pawlik D, Wójcik R. Kaftrio + Kalydeco (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2022.
- AWA Kaftrio 2021** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z teza-kaftorem i eleksakaftorem” Analiza weryfikacyjna, nr OT.4231.16.2021, Data ukończenia: 26.05.2021 r.
- Dostęp on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/067/AWA/67_AWA_OT.4231.16.2021_Kaftrio_BIP_REOPTR.pdf
- Barry 2021** Barry, P. J., Mall, M. A., Alvarez, A., Colombo, C., de Winter-de Groot, K. M., Fajac, I., McBennett, K. A., McKone, E. F., Ramsey, B. W., Sutharsan, S., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Ahluwalia, N., Jun, L. S., Moskowitz, S. M., Prieto-Centurion, V., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., Zhang, Y., Rowe, S. M., Polineni, D., & Group, V. X. S. (2021, Aug 26). Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*, 385(9), 815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>

- BIA Kaftrio 6+ 2022** Kaczor MP, Łukiewicz B, Wieczorek J, Wójcik R. Kaftrio + Kalydeco (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- Bradley 2013** Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):571-7.
- Busschbach 1994** Busschbach JJ, Horikx PE, van den Bosch JM, Brutel de la Rivière A, de Charro FT. Measuring the quality of life before and after bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1994 Mar;105(3):911-7.
- CADTH 2021a** Trikafta. Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor and ivacaftor. Project Number: SR0673-000. Last Updated : November 4, 2021. Dostępne online: <https://www.cadth.ca/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- CADTH 2021b** Trikafta. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Project Number: SR0710-000. Last Updated : November 29, 2021. Dostępne online: <https://www.cadth.ca/elexacaftor-tezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- Castellani 2017** Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Jan;74(1):129-140.
- CF Registry 2009** Trust UCF. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2008. Dostęp online : <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/uk-cf-registry/2018-registry-annual-data-report.ashx?la=en> , data dostępu : 20.01.2021.
- Chevreul 2015** Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G; BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros.* 2015 May;14(3):384-91.
- Chevreul 2016** Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17 Suppl 1:7-18.
- ChPL Kaftrio** Charakterystyka produktu leczniczego Kaftrio 75 mg/50 mg/ 100 mg tabletki powlekane.
- ChPL Kalydeco** Charakterystyka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg tabletki powlekane.
- ChPL Orkambi** Charakterystyka produktu leczniczego Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane.
- Czyzewski 1994** Czyzewski DI, Mariotto MJ, Bartholomew LK, LeCompte SH, Sockrider MM. Measurement of quality of well being in a child and adolescent cystic fibrosis population. *Med Care.* 1994 Sep;32(9):965-72.
- Daines 2021** Daines C et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: 96-Week Interim Results From an Open-Label Extension Study. Presented at the 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021.
- Davies 2013** Davies, J. C., Wainwright, C. E., Canny, G. J., Chilvers, M. A., Howenstine, M. S., Munck, A., Mainz, J. G., Rodriguez, S., Li, H., Yen, K., Ordonez, C. L., Ahrens, R., & Group, V. X. S. (2013, Jun 1). Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(11), 1219-1225. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0153OC>

- Davies 2021** Davies, J. C., Sermet-Gaudelus, I., Naehrlich, L., Harris, R. S., Campbell, D., Ahluwalia, N., Short, C., Haseltine, E., Panorchan, P., Saunders, C., Owen, C. A., Wainwright, C. E., & Group, V. X. I. (2021, Jan). A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros*, 20(1), 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.023>
- De Boeck 2014** De Boeck, K., Munck, A., Walker, S., Faro, A., Hiatt, P., Gilmartin, G., & Higgins, M. (2014, Dec). Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*, 13(6), 674-680. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005>
- DeWitt 2012** Dewitt EM, Grussemeyer CA, Friedman JY, Dinan MA, Lin L, Schulman KA, Reed SD. Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):277-83.
- DSOZ/129/2021** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Durda-Masny 2021** Durda-Masny M, Goździk-Spychalska J, John A, Czaiński W, Stróżewska W, Pawłowska N, Wlizio J, Batura-Gabryel H, Szwed A. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis-a cohort study. *J Physiol Anthropol*. 2021 Nov 8;40(1):19. doi: 10.1186/s40101-021-00269-7. PMID: 34749804; PMCID: PMC8573904.
- Feng 2018** Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018 May;37(5):773-779. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1554.
- Fitzgerald 2005** Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005 Oct;116(4):e549-54.
- Flume 2019** Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Rischer R. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged >12 years with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. North American Cystic Fibrosis Conference; 2019 October 31-November 2; Nashville, TN.
- Flume 2021** Flume, P. A., Biner, R. F., Downey, D. G., Brown, C., Jain, M., Fischer, R., De Boeck, K., Sawicki, G. S., Chang, P., Paz-Diaz, H., Rubin, J. L., Yang, Y., Hu, X., Pasta, D. J., Millar, S. J., Campbell, D., Wang, X., Ahluwalia, N., Owen, C. A., Wainwright, C. E., & group, V. X. s. (2021, Feb 10). Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30510-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30510-5)
- G-BA 2021a** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#beschluesse>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- G-BA 2021b** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/#beschluesse>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.

- G-BA 2021c** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannter Mutation)). Beschlussfassung: 19.11.2021. Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/702/>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- G-BA 2021d** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). Beschlussfassung: 19.11.2021. Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/701/>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- Gold 2019** Gold LS, Patrick DL, Hansen RN, Beckett V, Goss CH, Kessler L. Correspondence between symptoms and preference-based health status measures in the STOP study. *J Cyst Fibros.* 2019 Mar;18(2):251-264.
- Goss 2007** Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007 Apr;62(4):360-7.
- Gu 2015** Gu Y, García-Pérez S, Massie J, van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur J Health Econ.* 2015 Sep;16(7):709-17.
- GUS 2020** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2019. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 20.01.2021.
- GUS 2021** Bank danych lokalnych. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>, data dostępu: 04.02.2021.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, Avis 18 Novembre 2020: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, première évaluation; ivacaftor - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, nouvelle indication. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco.
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- Hassan 2016** Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Suthoff ED, Sawicki GS. Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15.
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS, McCoy K, Donaldson S, Walker S, Chmiel J, Rubenstein R, Froh DK, Neuringer I, Jain M, Moffett K, Taylor-Cousar JL, Barnett B, Mueller G, Flume P, Livingston F, Mehdi N, Teneback C, Welter J, Jain R, Kissner D, Patel K, Calimano FJ, Johannes J, Daines C, Keens T, Scher H, Chittivelu S, Reddivalam S, Klingsberg RC, Johnson LG, Verhulst S, Macedo P, Downey D, Connett G, Nash E, Withers N, Lee T, Bakker M, Heijerman H, Vermeulen F, Knoop C, De Wachter E, van der Meer R, Merkus P, Majoor C. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212):1940-1948

- Hu 2019** Hu, X., Sawicki, G. S., Bonafede, M., Jariwala-Parikh, K., & Yang, Y. (2019, October 29–November 1). An Early View of Characteristics and Treatment Patterns of Patients Initiated on Tezacaftor/Ivacaftor in the United States: An Administrative Claims Data Analysis. Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Nexus 2019 National Harbord, MD.
- Hubert 2021** Hubert D, Marguet C, Benichou J, DeSouza C, Payen-Champenois C, Kinnman N, Chandarana K, Munck A, Fajac I; BRIO Study Group. Real-World Long-Term Ivacaftor for Cystic Fibrosis in France: Clinical Effectiveness and Healthcare Resource Utilization. *Pulm Ther.* 2021 Dec;7(2):455-468. doi: 10.1007/s41030-021-00158-5. Epub 2021 Jun 8. Erratum in: *Pulm Ther.* 2021 Jul 14;; PMID: 34101145; PMCID: PMC8589905.
- IQWiG 2020a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 999. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-18, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-18-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-homozygous-for-the-f508del-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13389.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2020b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1008. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-77, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-77-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-homozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13403.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2020c** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1001. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MFMutation, heterozygot) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G20-20, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g20-20-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-combination-regimen-with-ivacaftor-in-patients-aged-12-years-and-older-heterozygous-for-f508del-and-mf-mutation-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.13391.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2020d** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1010. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-83, Version: 1.0, Stand: 27.11.2020. Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-83-ivacaftor-combination-with-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-cystic-fibrosis-12-years-and-older-f508del-mutation-heterozygous-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.13404.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.

- IQWiG 2021*** Ivacaftor (combination with ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor; cystic fibrosis, 12 years and older, F508del mutation, MF mutation, heterozygous) – Addendum to Commission A20-83. Commission: A21-04. Version: 1.0. Status: 29 January 2021. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-04.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2021a*** Ivacaftor (combination with ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor; cystic fibrosis, 12 years and older, F508del mutation, homozygous) – Addendum to Commission A20-77. Commission: A21-03. Version: 1.0. Status: 1 February 2021. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-03.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2021b*** IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, Gating-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-71. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-71.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2021c*** IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, RFMutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-72. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-72.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- IQWiG 2021d*** IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, andere / unbekannt Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-73. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021 Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-73.html>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2022 r.
- Ishak 2013*** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):663-75.
- ISHLT 2017*** The International Society for Heart and Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics. 2017. Dostęp online: https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2017/lung_adult.pptx, data dostępu: 26.01.2021.
- Iskrov 2015*** Iskrov GG, Stefanov RS, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015 Jan-Mar;57(1):56-64.
- Jackson 2017*** Jackson AD, Jackson AL, Fletcher G, Doyle G, Harrington M, Zhou S, Cullinane F, Gallagher C, McKone E. Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012. *Pharmacoeconomics*. 2017 Oct;35(10):1087-1101.
- Khush 2019*** Khush, K. K., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Jr., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Robinson, A., Rossano, J. W., Sadavarte, A., Singh, T. P., Zuckermann, A., Stehlik, J., International Society for, H., & Lung, T. (2019, Oct). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, 38(10), 1056-1066. <https://doi.org/10.1016/j.heartlung.2019.08.004>

- Kirwan 2018** Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, Gallagher CG, Grealley P, Gunaratnam C, Herzig M, Linnane B, McElvaney NG, McKone EF, McNally P, Mullane D, Ní Chróinín M, O'Mahony M, Plant BJ, Jackson AD. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Feb;16(2):209-216. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-149OC. PMID: 30427731.
- Knox 2019** Knox, C., Volkova, N., Han, Z., Wu, R., Wang, L. T., Elbert, A., & Tian, S. (2019, June 5-8). Real-World Outcomes Among Patients With CF Treated With Lumacaftor/Ivacaftor in 2017: an Interim Analysis of Data From the US CF Foundation Patient Registry. European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), Liverpool, UK.
- Lambrelli 2014** Lambrelli D, Rubin J, Cox A, Ramagopalan S, MacLachlan S. Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom. 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making; 2014; Antwerp, Belgium.
- Liou 2001** Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345-52.
- Liou 2020** Liou, T.G., Kartsonaki, C., Keogh, R.H. et al. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep* 10, 6602 (2020).
- Mall 2021** Mall M et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study. Presented at the 24th Deutsche Mukoviszidose-Tagung (DMT) (virtual), 19-20 November 2021.
- McCague 2019** McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, Davis-Marcisak EF, Evans TA, Han ST, Lu Z, Joynt AT, Sharma N, Castellani C, Collaco JM, Corey M, Lewis MH, Penland CM, Rommens JM, Stephenson AL, Sosnay PR, Cutting GR. Correlating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function with Clinical Features to Inform Precision Treatment of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 1;199(9):1116-1126.
- MCDA 2020** Wielokryterialna analiza decyzyjna (MDCA, Multi-Criteria Decision Analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020.
- McGarry 2020** McGarry, L., Lopez, A., Booth, J., Yuan, J., Morlando Geiger, J., Lou, Y., & Moskowitz, S. M. (2020, November 16-19, 2020). Application of the CFQ-R-8D to estimate utility benefit of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis (CF). ISPOR Europe.
- McKone 2014** McKone, E. F., Borowitz, D., Drevinek, P., Griese, M., Konstan, M. W., Wainwright, C., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Plant, B., Munck, A., Jiang, Y., Gilmartin, G., & Davies, J. C. (2014, Nov). Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*, 2(11), 902-910. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70218-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70218-8)
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Milla 2017** Milla, C. E., Ratjen, F., Marigowda, G., Liu, F., Waltz, D., Rosenfeld, M., & *, V. X. P. B. I. G. (2017, Apr 1). Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(7), 912-920. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC>

- Mohindru 2020** Mohindru B, Turner D, Sach T, Bilton D, Carr S, Archangelidi O, Bhadhuri A, Whitty JA. Health State Utility Data in Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open*. 2020 Mar;4(1):13-25.
- Moss 2015** Moss, R. B., Flume, P. A., Elborn, J. S., Cooke, J., Rowe, S. M., McColley, S. A., Rubenstein, R. C., Higgins, M., & Group, V. X. S. (2015, Jul). Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 3(7), 524-533. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00201-5)
- 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 20/04/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r.
- NFZ 43/2022** Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 43/2022/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NICE 2020a** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. Project information. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- NICE 2020b** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Data collection agreement. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- NICE 2020c** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. Project documents. Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566/documents>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- Orphanet 2021** Cystic fibrosis. Orphanet. Dostęp online : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=49 , data dostępu : 04.02.2021.
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting with May 2021 and July 2021 Addendum. Elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg film-coated tablets co-packaged with ivacaftor 150 mg film-coated tablets, TRIKAFTATM, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd. Dostępne online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-psd-july-2021.pdf>
Data ostatniego dostępu: 21.03.2022 r.
- Perkins 2021** Perkins RC, Shah M, Sawicki GS. An evaluation of healthcare utilization and clinical charges in children and adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May;56(5):928-938. doi: 10.1002/ppul.25251. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33621440.

- Polityka lekowa państwa 2018 – 2022** Ministerstwo Zdrowia. Polityka lekowa państwa 2018-2022. Dostęp online : <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-dokument-polityka-lekowa-panstwa-20182022> , data dostępu : 03.02.2021 rok.
- Poltransplant 2016** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (24) 2016. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2017** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (25) 2017. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2018** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (26) 2018. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2019** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 2 (28) 2019. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2020** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (29) 2020. ISSN 1428-0825. Dostęp online: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> , data dostępu: 21.01.2021.
- Poltransplant 2021** Biuletyn Informacyjny Poltransplant. Nr 1 (30) 2021. ISSN 1428-0825. Dostęp online: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf, data dostępu: 22.03.2022.
- PTD 2019** Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce Stan obecny i rekomendacje poprawy Raport 2019. Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy Dostęp Online: https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.03.2022 r.
- PTD 2021** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci W sprawie Rekomendacji nr 68/2021 dnia 10 czerwca 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji.
- Ramsay 2011** Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., Tullis, E., Bell, S. C., Drevinek, P., Griese, M., McKone, E. F., Wainwright, C. E., Konstan, M. W., Moss, R., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Rowe, S. M., Dong, Q., Rodriguez, S., Yen, K., Ordonez, C., Elborn, J. S., & Group, V. X. S. (2011, Nov 3). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 365(18), 1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
- Ramsey 2011** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663-72.
- Ratjen 2017** Ratjen, F., Hug, C., Marigowda, G., Tian, S., Huang, X., Stanojevic, S., Milla, C. E., Robinson, P. D., Waltz, D., Davies, J. C., & group, V. X. i. (2017, Jul). Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 5(7), 557-567. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1)
- Ratjen 2021** Ratjen F et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: Interim Results From a Phase 3, Open-Label Extension Study (VX19-445-107). Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021.

- Rees 2005** Rees, J., Clarke, M.G., Waldron, D. et al. The measurement of response shift in patients with advanced prostate cancer and their partners. *Health Qual Life Outcomes* 3, 21 (2005).
- Rowe 2017** Rowe, S. M., Daines, C., Ringshausen, F. C., Kerem, E., Wilson, J., Tullis, E., Nair, N., Simard, C., Han, L., Ingenito, E. P., McKee, C., Lekstrom-Himes, J., & Davies, J. C. (2017, Nov 23). Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 377(21), 2024-2035. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709847>
- Rubin 2022** Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *Journal of Medical Economics*. Published online May 13, 2022:1-30. doi:10.1080/13696998.2022.2077550
- Sands 2017a** Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, et al. ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1. *Pediatrics Polska* 92 (2017) 431-445.
- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczytas-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 dostępu: 04.02.2021.
- Sawicki 2012** Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jun;47(6):523-33.
- Sawicki 2015** Sawicki, G. S., McKone, E. F., Pasta, D. J., Millar, S. J., Wagener, J. S., Johnson, C. A., & Konstan, M. W. (2015, Oct 1). Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(7), 836-842. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0578OC>
- Sawicki 2017** Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF ea, editors. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. . American Thoracic Society International Conference 2017 May 19-24, 2017; Washington, DC.
- Sawicki 2019** Sawicki GS, Van Brunt K, Booth J, Bailey E, Millar SJ, Konstan MW, et al., editors. Burden of Illness in People ≥12 Years of Age With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation. 33rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 2019 October 31-November 2; Nashville, TN.
- Singer 2017** Singer JP, Katz PP, Soong A, Shrestha P, Huang D, Ho J, Mindo M, Greenland JR, Hays SR, Golden J, Kukreja J, Kleinhenz ME, Shah RJ, Blanc PD. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. *Am J Transplant*. 2017 May;17(5):1334-1345.
- Solem 2014** Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A535.
- Solem 2016** Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Apr 21;14:63.

- Stanowisko PTM, KKdsChP i KKdsChPD 2021**
 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Konsultanta Krajowego ds. Chorób Płuc Dzieci W sprawie Rekomendacji nr 68/2021 dnia 10 czerwca 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji. Warszawa, dn. 14.06.2021 r. Dostęp online: <https://pcfs.pl/stanowisko-polskiego-towarzystwa-mukowiscydozy-i-konsultantow-krajowych-2/>
 Data ostatniego dostępu: 25.03.2022 r.
- Stelmach 2004**
 Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Koszty leczenia farmakologicznego i ich uwarunkowania w opiece ambulatoryjnej nad chorymi na mukowiscydoze. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(9-10):415-9.
- Stephan 2020**
 Stephan EM, Nemastil CJ, Salvator A, et al. Practitioner Due Diligence: Real-World Lumacaftor/Ivacaftor Use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(5):431-436. doi:10.5863/1551-6776-25.5.431
- Suri 2001**
 Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, Thompson S, Bush A, Wallis C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Oct 20;358(9290):1316-21.
- Sutharsan 2020**
 Sutharsan, S., Van Braeckel, E., Duckers, J., MacGregor, G., Tullis, E., Wainwright, C., Watson, D., Ahluwalia, N., Bruinsma, B. G., Harris, C., Lam, A., Lou, Y., Moskowitz, S. M., Waltz, D., McKone, E. F., & Mall, M. A. (2020, November 18-21, 2020). 24-week efficacy and safety of ELX/TEZ/IVA in people with CF homozygous for F508del-CFTR: A phase 3b randomized controlled study. *Digital Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT)*
- Suthoff 2016**
 Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2016 Sep;19(9):845-51.
- Taylor-Cousar 2017**
 Taylor-Cousar, J. L., Munck, A., McKone, E. F., van der Ent, C. K., Moeller, A., Simard, C., Wang, L. T., Ingenito, E. P., McKee, C., Lu, Y., Lekstrom-Himes, J., & Elborn, J. S. (2017, Nov 23). Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 377(21), 2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>
- Taylor-Cousar 2017**
 Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023
- Taylor-Cousar 2019**
 Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, McKee CM, Waltz D, Moskowitz SM, Savage J, Xuan F, Rowe SM. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019 Jun 17;5(2):00082-2019.
- Thorat 2021**
 Thorat T, McGarry LJ, Jariwala-Parikh K, Limone B, Bonafede M, Chandarana K, Konstan MW. Long-Term Impact of Ivacaftor on Healthcare Resource Utilization Among People with Cystic Fibrosis in the United States. *Pulm Ther.* 2021 Jun;7(1):281-293. doi: 10.1007/s41030-021-00154-9. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33913076; PMCID: PMC8137794.
- Tierney 2007**
 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007 Jun 7;8:16.

- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Van Brunt 2021** Kate Van Brunt, MSc; Chad Gwaltney, PhD; Deborah J Kaley, RN, MSN, AE-C; Robert Krupnick, PhD; Michael Phinney, MBA; Evan Bailey, MD; Katie Bresnick, PhD; Jason Booth, MPH. Impact of Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Among People With Cystic Fibrosis and Caregivers in the US: A Qualitative Study. Presented at the 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021.
- Vertex 2020b** A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. Clinical Study Report (Study VX18-445-109; version 1.0). October 16, 2020.
- Vertex 2020c** Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: Protocol VX14-661-110.
- Vertex 2021** Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Study 106 indirect treatment comparison in F/F patients aged 6-11 years. ELX/TEZ/IVA Indirect Treatment Comparison Technical Summary. June 2021 (dane nieopublikowane).
- Volkova 2020** Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros. 2020 Jan;19(1):68-79.
- Wahl 2005** Wahl AK, Rustøen T, Hanestad BR, Gjengedal E, Moum T. Living with cystic fibrosis: impact on global quality of life. Heart Lung. 2005 Sep-Oct;34(5):324-31.
- Wainwright 2015** Wainwright, C. E., Elborn, J. S., Ramsey, B. W., Marigowda, G., Huang, X., Cipolli, M., Colombo, C., Davies, J. C., De Boeck, K., Flume, P. A., Konstan, M. W., McColley, S. A., McCoy, K., McKone, E. F., Munck, A., Ratjen, F., Rowe, S. M., Waltz, D., Boyle, M. P., Group, T. S., & Group, T. S. (2015, Jul 16). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med, 373(3), 220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
- Walker 2019** Walker, S., Flume, P., McNamara, J., Solomon, M., Chilvers, M., Chmiel, J., Harris, R. S., Haseltine, E., Stiles, D., Li, C., Ahluwalia, N., Zhou, H., Owen, C. A., Sawicki, G., & Group, V. X. I. (2019, Sep). A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 18(5), 708-713. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009>
- Whiting 2014** Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen J. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2014 Mar;18(18):1-106.
- Yi 2003** Yi MS, Britto MT, Wilmott RW, Kotagal UR, Eckman MH, Nielson DW, Kociela VL, Tsevat J. Health values of adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 2003 Feb;142(2):133-40.
- Zemanick 2021** Zemanick, E. T., Taylor-Cousar, J. L., Davies, J., Gibson, R. L., Mall, M. A., McKone, E. F., McNally, P., Ramsey, B. W., Rayment, J. H., Rowe, S. M., Tullis, E., Ahluwalia, N., Chu, C., Ho, T., Moskowitz, S. M., Noel, S., Tian, S., Waltz, D., Weinstock, T. G., Xuan, F., Wainwright, C. E., McColley, S. A., & Group, V. X. S. (2021, Mar 18). A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>