

# Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

## Kaftrio<sup>®</sup> + Kalydeco<sup>®</sup> (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*)

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[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 20 maja 2022 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 CFTR

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	11
1 Cel analizy .....	12
2 Metodyka .....	13
2.1 Porównywane scenariusze .....	14
2.2 Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
2.3 Perspektywa analizy .....	21
2.4 Horyzont czasowy .....	22
3 Populacja docelowa .....	23
3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej .....	23
3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	26
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	28
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	29
3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów .....	29
3.5.1 Scenariusz istniejący .....	33
3.5.2 Scenariusz nowy .....	37
4 Analiza kosztów .....	45
4.1 Koszt lekowy terapii Kaftrio + Kalydeco , Symkevi + Kalydeco oraz Kalydeco .....	47
4.2 Zestawienie kosztów miesięcznych .....	49
5 Podsumowanie danych wejściowych modelu .....	49
5.1 Analiza podstawowa .....	49
5.2 Analiza wrażliwości .....	51
6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	52
7 Wyniki analizy wpływu na budżet .....	53

---

7.1	[REDACTED]	53
7.1.1	Wariant podstawowy	53
7.1.2	Wariant minimalny	58
7.1.3	Wariant maksymalny	62
7.2	Analiza [REDACTED]	67
7.2.1	Wariant podstawowy	67
7.2.2	Wariant minimalny	70
7.2.3	Wariant maksymalny	73
7.3	Analiza wrażliwości	75
8	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	80
9	Aspekty etyczne i społeczne	80
10	Dyskusja i ograniczenia	82
11	Wnioski końcowe	85
12	Załączniki	87
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	87
	Spis Tabel	88
	Spis Wykresów	90
	Piśmiennictwo	91

## Wykaz skrótów

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

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 CFTR

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor, skrótowo oznaczany ELX/TEZ/IVA) oraz Kalydeco (iwakaftor, IVA) 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

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

- **scenariuszu istniejącym** obrazującym stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), w którym finansowane ze środków publicznych od 1 maja 2022 roku (MZ 20/04/2022) są terapia skojarzona Kaftrio+Kalydeco w populacji powyżej 12 r. ż. z mutacjami F/F oraz F/MF, terapia skojarzona Symkevi+Kalydeco w populacji powyżej 6 r.ż. z mutacjami F/F oraz F/RF, a także od 1 listopada 2020 roku (MZ 21/10/2020) monoterapia Kalydeco w populacji powyżej 1 r.ż. z mutacją bramkującą.
- **scenariuszu nowym** odpowiadającym sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w rozszerzonym zakresie wskazań, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”. W scenariuszu tym terapia skojarzona Kaftrio + Kalydeco stopniowo przejmuje udziały rynkowe od obecnego standardu leczenia (SoC) oraz TEZ/IVA+IVA i IVA.

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

W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w horyzoncie pierw-

szych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2023 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje lata 2023-2024. Horyzont obejmuje tym samym czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leków Kaftrio i Kalydeco we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uwzględniono szeroki zakres bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem mukowiscydozy:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA (Kaftrio + 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.

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (AE Kaftrio 6+ 2022).

Cenę zbytu netto produktów Kaftrio i Kalydeco ( [REDACTED] ) ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech głównych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne założenia dotyczące tempa penetracji rynkowej przez wnioskowaną terapię. Przeprowadzono także obliczenia w wariantach uzupełniających, stanowiących dodatkowy element analizy wrażliwości.

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

Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy w Polsce oszacowano na [REDACTED] osób, zakładając, że średnioroczna liczba cho-

rych w Polsce pozostaje z roku na rok na podobnym poziomie. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi [REDAKT] osób, przy czym średnia roczna liczba pacjentów z mukowiscydozą w Polsce wydaje się stabilna i w najbliższym czasie nie powinna ulec zmianie.

Oszacowanie tempa penetracji rynkowej przeprowadzono wspólnie dla wszystkich refundowanych, aktywnych terapii w mukowiscydozie. Przyjęto, że łączne zapotrzebowanie na te terapie przyrasta obecnie od 1 marca 2022 roku (scenariusz istniejący), przy czym od 1 stycznia 2023 roku (planowane rozszerzenie wskazań dla Kaftrio + Kalydeco), zapotrzebowanie łącznie nie zmieni się, jednak zmienią się: liczebność populacji docelowej oraz wzajemne udziały poszczególnych terapii, tj. ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz IVA.

Podobnie jak w poprzednim wniosku refundacyjnym dla Kaftrio + Kalydeco (AWA 67/2021), tempo wchodzenia pacjentów na aktywną terapię oszacowano na podstawie analizy porównawczej udziałów rynkowych refundowanego od stycznia 2019 roku leku Spinraza (nusinersen) w ramach leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Lek ten oraz jednostkę chorobową wybrano ze względu na podobieństwo do rozważanej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Spinraza, podobnie jak Kaftrio i Kalydeco jest przełomową opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu choroby rzadkiej, w której do momentu jej refundacji nie było dostępnych żadnych opcji aktywnego leczenia choroby, przez co nie konkuruje ona bezpośrednio z żadnym innym lekiem (MZ 20/04/2022). Można zatem oczekiwać, że podobnie do terapii ELX/TEZ/IVA+IVA,

ze względu na brak konkurencji oraz drastyczny wpływ na poprawę jakości życia chorych, relatywnie szybko jej stosowanie zostanie rozpowszechnione w populacji docelowej.

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w modelu obliczeniowym przygotowanym w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, w scenariuszu istniejącym, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie wynosi [REDAKT] osób. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco



w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób.

Na koniec przyjętego horyzontu czasowego, założona liczba pacjentów otrzymujących terapię Kaftrio + Kalydeco wynosi [REDACTED] pacjentów w wariantcie podstawowym [REDACTED] względem scenariusza istniejącego). W wariantcie minimalnym przyrost względem scenariusza istniejącego to [REDACTED] pacjentów i łączna liczba leczonych w scenariuszu nowym wynosi 868 osób. Analogiczne wartości w wariantcie maksymalnym, to [REDACTED] i [REDACTED] pacjentów.

### Wpływ na budżet płatnika

#### Wariant podstawowy

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku [REDACTED]**

Prawdopodobne wydatki na aktywne leczenie (Kaftrio, Symkevi oraz Kalydeco) wzrosną w scenariuszu nowym o [REDACTED] zł w Roku 1 oraz o [REDACTED] zł w roku drugim przyjętego horyzontu czasowego. Prognozowana łączna wartość refundacji produktów leczniczych wchodzących w skład terapii Kaftrio + Kalydeco w scenariuszu nowym wyniesie w latach 2023-2024 kolejno [REDACTED] zł oraz [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o [REDACTED] zł i [REDACTED] zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco podawany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o [REDACTED] zł i [REDACTED] zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o [REDACTED] zł w pierwszym roku i o [REDACTED] zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

[REDACTED]  
[REDACTED] **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku.**

#### Wariant minimalny

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku [REDACTED]**

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED] **wydatki płatnika**

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 CFTR

**publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku.**

#### Wariant maksymalny

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku [REDACTED]**

**wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego **wzrosną o [REDACTED] zł w 2023 roku i [REDACTED] zł w 2024 roku.**

#### Wnioski końcowe

Wnioskowana terapia tj. leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów *CFTR*. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów *CFTR* działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek *CFTR* i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy (*Clancy 2018, Taylor-Cousar 2019*). Zastosowanie terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia z genotypami F/x spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, kolejno o [REDACTED] zł

oraz [REDACTED] zł w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu do wydatków prognozowanych w scenariuszu istniejącym, czyli przy założeniu ograniczonej refundacji aktywnych terapii mukowiscydozy. Średnioroczna liczba pacjentów leczonych schematem ELX/TEX/IVA+IVA wynosi w scenariuszu nowym [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku oraz [REDACTED] pacjentów w drugim roku refundacji, co oznacza wzrost w stosunku do scenariusza istniejącego o, odpowiednio, [REDACTED] i [REDACTED] średniorocznej liczby pozostających na aktywnym leczeniu.

W obliczu korzyści z zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, nadal wysokiej i niezaspokojonej potrzeby klinicznej u części chorych oraz stosunkowo ograniczone przewidywane dodatkowe wydatki płatnika przy rozszerzeniu wskazań do stosowania wnioskowanej terapii, wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie leczenia mukowiscydozy wydaje się w pełni uzasadnione.

Jakkolwiek terapie objawowe pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie wielu istotnych obszarów patologii charakterystycznych dla mukowiscydozy, żadna z nich nie może spowodować poprawy w zakresie nieprawidłowego działania białka *CFTR*, stanowiącego mechanizm przyczynowy choroby.

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

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio (eleksakaftor, tezakaftor, iwakaftor, skrótowo oznaczany ELX/TEZ/IVA) oraz Kalydeco (iwakaftor, IVA) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 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, 37,5 mg/25 mg/50 mg,
- Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek, 75 mg,  
oraz
- Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek, 75 mg/50 mg/100 mg,
- Kalydeco (iwakaftor), 28 tabletek, 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*).

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

## 2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- określenie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej interwencji,
- określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem liczby chorych leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym terapia skojarzona lekami Kaftrio oraz Kalydeco jest refundowana w populacji o genotypie F/F i F/MF od 12 r.ż.) oraz nowym (stan po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco w ramach programu lekowego do wszystkich pacjentów w wieku od 6 lat, z co najmniej jedną mutacją F508del genu *CFTR* – F/x),
- ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów płatnika publicznego dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Kaftrio +Kalydeco, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego i kosztem realizacji scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (liczebność populacji, udziały, wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

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

## 2.1 Porównywane scenariusze

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

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny zgodny obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. (*MZ 20/04/2022*). W scenariuszu istniejącym stan refundacji aktywnych terapii w mukowiscydozie przedstawia się następująco:

- **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**);
- **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**).

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco w rozszerzonym zakresie wskazań, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.

Zgodnie z proponowanym rozszerzonym zakresem wskazań dla terapii Kaftrio + Kalydeco, populacja rozważana w scenariuszu nowym obejmuje wszystkich pacjentów od 6 r.ż., którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (*CFTR*). Zatem populacja, która w scenariuszu nowym dodatkowo będzie spełniać nowe kryteria włączenia do programu B.112. na terapię Kaftrio + Kalydeco (obecnie mogąca otrzymać terapię IVA, TEZ/IVA+IVA lub tylko leczenie standardowe, SoC w zależności od wieku oraz występującej mutacji) obejmuje 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**,
- a także 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).

Łącznie cała rozszerzona populacja docelowa dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco oznaczana jest w analizie skrótowo symbolem F/x (co najmniej jeden allel z mutacją F508del genu *CFTR*).

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

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

Tabela 1. 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)
<b>Kaftrio (iwakaftor, tezakaftror, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 75 mg/50 mg/100 mg,</b>	<b>00351167143902</b>	<b>47 389,85 zł</b>	<b>49 759,34 zł</b>	<b>49 759,34 zł</b>	<b>0 zł (bezpłatny)</b>
<b>Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 150 mg</b>	<b>00351167136201</b>	<b>27 103,63 zł</b>	<b>28 458,81 zł</b>	<b>28 458,81 zł</b>	<b>0 zł (bezpłatny)</b>
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)
<b>Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powł. a 75 mg</b>	<b>00351167144503</b>	<b>27 103,63 zł</b>	<b>28 458,81 zł</b>	<b>28 458,81 zł</b>	<b>0 zł (bezpłatny)</b>
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 2.

Tabela 2. Wnioskowane warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco przeznaczonych do stosowania w ramach rozszerzonych wskazań.

Nazwa i zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
<b>Kaftrio (iwakaftor, tezakaftror, eleksakaftor), 56 tabletek powł. a 75 mg/50 mg/100 mg,</b>	<b>00351167143902</b>	<b>47 389,85 zł</b>	<b>49 759,34 zł</b>	<b>49 759,34 zł</b>	<b>0 zł (bezpłatny)</b>

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



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 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 których 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, Iwakaftor, 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, Iwakaftor, 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 CFTR

[Redacted text block 1]

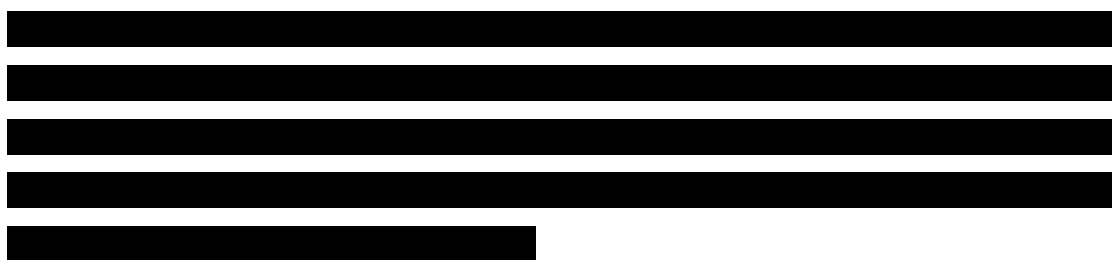
[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

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 CFTR



Wnioskowane warunki objęcia refundacją leków Kaftrio podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. 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 <sup>1)</sup>	43 879,49 zł	43 879,49 zł
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	47 389,85 zł	47 389,85 zł
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	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 <sup>4)</sup>	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 <sup>5)</sup>	1 567,12 zł	1 567,12 zł

**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 CFTR

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> W oparciu o dawkowanie zgodne z *ChPL Kaftrio* i wnioskowanym programem lekowym.

<sup>5)</sup> Według ceny zbytu netto.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją leków Kalydeco podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kalydeco .

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Nazwa handlowa	Kalydeco	Kalydeco
Kod EAN	00351167136201	00351167144503
Substancja czynna	Iwakaftor	Iwakaftor
Dawka	150 mg	75 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	28 tabletek powl.	28 tabletek powl.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	W ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	25 095,95 zł	25 095,95 zł
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	27 103,63 zł	27 103,63 zł
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	28 458,81 zł	28 458,81 zł
Grupa limitowa	W ramach istniejącej grupy limitowej „1216. Iwakaftor”	W ramach istniejącej grupy limitowej „1216. Iwakaftor”
Podstawa limitu	Nie	Nie

**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 CFTR

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
PDD <sup>4)</sup>	Iwakaftor: 150 mg	Iwakaftor: 75 mg
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 <sup>5)</sup>	896,28 zł	896,28 zł

[Redacted]

[Redacted]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> W oparciu o dawkowanie zgodne z *ChPL Kalydeco 2022* i wnioskowanym programem lekowym.

<sup>5)</sup> Według ceny zbytu netto.

### 2.3 Perspektywa analizy

Wyniki analizy zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego, czyli perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (*AOTMiT 2016*). Przyjęta perspektywa jest również zgodna z perspektywą przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 6+ 2022*).

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 CFTR

## 2.4 Horyzont czasowy

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

W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2023 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje lata 2023-2024. Ze względu na przyjęte w analizie założenia o przejmowaniu udziałów rynkowych terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, zakładające osiągnięcie zakładanych udziałów docelowych w drugim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej, przyjęty horyzont czasowy pozwala na przedstawienie wyników w sytuacji stabilizacji wielkości sprzedaży, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Dodatkowo, w modelu analizy wpływu na budżet uwzględniono sytuację refundacyjną w programie leczenia mukowiscydozy także w 2022 roku, w związku z rozpoczęciem finansowania leków Kaftrio, Symkevi oraz Kalydeco w nowych wskazaniach, czyli dodatkowych podgrupach pacjentów.

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

## 3 Populacja docelowa

### 3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

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

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

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, a częstość jej występowania zależy od populacji i regionu. Polski Rejestr Mukowiscydozy prowadzony był do 2012 r. i obejmował ok. 1552 żyjących chorych (z czego 34,5% stanowili dorośli). Z kolei w 2015 r. przeprowadzono badanie ankietowe w ramach „Audyty ośrodków leczenia mukowiscydozy”, na podstawie którego liczbę chorych w Polsce oszacowano na blisko 2000. Jak jednak wskazują autorzy cytowanego źródła oszacowanie to obciążone jest znaczącą niepewnością, z uwagi na niepełny udział ankietowanych ośrodków, jak i możliwość wykazywania tych samych pacjentów przez więcej niż jeden ośrodek. W toku prac prowadzonych na początku 2019 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 CFTR

w Ministerstwie Zdrowia oszacowano, że w latach 2010–2017 na mukowiscydozę cierpiało w Polsce 2,8–3,6 tys. osób (Sands 2019). Z kolei na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2000–2018 liczbę chorych na mukowiscydozę w Polsce oszacowano na ok. 2400; jak jednak zaznaczono, liczba ta jest jedynie oszacowaniem, obciążonym niepewnością, z uwagi na brak krajowego rejestru (Rachel 2020, Sands 2019). Obecnie polskie ośrodki zajmujące się opieką nad chorymi na mukowiscydozę raportują pacjentów do europejskiego rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ang. *ECFS Patient Registry*). Najbardziej aktualny z dostępnych, corocznie publikowanych raportów z tego rejestru zawiera szacunkowe liczby chorych na mukowiscydozę w 2019 roku. Przy szacowanym pokryciu populacji na >60%, liczbę zarejestrowanych chorych na CF w Polsce określono na 1 242 osób (pacjenci zarejestrowani i nie utraceni z obserwacji), z czego 1 194 odbyło w tym roku co najmniej jedną wizytę w ośrodku. Ponad 70% (N = 863) polskich chorych żyjących w 2019 stanowiły dzieci, a niespełna 30% (N = 368) – osoby dorosłe; średnią wieku chorych oszacowano na 14,2 lata, najstarszy żyjący pacjent miał 56,7 lat (Orenti 2021).

Zgodnie z najbardziej aktualnymi, opublikowanymi danymi z rejestru europejskiego, wśród chorych na mukowiscydozę w Polsce w 2019 r., genotypowanie miało wykonane 99,83% chorych, w tym u 92,79% oznaczone zostały mutacje na obu allelach genu *CFTR*. Ponad 83% chorych posiadało co najmniej jedną mutację F508del, a homozygoty F508del stanowiły ok. 43% polskiej populacji chorych; nie zidentyfikowano natomiast opublikowanych danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania genotypu F508del/MF. Częstości innych (niż F508del) mutacji powodujących mukowiscydozę podano w cytowanym raporcie w odsetku alleli, dla całej populacji rejestru, bez podziału na poszczególne kraje europejskie. Ogółem, najczęściej występującą mutacją w Europie jest F508del – występująca na 60,44% testowanych alleli. Dwie kolejne pod względem częstości mutacje, G542X i N1303K (mutacje klasy I, należące do grupy mutacji MF), stwierdzono już tylko, odpowiednio, na 2,71% i 2,15% alleli. Spośród mutacji klasyfikowanych jako GF lub RF najczęściej stwierdzano mutację G551D, na 1,29% przetestowanych alleli (Orenti 2021). Widoczna jest więc znaczna dysproporcja pomiędzy odsetkami chorych z genotypami F/F i F/MF a pozostałymi genotypami.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania w europejskiej populacji chorych (uwzględnionych w rejestrze ECFS) mutacji stwierdzanych na co najmniej 1% alleli. W tabeli wyróżniono mutacje definiujące docelową populację wnioskowanego programu lekowego: czcionką **bold** wyróżniono mutacje F508del i MF (mutacje kwalifikowano jako MF w oparciu o wykaz mutacji MF przyjęty w protokole badania klinicznego wnioskowanej terapii trójskładnikowej u chorych o genotypie

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 *CFTR*



F508del/MF), natomiast podkreśleniem mutacje GF i RF (mutacje kwalifikowano w oparciu o wykaz mutacji przyjęty w protokole badania klinicznego wnioskowanej terapii trójskładnikowej u chorych o genotypie F508del/GF i F508del/RF (APD Kaftrio 6+ 2022).

Tabela 5. Mutacje genu *CFTR* występujące najczęściej ( $\geq 1\%$  alleli) w populacji pacjentów uwzględnionych w ramach europejskiego rejestru (*Orenti 2021*).

Nazwa mutacji	Odsetek testowanych alleli [%]
F508del	60,44%
G542X	2,71%
N1303K	2,15%
G551D	1,29%
W1282X	1,06%
2789+5G->A	1,06%
3849+10kbC->T	1,01%
<i>CFTR</i> dele2,3	1,00%

Głównym problemem w rzetelnym określeniu liczby chorych na mukowiscydozę w Polsce jest brak centralnego rejestru chorych. Dane archiwalne z prowadzonego do 2012 roku rejestru również nie są kompletne, ponieważ pochodziły tylko z części ośrodków leczących chorych na mukowiscydozę. Niestety podobnie wygląda aktualne raportowanie przez Polskę do Rejestru Pacjentów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy ECFS. Dodatkowo, populację docelową dla terapii Kaftrio (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) stanowią pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa, natomiast w ramach przeglądu danych epidemiologicznych nie zidentyfikowano polskich danych, na podstawie których możliwe było rzetelne ustalenie częstości występowania pacjentów z takim genotypem. Oszacowanie to możliwe było natomiast na podstawie niepublikowanych na moment sporządzania analizy danych z rejestru ECFS z 2020 roku, dostarczonych przez Wnioskodawcę. Źródło to, ze względu na jego wysoką wiarygodność, aktualność prezentowanych danych oraz dostępność informacji pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej (udziały poszczególnych genotypów, podział ze względu na wiek pacjentów) wykorzystano do oszacowania populacji docelowej w ramach analizy wpływu na budżet. Szczegółowe omówienie przeprowadzonych obliczeń przedstawia kolejny rozdział.

### 3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (jego projekt przedstawiono w dokumencie *APD Kaftrio 6+ 2022*). Docelową populację programu stanowią pacjenci z rozpoznaniem mukowiscydozy, w wieku powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (*CFTR*, z ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). W istniejącym oraz wnioskowanym programie lekowym nie przewidziano dodatkowych kryteriów kwalifikacji do danego leczenia, z wyjątkiem tych wynikających z zapisów odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz konieczności udzielenia zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące polskich pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, dostarczone przez Wnioskodawcę. Na podstawie powyższych danych możliwe było dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najważniejszych parametrów, takich jak rozkład wieku chorych oraz rozpowszechnienie wskazanego we wniosku refundacyjnym genotypu. W pierwszej kolejności wykonano ekstrapolację surowych danych raportowanych przez Polskę do europejskiego rejestru pacjentów z mukowiscydozą. Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy w Polsce oszacowano na █████ osóbk, zakładając, że średnioroczna liczba chorych w Polsce pozostaje z roku na rok na podobnym poziomie. Tabela poniżej przedstawia otrzymane surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy aktualne na 31 grudnia 2020 roku.

Tabela 6. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/x.

Wiek	Razem	F/F	F/MF	F/G	F/RF	F/inne	bez allele F
0 do <12 miesięcy	██	██	█	█	█	█	█
1 do <2 lat	██	██	██	█	█	█	█
2 do <6 lat	██	██	██	█	██	██	██
6 do <12 lat	██	██	██	█	██	██	██
12+ lat	██	██	██	█	██	██	██
<b>Razem</b>	██	██	██	█	██	██	██

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 CFTR

Mając na uwadze, że dane Rejestru nie obejmują całej polskiej populacji chorych na mukowiscydozę, dane rzeczywiste przedstawione w powyższej tabeli zostały przeskalowane liniowo, tak by finalna ich liczba wyniosła [REDACTED] chorych.

Tabela 7. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/x – dane przeskalowane.

Wiek	Razem	F/F	F/MF	F/G	F/RF	F/inne	bez allele F
0 do <12 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 do <2 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 do <6 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6 do <12 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12+ lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Razem 6+ lat</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie liczebności łącznej populacji pacjentów z mukowiscydożą oszacowano wielkość populacji docelowej dla terapii Kaftrio + Kalydeco w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym. Odnosząc wnioskowane rozszerzenie wskazań do obecnych kryteriów włączenia w programie lekowym B.112. można zauważyć, że łączna populacja objęta leczeniem aktywnym zostanie powiększona o pacjentów z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat ([REDACTED] osób) oraz o pacjentów o genotypach F/inna mutacja ([REDACTED] osób). W pozostałych podgrupach od 1 marca 2022 roku są już dostępne terapie refundowane: ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz IVA, zmieni się natomiast zakres możliwości stosowania w ich obrębie schematu ELX/TEZ/IVA+IVA.

Liczebność populacji docelowej w porównywanych scenariuszach, w podziale na poszczególne genotypy pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji w wieku od 6 lat, docelowej dla aktywnych terapii mukowiscydozy w porównywanych scenariuszach.

Populacja/wiek		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
F/F	6-11 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
	> 12 lat	[REDACTED]	[REDACTED]
	<b>łącznie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
F/MF	6-11 lat	[REDACTED]	[REDACTED]

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Populacja/wiek		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
	> 12 lat	■	■
	<b>łącznie</b>	■	■
F/G	6-11 lat	■	■
	> 12 lat	■	■
	<b>łącznie</b>	■	■
F/RF	6-11 lat	■	■
	> 12 lat	■	■
	<b>łącznie</b>	■	■
F/x	6-11 lat	■	■
	> 12 lat	■	■
	<b>łącznie</b>	■	■
<b>łącznie</b>		■	■

W scenariuszu istniejącym, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie (rozważanych w niniejszej analizie) wynosi ■ osób. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi ■ osób. Jednocześnie przyjęto, że średnia roczna liczba pacjentów z mukowiscydozą w Polsce jest stabilna, tzn. w najbliższym czasie jej liczebność nie ulegnie zmianie. Jednocześnie w analizie wrażliwości zbadano wariant, w którym założono przyrost liczebności (trend wykładniczy) pacjentów z mukowiscydozą.

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kaftrio jest on wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem u pacjentów powyżej 6 roku życia, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (*ChPL Kaftrio*).

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej interwencji są spójne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w związku z czym liczebność populacji obejmującej wszystkich pa-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

cyjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością populacji docelowej, oszacowaną w Rozdziale 3.2. Do terapii Kaftrio + Kalydeco kwalifikują się pacjenci o genotypie F/x w wieku co najmniej 6 lat, czyli łącznie [REDACTED] osób.

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

Produkt leczniczy Kaftrio jest obecnie stosowany w Polsce w programie leczenia mukowiscydozy (B.112.), w zakresie subpopulacji o genotypach F/F i F/MF, w wieku od 12 lat. Jednakże ze względu na rozpoczęcie refundacji od 1 marca 2022 roku, brak jest obecnie danych ilu pacjentów rzeczywiście otrzymuje terapię skojarzoną ELX/TAZ/IVA+IVA.

### 3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych podrozdziałach omówiono oszacowanie struktury udziałów poszczególnych opcji terapeutycznych w dwóch porównywanych scenariuszach analizy: scenariuszu istniejącym oraz nowym. Wyznaczone udziały poszczególnych aktywnych terapii oraz SoC stanowią podstawę oszacowania zużycia wchodzących w ich skład leków i tym samym oszacowania możliwych wydatków płatnika.

Oszacowanie tempa penetracji rynkowej przeprowadzono wspólnie dla wszystkich refundowanych, aktywnych terapii w mukowiscydozie. Przyjęto, że łączne zapotrzebowanie na te terapie przyrasta obecnie od 1 marca 2022 roku (scenariusz istniejący), przy czym od 1 stycznia 2023 roku (planowane rozszerzenie wskazań dla Kaftrio + Kalydeco), zapotrzebowanie łącznie nie zmieni się, jednak zmienią się: liczebność populacji docelowej oraz wzajemne udziały poszczególnych terapii, tj. ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz IVA.

Podobnie jak w poprzednim wniosku refundacyjnym dla Kaftrio + Kalydeco (AWA 67/2021), tempo wchodzenia pacjentów na aktywną terapię oszacowano na podstawie analizy porównawczej udziałów rynkowych refundowanego od stycznia 2019 roku leku Spinraza (nusinersen) w ramach leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Lek ten oraz jednostkę chorobową wybrano ze względu na podobieństwo do rozważanej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Spinraza, podobnie jak Kaftrio i Kalydeco jest przełomową opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu choroby rzadkiej, w której do momentu jej refundacji nie było dostępnych żadnych opcji aktywnego leczenia choroby, przez co nie konkuruje ona bezpośrednio z żadnym innym lekiem (MZ 20/04/2022). Można zatem oczekiwać, że podobnie do terapii

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 CFTR

ELX/TEZ/IVA+IVA, ze względu na brak konkurencji oraz drastyczny wpływ na poprawę jakości życia chorych, relatywnie szybko rozpowszechni się ona w populacji docelowej.

Dane dotyczące miesięcznej sprzedaży leku Spinraza w pierwszych dwóch latach refundacji pozyskano z bazy leków portalu *statystyki.nfz.gov.pl*. Z informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOT-MiT, na podstawie której podjęto decyzję o refundacji (*AWA Spinraza 2017*), wynika, że populacja docelowa dla leku Spinraza wynosi 719 pacjentów. Jednakże z danych NFZ wynika, że już w grudniu 2020 roku w programie lekowym leczenie otrzymało 723 pacjentów, a więc więcej, niż prognozowano w scenariuszu podstawowym. Ponieważ w analizie weryfikacyjnej Agencji podano także zakres liczebności tej populacji podany przez ekspertów (600-800 osób), w niniejszym opracowaniu jako graniczną wartość populacji dla Spinrazy przyjęto 800 chorych. Liczbę tą porównywano z liczbą pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach, otrzymując w ten sposób oszacowanie udziałów rynkowych przejętych przez lek Spinraza w kolejnych miesiącach (Tabela 9).

Tabela 9. Oszacowanie udziałów rynkowych leku Spinraza w pierwszych dwóch latach refundacji.

Okres	Pacjenci leczeni w danym miesiącu	Narastająco od początku refundacji	Nowi pacjenci w danym miesiącu	Udział rynkowy <sup>1)</sup>
01.2019	0	0	0	0,0%
02.2019	0	0	0	0,0%
03.2019	2	2	2	0,3%
04.2019	12	13	11	1,6%
05.2019	58	67	54	8,4%
06.2019	107	131	64	16,4%
07.2019	151	203	72	25,4%
08.2019	178	275	72	34,4%
09.2019	178	323	48	40,4%
10.2019	195	377	54	47,1%
11.2019	173	415	38	51,9%
12.2019	161	442	27	55,3%
01.2020	197	498	56	62,3%
02.2020	195	525	27	65,6%
03.2020	180	555	30	69,4%
04.2020	192	581	26	72,6%
05.2020	183	602	21	75,3%

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 CFTR

Okres	Pacjenci leczeni w danym miesiącu	Narastająco od początku refundacji	Nowi pacjenci w danym miesiącu	Udział rynkowy <sup>1)</sup>
06.2020	186	623	21	<b>77,9%</b>
07.2020	211	649	26	<b>81,1%</b>
08.2020	171	658	9	<b>82,3%</b>
09.2020	191	674	16	<b>84,3%</b>
10.2020	160	686	12	<b>85,8%</b>
11.2020	181	704	18	<b>88,0%</b>
12.2020	206	723	19	<b>90,4%</b>

<sup>1)</sup> Obliczony jako iloraz liczby pacjentów leczonych narastająco od początku refundacji i liczebności populacji docelowej (800).

Do obliczonych udziałów rynkowych dopasowano model parametryczny, na podstawie którego zaprognozowano udziały rynkowe w kolejnych miesiącach refundacji. Do prognozy udziałów rynkowych terapii aktywnych w mukowiscydozie wykorzystano dane NFZ dotyczące sprzedaży leku Spinraza (nusinersen) w pierwszych dwóch latach refundacji (<https://statystyki.nfz.gov.pl>) oraz ich ekstrapolację przy pomocy modelu parametrycznego na dalszy okres. Jako dopasowywany model parametryczny wykorzystano przeskalowaną sigmoidalną funkcję unipolarną o jednym wolnym parametrze ( $\alpha$ ):

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

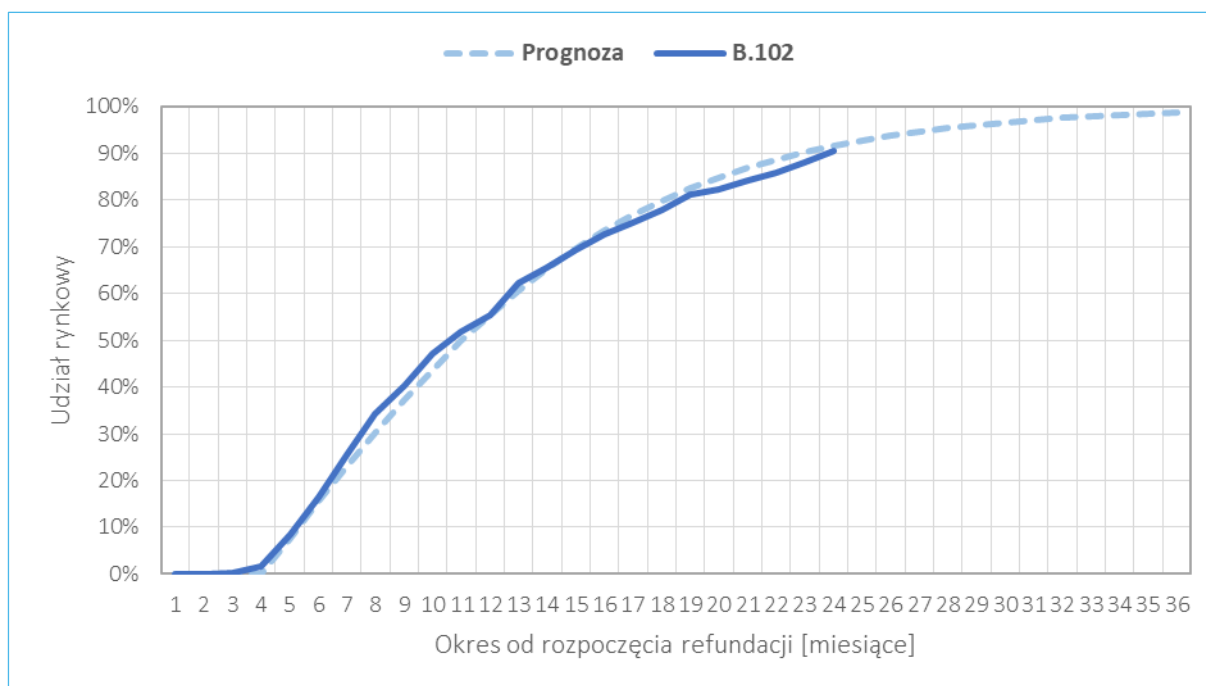
Przeskalowana sigmoidalna funkcja unipolarna ma ważne charakterystyki, które sprawiają, że jest ona naturalnym kandydatem do modelowania udziałów rynkowych pojedynczej terapii, niekonkurującej z innymi strategiami leczenia:

- Przyjmuje wartości w zakresie od 0% do 100%,
- Wartość  $S(0)$  jest równa 0% (początkowy udział rynkowy = 0%),
- Przy wartościach  $t$  zmierzających do nieskończoności,  $S(t)$  zmierza do 100% (docelowy udział rynkowy = 100%),
- Jej pochodna jest funkcją malejącą (w początkowym etapie refundacji prognozowane udziały przyjmowane są szybciej niż w dalszym okresie).

Dane dotyczące refundacji leku Spinraza (Tabela 9) wskazują, że w pierwszych trzech miesiącach refundacji jego sprzedaż była praktycznie bliska zeru. Z tego powodu, celem poprawy jakości dopasowania, model parametryczny dopasowywano od czwartego miesiąca refundacji. Do dopasowania metodą najmniejszych kwadratów (LSM, z ang. *Least Squares Method*) wykorzystano pakiet *Solver* wchodzący

w skład narzędzi programu *Microsoft Excel*. Dopasowana wartość parametru alfa wyniosła  $\alpha = 0,156$ , przy której wartość sumy kwadratów błędów wyniosła 0,0092. Jakość dopasowania oraz prognozę w okresie do 24 miesiąca refundacji przedstawia poniższy wykres.

Wykres 1. Rzeczywiste udziały leku Spinraza w programie lekowym B.102. oraz prognoza udziałów docelowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii aktywnych mukowiscydozy.



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

W modelu analizy wpływu na budżet, w okresie pierwszych 24 miesięcy przyjmowano udziały terapii aktywnych jako wartości rzeczywiście obserwowane w przypadku leku Spinraza, natomiast w dalszym okresie wartości ekstrapolowane funkcją sigmoidalną. Wartości powyżej 24 miesiąca wykorzystywano w modelu z racji, iż początek obliczeń ma miejsce od 2022 roku w związku z wprowadzeniem refundacji m.in. produktów Kaftrio i Symkevi, czyli jeszcze przed planowanym rozszerzeniem wskazań dla Kaftrio. Zatem łączne zapotrzebowanie na aktywne leczenie w mukowiscydozie modelowano w okresie dodatkowego roku przed rozpoczęciem oszacowań zgodnych z założonym horyzontem czasowym analizy.

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 CFTR



### 3.5.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że w populacji pacjentów z mukowiscydozą, którzy spełniają obecne wskazania do leczenia którąkolwiek z refundowanych opcji terapeutycznych (w programie B.112.), tempo włączania na takie leczenie (łącznie) będzie zgodne z oszacowanym w poprzednim rozdziale tempem obserwowanym w przypadku leku Spinraza w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. W obrębie łącznego udziału (zapotrzebowania) leczenia aktywnego, proporcje poszczególnych terapii (ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA, IVA i SoC) wyznaczono w oparciu o liczebności poszczególnych subpopulacji pacjentów, w których terapie te mogą być obecnie zastosowane. Dodatkowo, w obrębie populacji F/F, gdzie mogą być zastosowane dwie terapie: ELX/TEZ/IVA+IVA i TEZ/IVA+IVA, przyjęto na podstawie szacunków Wnioskodawcy, że udział schematu z lekiem Symkevi wyniesie tylko 15%, a z Kaftrio 85%. W analizie wrażliwości założono również, że udział Symkevi względem Kaftrio wyniesie w tej grupie 0% lub 50%. Dodatkowo, w populacji F/G, gdzie oprócz ELX/TEZ/IVA+IVA istnieje obecnie możliwość leczenia samym iwakaftorem (IVA), przyjęto, że terapia z lekiem Kaftrio przejmie (nadal mowa o scenariuszu istniejącym) 100% pacjentów leczonych dotychczas IVA. W poniższej tabeli przedstawiono założone liczby pacjentów, stanowiące podstawę wyznaczenia proporcji poszczególnych terapii aktywnych w scenariuszu istniejącym.

Tabela 10. Rozkład populacji docelowej na poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym.

Terapia	F/F	F/MF	F/G	F/RF	F/inne	Udział w obrębie terapii aktywnych
ELX/TEZ/IVA+IVA	■	■	■	■	■	■
TEZ/IVA+IVA	■	■	■	■	■	■
IVA	■	■	■	■	■	■
<b>Razem</b>	■	■	■	■	■	■

Na podstawie powyższych proporcji, prognozowane na podstawie programu B.102. łączne udziały aktywnych terapii mukowiscydozy zostały podzielone między obecnie refundowane trzy schematy leczenia. Co prawda, pacjenci z genotypem F/G już obecnie mogą być leczeni monoterapią IVA, jednakże nie wiadomo ilu takich pacjentów jest obecnie w programie lekowym, ale z racji, że ich liczba jest niewielka i nie ma zauważalnego znaczenia dla wyników analizy, dla uproszczenia oszacowania dla terapii IVA przeprowadzono analogicznie, jak dla pozostałych terapii. Szczegółowe udziały przedstawiono w poniższej tabeli.

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 CFTR

Tabela 11. Miesięczne udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym.

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■
25	■	■	■	■
26	■	■	■	■
27	■	■	■	■
28	■	■	■	■
29	■	■	■	■
30	■	■	■	■
31	■	■	■	■
32	■	■	■	■
33	■	■	■	■
34	■	■	■	■
35	■	■	■	■
36	■	■	■	■

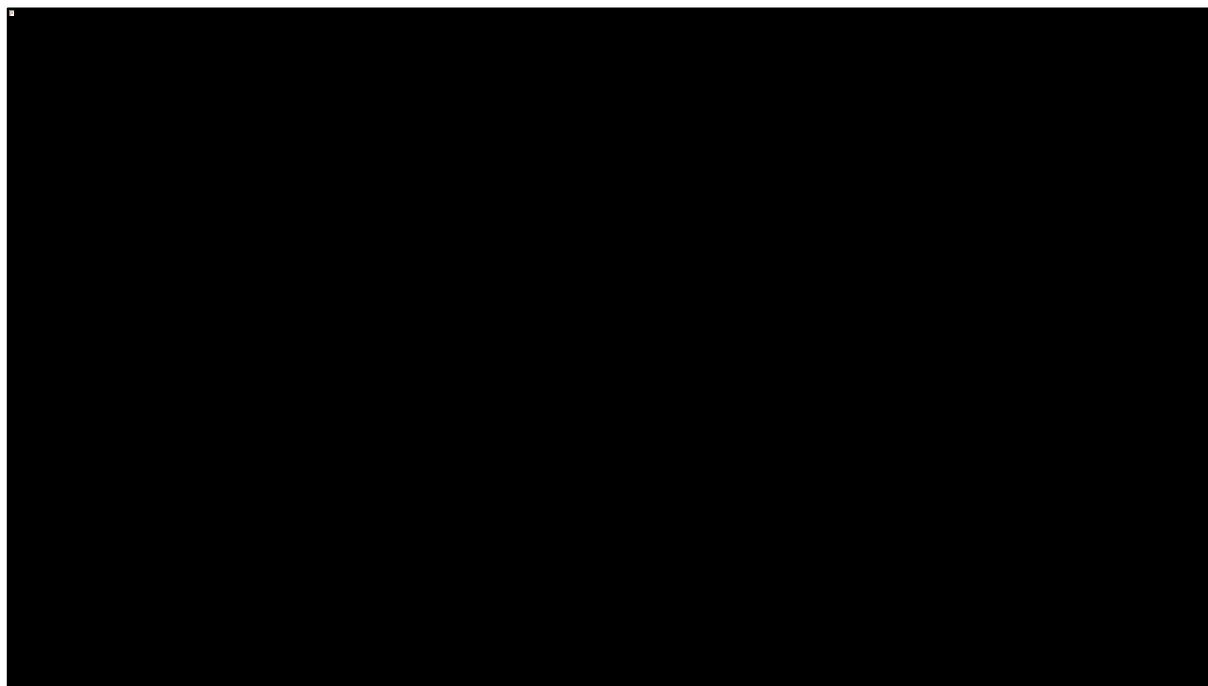
Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA
37	■	■	■	■
38	■	■	■	■
39	■	■	■	■
40	■	■	■	■
41	■	■	■	■
42	■	■	■	■
43	■	■	■	■
44	■	■	■	■
45	■	■	■	■
46	■	■	■	■
47	■	■	■	■
48	■	■	■	■

Dla lepszego zobrazowania, powyższe wartości przedstawiono również w formie graficznej. Prognozy dotyczące udziałów poszczególnych leków zostały wykonane w okresie przekraczającym przyjęty horyzont czasowy (ich pokazanie w powyższej tabeli ma na celu ułatwienie oceny całego oszacowania przez odbiorcę), jednak mogą one być obciążone dużą niepewnością i nie zostały wykorzystane w obliczeniach.

Wykres 2. Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym.



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 CFTR

Biorąc pod uwagę, że aktualna populacja docelowa dla refundowanych terapii mukowiscydozy to ■■■■ pacjentów (Tabela 8), poniżej przedstawiono liczby pacjentów otrzymujących poszczególne leczenie w kolejnych miesiącach przeprowadzonego modelowania, w tym dla okresu odpowiadającemu 2-letniemu horyzontowi czasowemu analizy.

Tabela 12. Miesięczne liczby pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym.

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■
25	■	■	■	■
26	■	■	■	■
27	■	■	■	■
28	■	■	■	■
29	■	■	■	■
30	■	■	■	■

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA
31	■	■	■	■
32	■	■	■	■
33	■	■	■	■
34	■	■	■	■
35	■	■	■	■
36	■	■	■	■
37	■	■	■	■
38	■	■	■	■
39	■	■	■	■
40	■	■	■	■
41	■	■	■	■
42	■	■	■	■
43	■	■	■	■
44	■	■	■	■
45	■	■	■	■
46	■	■	■	■
47	■	■	■	■
48	■	■	■	■

Pokazanie wartości dla okresu przekraczającego przyjęty horyzont czasowy ułatwia ocenę wiarygodności przeprowadzonych oszacowań. Tabela 17 zawiera szacunkowe udziały poszczególnych interwencji na końcu pierwszego i drugiego roku refundacji.

### 3.5.2 Scenariusz nowy

W ramach scenariusza nowego założono, że począwszy od 1 stycznia 2023 roku nastąpi rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Analogicznie jak w scenariuszu istniejącym przyjęto, że tempo zastępowania terapii standardowej SoC przez leczenie aktywne będzie zgodne z obserwowanym w przypadku programu leczenia rdzeniowego zaniku mięśni lekiem Spinraza. Przyjęto jednak, że w obrębie populacji docelowej dla terapii Kaftrio + Kalydeco, która już obecnie spełnia kryteria do leczenia jakąkolwiek aktywną terapią w programie B.112. łączne zapotrzebowanie na takie terapie nie ulegnie zmianie, jednakże zwiększą się udziały samego schematu ELX/TEZ/IVA+IVA. Natomiast w dodatkowej populacji, która obecnie nie spełnia kryteriów do jakiegokolwiek leczenia aktywnego (populacja F/MF w wieku 6-11 lat oraz populacja F/inne), zastępowanie SoC będzie odbywać się od początku (od stycznia 2023 r.) zgodnie z zapotrzebowaniem oszacowanym w scenariuszu istniejącym.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, w obrębie populacji F/F, gdzie mogą być zastosowane dwie terapie: ELX/TEZ/IVA+IVA i TEZ/IVA+IVA, przyjęto na podstawie szacunków Wnioskodawcy, że udział schematu z lekiem Symkevi wyniesie tylko 15%, a z Kaftrio 85%. W analizie wrażliwości założono również, że udział Symkevi względem Kaftrio wyniesie w tej grupie 0% lub 50%. Dodatkowo, w populacji F/G, gdzie oprócz ELX/TEZ/IVA+IVA istnieje obecnie możliwość leczenia samym iwakaftorem (IVA), przyjęto, że terapia z lekiem Kaftrio przejmie 100% pacjentów leczonych dotychczas IVA, chociaż nie jest dostępna informacja na temat genotypu rzeczywiście leczonych pacjentów. Można więc traktować to jako podejście konserwatywne, ale bez większego wpływu na wyniki analizy. W poniższej tabeli przedstawiono założone liczby pacjentów, stanowiące podstawę wyznaczenia proporcji poszczególnych terapii aktywnych w scenariuszu nowym.

Tabela 13. Rozkład populacji docelowej na poszczególne terapie w scenariuszu nowym.

Terapia	F/F	F/MF	F/G	F/RF	F/inne	Udział w obrębie terapii aktywnych
<b>Populacja docelowa zgodna z aktualnymi kryteriami programu B.112.</b>						
ELX/TEZ/IVA+IVA	██████████	██	█	██████████	█	████
TEZ/IVA+IVA	██████████	█	█	██████████	█	████
IVA	█	█	█	█	█	████
<b>Razem</b>	████	████	█	████	█	████
<b>Populacja docelowa dochodząca w wyniku rozszerzenia kryteriów programu B.112.</b>						
ELX/TEZ/IVA+IVA	█	████	█	█	████	████
TEZ/IVA+IVA	█	█	█	█	█	████
IVA	█	█	█	█	█	████
<b>Razem</b>	█	████	█	█	████	████

Na podstawie powyższych proporcji, prognozowane na podstawie programu B.102. łączne udziały aktywnych terapii mukowiscydozy zostały podzielone między obecnie refundowane trzy schematy leczenia. Szczegółowe udziały przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Miesięczne udziały poszczególnych terapii w scenariuszu nowym.

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna				Nowa populacja	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
1	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████

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 CFTR

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna				Nowa populacja	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna				Nowa populacja	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
39	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■

Uwzględniając obserwowane w przypadku Spinrazy 2-miesięczne opóźnienie we włączaniu pacjentów na nowy lek w programie, przyjęto, że od marca 2023 r. udziały poszczególnych terapii mukowiscydozy zaczną być przejmowane przez schemat ELX/TEZ/IVA+IVA, w wyniku rozszerzenia jego wskazań refundacyjnych (w populacji obecnie kwalifikującej się do jakiegokolwiek leczenia aktywnego). Spodziewany jest w związku z tym nagły spadek liczby leczonych terapią Symkevi + Kalydeco, która będzie zastępowana przez bardziej skuteczną terapię Kaftrio + Kalydeco. Oprócz tego, w populacji dodatkowej ■ pacjentów, ELX/TEZ/IVA+IVA zastępować będzie obecnie jedyną opcję leczenia jaką jest SoC.

Biorąc pod uwagę, że aktualna populacja docelowa dla refundowanych terapii mukowiscydozy to ■ pacjentów (Tabela 8), a w scenariuszu nowym ■ osób, poniżej przedstawiono liczby pacjentów otrzymujących poszczególne leczenie w kolejnych miesiącach przeprowadzonego modelowania, w tym dla okresu odpowiadającego 2-letniemu horyzontowi czasowemu analizy.

Tabela 15. Miesięczne liczby pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu nowym.

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna (N = 956)				Nowa populacja (N = 258)	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna (N = 956)				Nowa populacja (N = 258)	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■

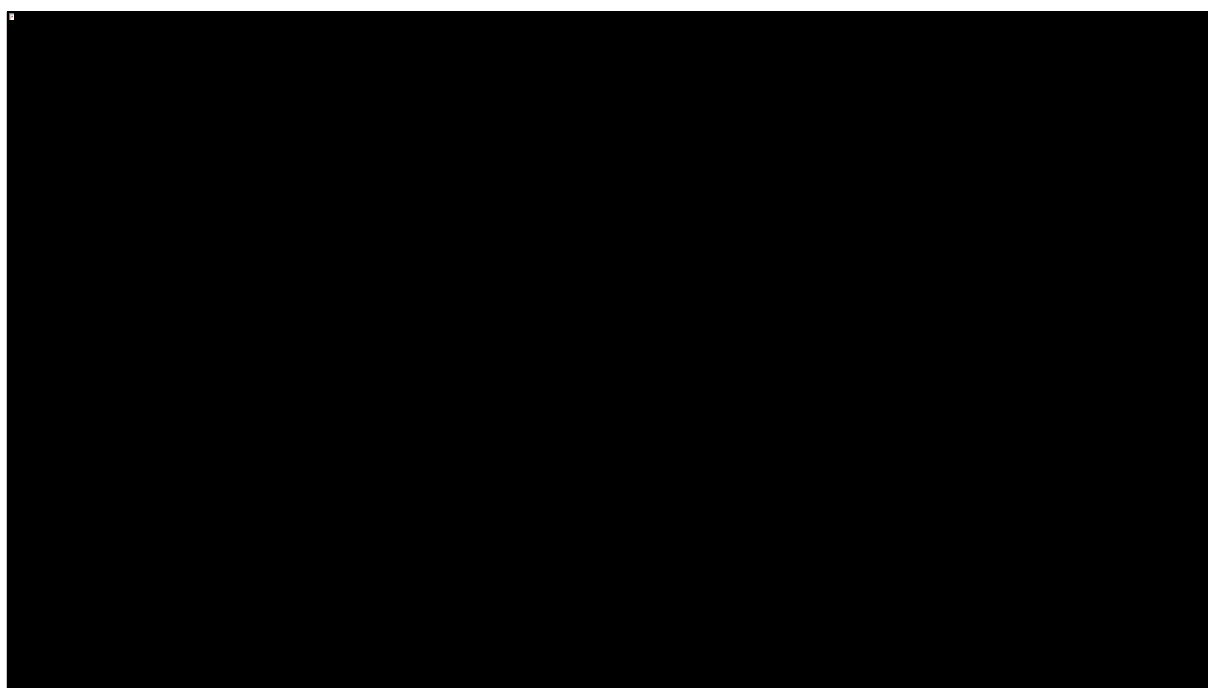
Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksaftor/tezakaftor/iwakaftor  
+ iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Kolejny miesiąc (od stycznia 2022 r.)	Obecna populacja refundacyjna (N = 956)				Nowa populacja (N = 258)	
	SoC	TEZ/IVA+IVA	IVA	ELX/TEZ/IVA+IVA	SoC	ELX/TEZ/IVA+IVA
43	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■

Dla lepszego zobrazowania, powyższe liczebności przedstawiono również w formie graficznej.

Wykres 3. Liczby pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu nowym.



Na końcu przyjętego horyzontu czasowego, szacowana liczba pacjentów otrzymujących schemat ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym wyniesie ■■■■ pacjentów. W przypadku schematów TEZ/IVA+IVA oraz IVA, będzie to, odpowiednio, ■■■ i ■■■ chorych. Nieco ponad ■■■ chorych pozostanie nadal na leczeniu standardowym (SoC).

Ze względu na niepewność związaną z prognozami dotyczącymi zapotrzebowania na terapie aktywne w mukowiscydozie, oszacowania te przeprowadzono także przy alternatywnych założeniach, w ramach

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 CFTR

wariantów: minimalnego i maksymalnego. Na potrzeby obu wariantów przeskalowano przyjętą w wariantcie podstawowym krzywą opisującą łączne udziały rynkowe aktywnych terapii w kolejnych miesiącach refundacji (Wykres 1), tak aby na koniec pierwszego roku przyjmowała ona wartości (w wariantcie podstawowym 55,3%):

- 45,0% w wariantcie minimalnym. W tym celu oszacowane udziały rynkowe w kolejnych miesiącach przemnożono przez współczynnik korygujący równy [REDACTED];
- 65,0% w wariantcie maksymalnym. W tym celu oszacowane udziały rynkowe w kolejnych miesiącach przemnożono przez współczynnik korygujący równy [REDACTED] (dodatkowo nałożono ograniczenie na maksymalną wartość udziałów równą 100%).

Przyjęte w wariantach minimalnym oraz maksymalnym łączne udziały rynkowe (zapotrzebowanie na aktywne leczenie) w kolejnych miesiącach refundacji przedstawia poniższy wykres.

Wykres 4. Porównanie łącznych wyjściowych udziałów rynkowych terapii aktywnych w wariantach podstawowym (jak Spinraza), minimalnym oraz maksymalnym.

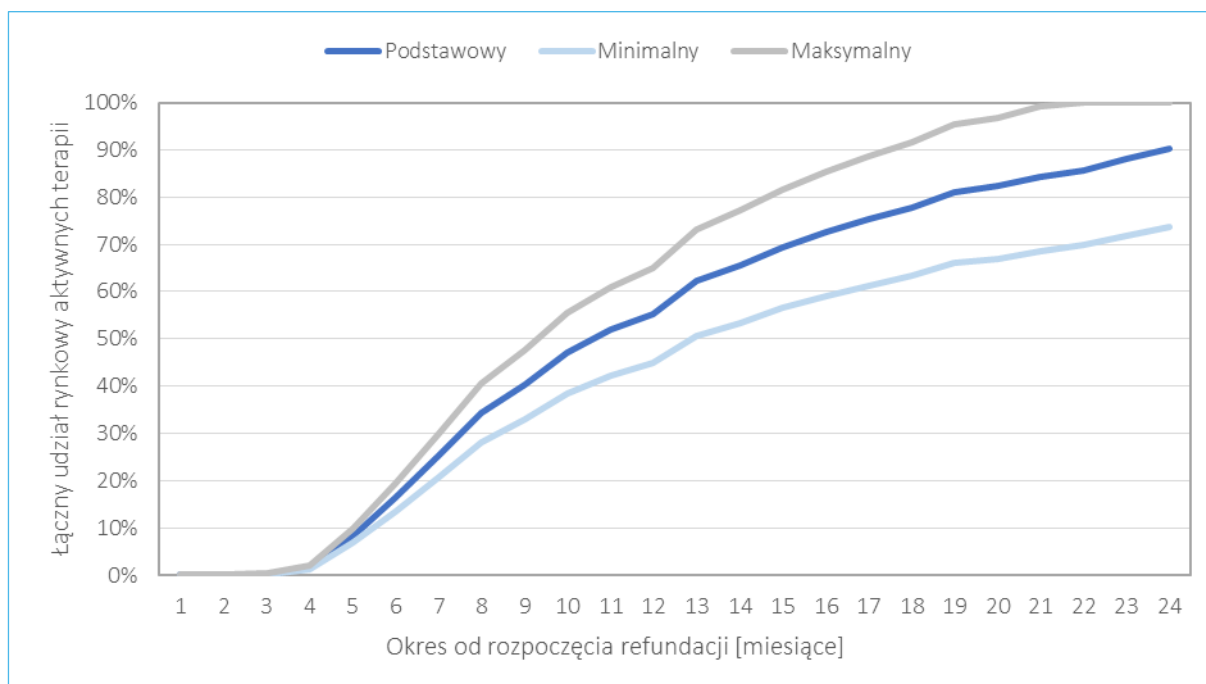


Tabela poniżej zawiera szczegółowe, łączne wyjściowe udziały rynkowe wykorzystane w oszacowaniach, w wariantcie podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

**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 CFTR

Tabela 16. Udziały rynkowe (zapotrzebowanie) aktywnych terapii w kolejnych miesiącach refundacji.

Miesiąc refundacji	Wariant Podstawowy	Wariant Minimalny	Wariant Maksymalny
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■
9	■	■	■
10	■	■	■
11	■	■	■
12	■	■	■
13	■	■	■
14	■	■	■
15	■	■	■
16	■	■	■
17	■	■	■
18	■	■	■
19	■	■	■
20	■	■	■
21	■	■	■
22	■	■	■
23	■	■	■
24	■	■	■

Należy zauważyć, że zmiany tempa wchodzenia na leczenie przez pacjentów z mukowiscydozą wpływają nie tylko na oszacowania scenariusza nowego, ale także scenariusza istniejącego.

Uzyskane w porównywanych wariantach liczebności pacjentów otrzymujących poszczególne terapie przedstawia Tabela 17.

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 CFTR

Tabela 17. Liczby pacjentów otrzymujących dane leczenie na koniec 1. i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego.

Strategia leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>Wariant podstawowy</b>				
Kaftrio + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Symkevi + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Standardowe leczenie objawowe (SoC)	██████	██████	██████	██████
<b>Wariant minimalny</b>				
Kaftrio + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Symkevi + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Standardowe leczenie objawowe (SoC)	██████	██████	██████	██████
<b>Wariant maksymalny</b>				
Kaftrio + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Symkevi + Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Kalydeco	██████	██████	██████	██████
Standardowe leczenie objawowe (SoC)	██████	██████	██████	██████

Na koniec przyjętego horyzontu czasowego, liczba pacjentów otrzymujących terapię Kaftrio + Kalydeco wynosi ██████ pacjentów w wariacie podstawowym (██████ względem scenariusza istniejącego). W wariacie minimalnym przyrost względem scenariusza istniejącego to ██████ pacjentów i łączna liczba leczonych w scenariuszu nowym równa ██████ osób. Analogiczne wartości w wariacie maksymalnym, to ██████ i ██████ pacjentów.

## 4 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Kaftrio 6+ 2022*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesięczne cykle od momentu rozpoczęcia leczenia (z zastosowaniem leczenia aktywnego lub SoC) mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpo-

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

częli terapię wcześniej (model zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (AOTMiT 2016).

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe terapii skojarzonej 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.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie wpływ na budżet perspektywą płatnika publicznego. W kosztach uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, wykorzystane również w analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie niedyskontowanych kosztów związanych z leczeniem aktywnym bądź SoC w trakcie rocznego okresu leczenia.

Tabela 18. Roczne koszty leczenia aktywnego oraz SoC, ważone na całą populację docelową dla schematu Kaftrio + Kalydeco (F/x).

Interwencja	Koszty lekowe	Koszty leczenia standardowego	Koszty zaostrzeń płucnych	Koszty przeszczepu płuca	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty monitorowania leczenia*	Całkowite koszty
SoC	■	44 869 zł	6 532 zł	7 zł	277 zł	0 zł	■
TEZ/IVA+IVA	■	26 664 zł	3 946 zł	0 zł	300 zł	598 zł	■
IVA	■	22 066 zł	3 775 zł	0 zł	311 zł	608 zł	■
ELX/TEZ/IVA+IVA (■)	■	22 510 zł	1 943 zł	0 zł	473 zł	620 zł	■
ELX/TEZ/IVA+IVA (■)	■	22 510 zł	1 943 zł	0 zł	473 zł	620 zł	■

\*różnice kosztów diagnostyki i monitorowania wynikają z różnego czasu leczenia porównywanymi terapiami mimo tego samego kosztu jednostkowego (ryczałt diagnostyczny).

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Do wyznaczenia kosztów wykorzystano model ekonomiczny opisany w *AE Kaftrio 6+ 2022* przy ustawieniu horyzontu czasowego równego 1 rok.

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

W kolejnym rozdziale przedstawiono szczegółowe oszacowania dotyczące wyłącznie kosztów lekowych uwzględnionych aktywnych terapii. Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Kaftrio 6+ 2022*.

#### 4.1 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 2.2, str. 16).

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 CFTR

Tabela 19. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio, Kalydeco oraz Symkevi.

Nazwa i zawartość opakowania		
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powl. a 75 mg/50 mg/100 mg,		
Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor), 56 tabletek powl. a 37,5 mg/25 mg/50 mg,		
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powl. a 150 mg		
Kalydeco (iwakaftor), 28 tabl. powl. a 75 mg		
Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powl. a 75 mg/50 mg,		
Symkevi (iwakaftor, tezakaftor) 28 tabletek powl. a 150 mg/100 mg,		
Kalydeco (iwakaftor), 56 tabl. powl. 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 19 ceny odpowiadają kosztom terapii w okresie 28 dni – łączny koszt terapii wynosi zatem [redacted] zł/28 dni [redacted] (tabela poniżej).

Tabela 20. Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami [redacted]

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

Oszacowane koszty leków Kaftrio, Kalydeco i Symkevi uwzględniają przerwania leczenia oraz współczynnik *compliance* (*AE Kaftrio 6+ 2022*).

**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 CFTR



## 4.2 Zestawienie kosztów miesięcznych

W poniższej tabeli przedstawiono miesięczne koszty (w podziale na kategorie), wykorzystane w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Tabela 21. Miesięczne koszty (niedyskontowane) przyjęte w obliczeniach (AE Kaftrio 6+ 2022).

Kategoria kosztów	ELX/TEZ/IVA+IVA	TEZ/IVA+IVA	IVA	SoC
██████████	██████████	██████████	██████████	0,00 zł
Koszty standardowego leczenia	1 875,84 zł	2 221,98 zł	1 838,82 zł	3 739,12 zł
Koszty zaostreżeń płucnych	161,95 zł	328,80 zł	314,55 zł	544,31 zł
Koszty przeszczepu płuca	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,58 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	39,40 zł	24,97 zł	25,91 zł	23,06 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	51,69 zł	49,82 zł	50,68 zł	0,00 zł

Najwyższy udział wśród przedstawionych kategorii kosztów mają koszty lekowe, a także koszty leczenia standardowego. Znikomy udział kosztów związanych z przeszczepieniem płuc wynika z krótkiego okresu obserwacji w analizie wpływu na budżet i względnie niskiego wieku pacjentów, w którym generalnie nie ma jeszcze konieczności wykonywania tej procedury. Koszty te stają się widoczne dopiero w analizie ekonomicznej w horyzoncie dożywoć.

## 5 Podsumowanie danych wejściowych modelu

### 5.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 22. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
<b>Struktura rynku</b>		
Roczna liczebność populacji docelowej (scenariusz istniejący)	██████████ pacjentów w tym:	

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 CFTR

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	F/F: ■ pacjentów F/MF: ■ pacjentów F/G: ■ pacjentów F/RF: ■ pacjentów F/inne: ■ pacjentów	Oszacowanie własne w oparciu o materiały dostarczone przez Wnioskodawcę Rozdział 3.2
Roczna liczebność populacji docelowej (scenariusz nowy)	■ pacjentów w tym: F/F: ■ pacjentów F/MF: ■ pacjentów F/G: ■ pacjentów F/RF: ■ pacjentów F/inne: ■ pacjentów	
Udział terapii Kaftrio + Kalydeco w liczbie leczonych w scenariuszu istniejącym	Rok 1 (2023 r.): 55,2% Rok 2 (2024 r.): 63,2%	Udziały rynkowe oszacowano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej względem udziałów leku Spinraza (nusinersen) refundowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w ramach PL B.102. Rozdział 3.5
Udział terapii Kaftrio + Kalydeco w liczbie leczonych w scenariuszu nowym	Rok 1 (2023 r.): 71,7% Rok 2 (2024 r.): 87,8%	
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszty lekowe terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco (28 dni)	■	Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie <i>AE Kaftrio 6+ 2022</i>
Koszty lekowe terapii skojarzonej Symkevi i Kalydeco (28 dni)	■ zł	
Koszty lekowe terapii Kalydeco (28 dni)	■ zł	
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia		
Koszty leczenia objawowego mukowiscydozy (w tym: koszt opieki szpitalnej, koszt leczenia ambulatoryjnego, koszt farmakoterapii, koszt pozostałych świadczeń opieki zdrowotnej)	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną	
Koszty leczenia epizodów zaostrzeń płucnych		
Koszty związane z przeszczepieniem płuca		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
<b>Metodyka</b>		
Komparator	Leczenie standardowe (SoC) TEZ/IVA+IVA IVA	APD Kaftrio 6+ 2022
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	AOTMIT 2016 2.3
Horyzont czasowy	2 lata Okres od stycznia 2023 do grudnia 2024	AOTMIT 2016 2.4

**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 CFTR

## 5.2 Analiza wrażliwości

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

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
1	Wzrost liczebności populacji	<b>Brak trendu wzrostowego</b> liczebności populacji docelowej	Wykładniczy ( <b>1,5% rocznie</b> ) wzrost liczebności populacji docelowej	Wzrost wykładniczy pomiędzy danymi z 2003 roku ( <i>Stężowska-Kubiak 2011</i> ), a 2019 roku (Rejestr ECFS): 2003: 1 440 pacjentów 2019: 1 830 pacjentów
2	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco +5%			Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych ( <i>AOTMiT 2016</i> )
3	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco -5%			
4	Zmiana rocznych kosztów BSC	Koszt oszacowany na podstawie średniego kosztu SoC	Koszt oszacowany na podstawie dolnej granicy oszacowania kosztu SoC: <b>38,3%</b> wartości z wariantu podstawowego	Wartość bazowa, na podstawie której wyznaczane są koszty w modelu (szczegóły przedstawiono w <i>AE Kaftrio 6+ 2022</i> )
5			Koszt oszacowany na podstawie dolnej granicy oszacowania kosztu SoC: <b>190,8%</b> wartości z wariantu podstawowego	
6	Proporcja wzajemnych udziałów terapii z udziałem Kaftrio i Symkevi	ELX/TEZ/IVA+IVA: 85% TEZ/IVA+IVA: 15%	ELX/TEZ/IVA+IVA: 50% TEZ/IVA+IVA: 50%	Założenia własne, brak danych pozwalających oszacować zakres zastępowania schematu z Symkevi przez Kaftrio w odpowiednich subpopulacjach
7			ELX/TEZ/IVA+IVA: 100% TEZ/IVA+IVA: 0%	

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

**Kaftrio® + Kalydeco®**  
(eleksakfaktor/tezakfaktor/iwakaftor + iwakaftor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie nowych pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu aktualnym dla roku 2022 (rok przed planowym rozszerzeniem wskazań dla Kaftrio + Kalydeco). Ze względu na założony w analizie brak wzrostu liczebności populacji docelowej, przesunięcie czasowe (z początku horyzontu czasowego na obecny moment) nie ma wpływu na oszacowane wydatki płatnika.

Tabela 24. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika
Lekowe	██████████
Leczenia objawowego	51 577 320 zł
Zaostrzeń płucnych	7 392 684 zł
Przeszczepów płuca	7 426 zł
Zdarzeń niepożądanych	354 579 zł
Monitorowania leczenia	84 823 zł
<b>Całkowite koszty</b>	██████████

Powyższe oszacowania oprócz pacjentów pozostających na terapii SoC uwzględniają m.in. nowych pacjentów włączanych od 1 marca 2022 na aktywne leczenie schematami ELX/TEZ/IVA+IVA (██████ pacjentów na koniec roku) i TEZ/IVA+IVA (██████ pacjentów na koniec roku) oraz pacjentów z genotypem F/G, pozostających na leczeniu monoterapią IVA (maksymalnie kilku chorych). Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie nowych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2022 roku oszacowano na kwotę około ██████████ zł. W tym koszty aktywnego leczenia wyniosą ██████████ zł.

## 7 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym [REDACTED]

### 7.1 [REDACTED]

#### 7.1.1 Wariant podstawowy

Tabela 25 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDACTED], w łącznej populacji pacjentów z mukowiscydozą, spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x).

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy [REDACTED]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki inkrementalne</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

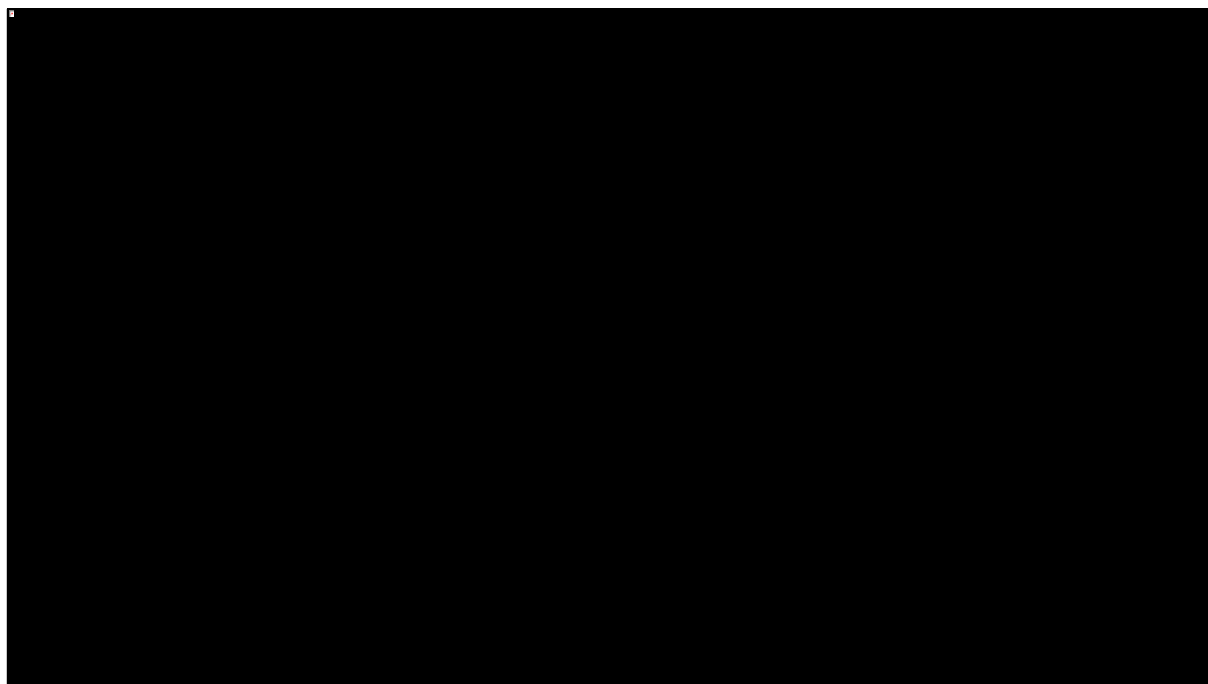
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

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 CFTR

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy



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

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	38 145 435 zł	40 098 535 zł	-1 953 100 zł
Zaostrzeń płucnych	4 692 270 zł	5 263 654 zł	-571 384 zł
Przeszczepów płuca	3 215 zł	3 633 zł	-417 zł
Zdarzeń niepożądanych	465 665 zł	428 377 zł	37 288 zł
Monitorowania leczenia	462 000 zł	421 248 zł	40 752 zł
<b>Całkowite koszty</b>			
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	30 128 957 zł	35 528 712 zł	-5 399 754 zł

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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Zaostrzeń płucnych	3 051 317 zł	4 416 064 zł	-1 364 747 zł
Przeszczepów płuca	735 zł	2 122 zł	-1 388 zł
Zdarzeń niepożądanych	535 435 zł	457 756 zł	77 678 zł
Monitorowania leczenia	684 775 zł	555 182 zł	129 593 zł
<b>Całkowite koszty</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

Prawdopodobne wydatki na aktywne leczenie (Kaftrio, Symkevi oraz Kalydeco) wzrosną w scenariuszu nowym o ██████████ zł w Roku 1 oraz o ██████████ zł w roku drugim przyjętego horyzontu czasowego. Prognozowana łączna wartość refundacji produktów leczniczych wchodzących w skład terapii Kaftrio + Kalydeco w scenariuszu nowym wyniesie w latach 2023-2024 kolejno ██████████ zł oraz ██████████. Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 27. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant podstawowy ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	██████████	██████████
Kalydeco w monoterapii	██████████	██████████
Symkevi	██████████	██████████
<b>Suma</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

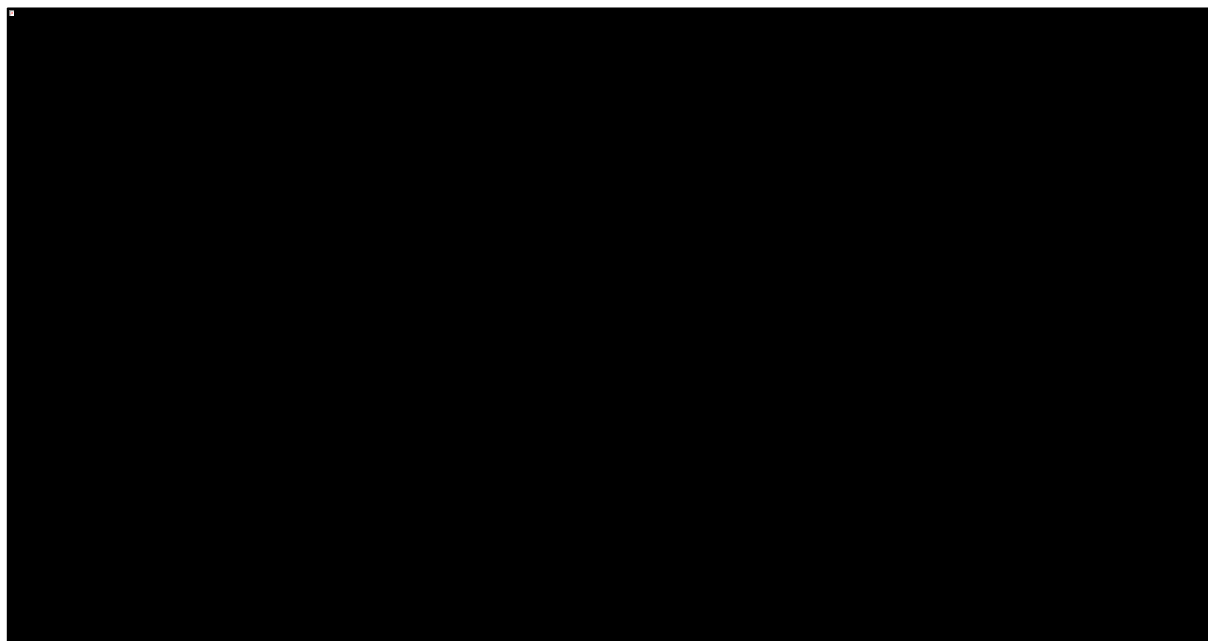
W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ██████████ zł i ██████████ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco podawany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ██████████ zł i ██████████ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ██████████ zł w pierwszym roku i o ██████████ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

Średnioroczna liczba pacjentów leczonych schematem ELX/TEX/IVA+IVA wynosi w scenariuszu nowym ██████████ pacjentów w pierwszym roku oraz ██████████ pacjentów w drugim roku refundacji.

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 CFTR

Wykres 6. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant podstawowy



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

Tabela 28. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Dodatkowe opakowania
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■
Kalydeco w monoterapii	■	■	■
Symkevi	■	■	■
<b>Suma</b>	■	■	■
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■
Kalydeco w monoterapii	■	■	■

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 CFTR



Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Dodatkowe opakowania
Symkevi	■	■	■
<b>Suma</b>	■	■	■

W pierwszym roku refundacji w populacji łącznej (F/x) prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktów Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu wyniesie w scenariuszu nowym po ■ opakowań, natomiast w drugim roku refundacji będzie to ■ opakowań.

Poniżej przedstawiono liczby stosowanych w skojarzeniu, zrefundowanych dodatkowo w wyniku rozszerzenia wskazań refundacyjnych (scenariusz nowy) opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbięciu miesięcznym.

Tabela 29. Liczby stosowanych w skojarzeniu dodatkowych opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbięciu miesięcznym – wariant podstawowy.

	Rok 1		Rok 2	
	Kaftrio	Kalydeco	Kaftrio	Kalydeco
styczeń	■	■	■	■
luty	■	■	■	■
marzec	■	■	■	■
kwiecień	■	■	■	■
maj	■	■	■	■
czerwiec	■	■	■	■
lipiec	■	■	■	■
sierpień	■	■	■	■
wrzesień	■	■	■	■
październik	■	■	■	■
listopad	■	■	■	■
grudzień	■	■	■	■
<b>Suma</b>	■	■	■	■

W wyniku rozszerzenia wskazań dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, przyrost liczby zrefundowanych opakowań obu leków względem scenariusza istniejącego oszacowano na, odpowiednio, ■ i ■ opakowań w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

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 CFTR

### 7.1.2 Wariant minimalny

Poniżej przedstawiono wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE], w łącznej populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x).

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

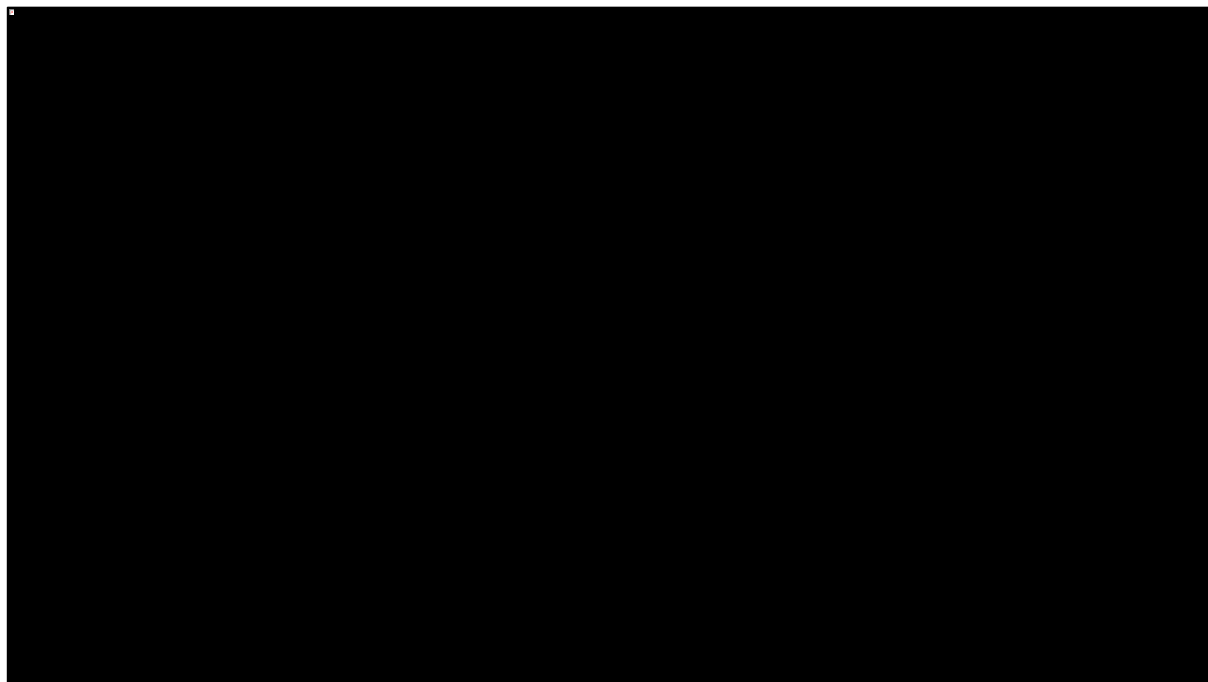
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

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 CFTR

Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny



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

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	41 174 246 zł	42 765 006 zł	-1 590 760 zł
Zaostrzeń płucnych	5 292 837 zł	5 758 218 zł	-465 381 zł
Przeszczepów płuca	4 174 zł	4 514 zł	-340 zł
Zdarzeń niepożądanych	441 604 zł	411 234 zł	30 370 zł
Monitorowania leczenia	376 289 zł	343 098 zł	33 192 zł
<b>Całkowite koszty</b>			
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	34 644 988 zł	39 042 978 zł	-4 397 990 zł
Zaostrzeń płucnych	3 956 315 zł	5 067 874 zł	-1 111 559 zł

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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Przeszczepów płuca	2 153 zł	3 284 zł	-1 130 zł
Zdarzeń niepożądanych	498 430 zł	435 163 zł	63 267 zł
Monitorowania leczenia	557 735 zł	452 184 zł	105 550 zł
<b>Całkowite koszty</b>	■	■	■

Prawdopodobne wydatki na aktywne leczenie (Kaftrio, Symkevi oraz Kalydeco) wzrosną w scenariuszu nowym o ■ zł w Roku 1 oraz o ■ zł w roku drugim przyjętego horyzontu czasowego. Prognozowana łączna wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco stosowanych łącznie w scenariuszu nowym wyniesie w latach 2023-2024 kolejno ■ zł + ■ zł oraz ■ zł + ■. Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 32. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant minimalny, ■

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■
Kalydeco w monoterapii	■	■
Symkevi	■	■
<b>Suma</b>	■	■

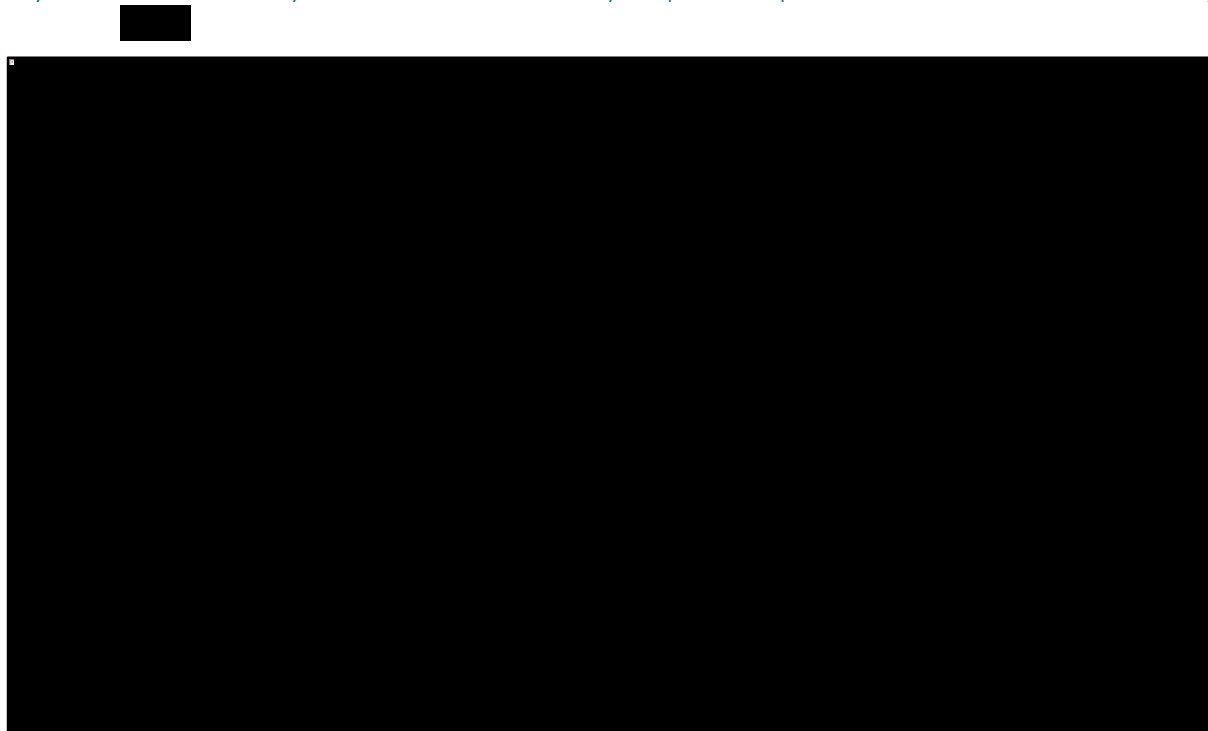
W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ■ zł i ■ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco podawany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ■ zł i ■ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ■ zł w pierwszym roku i o ■ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

Średnioroczna liczba pacjentów leczonych schematem ELX/TEX/IVA+IVA w scenariuszu nowym wynosi ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku refundacji.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 8. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant minimalny



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

Tabela 33. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Dodatkowe opakowania
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■
Kalydeco w monoterapii	■	■	■
Symkevi	■	■	■
<b>Suma</b>	■	■	■
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■

**Kaftrio® + Kalydeco®**  
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor  
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Dodatkowe opakowania
Kalydeco w monoterapii	█	█	█
Symkevi	█	█	█
<b>Suma</b>	█	█	█

W pierwszym roku refundacji w populacji łącznej (F/x) prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktów Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w scenariuszu nowym wyniesie po █ opakowań, natomiast w drugim roku refundacji liczba ta będzie równa █ opakowań. W wyniku rozszerzenia wskazań dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, przyrost liczby zrefundowanych opakowań obu leków względem scenariusza istniejącego oszacowano na, odpowiednio, █ i █ opakowań w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

### 7.1.3 Wariant maksymalny

Poniżej przedstawiono wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych █ w łącznej populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x).

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny █

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	█	█
Scenariusz istniejący	█	█
<b>Wydatki inkrementalne</b>	█	█
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	█	█

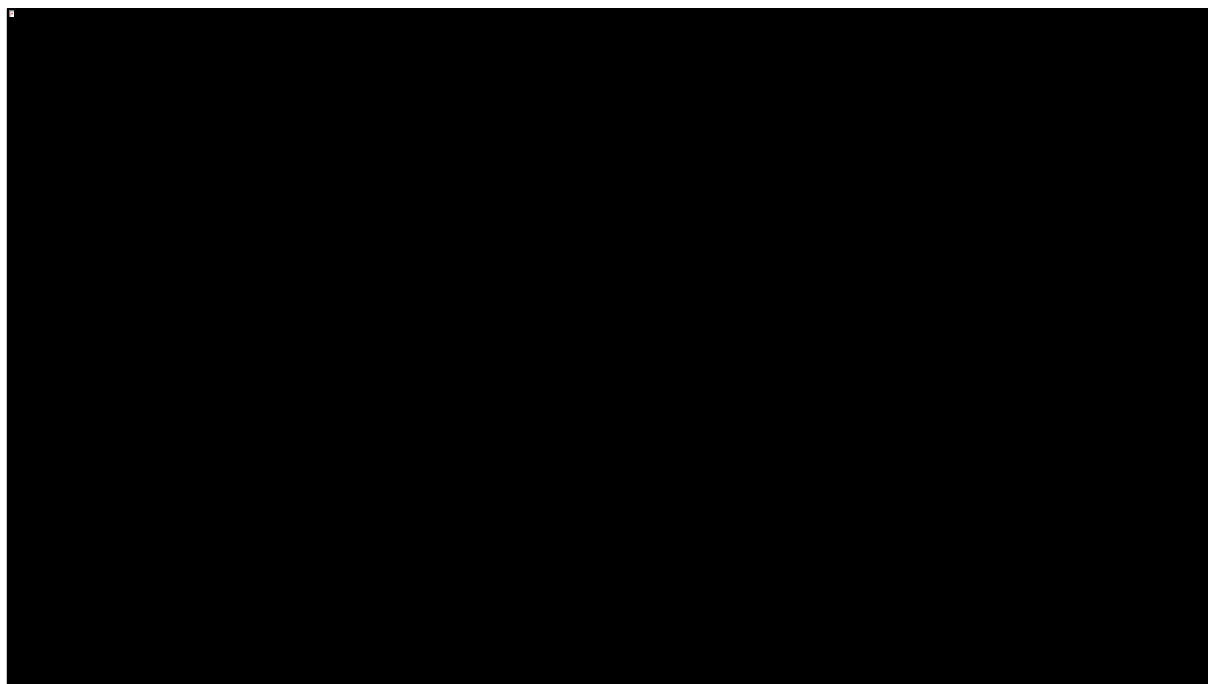
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego █

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny



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

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	35 279 760 zł	37 576 823 zł	-2 297 062 zł
Zaostrzeń płucnych	4 124 065 zł	4 795 938 zł	-671 873 zł
Przeszczepów płuca	2 308 zł	2 799 zł	-491 zł
Zdarzeń niepożądanych	488 427 zł	444 589 zł	43 839 zł
Monitorowania leczenia	543 095 zł	495 155 zł	47 940 zł
<b>Całkowite koszty</b>			
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	28 307 040 zł	34 497 504 zł	-6 190 464 zł
Zaostrzeń płucnych	2 683 821 zł	4 224 801 zł	-1 540 980 zł

**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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Przeszczepów płuca	165 zł	1 781 zł	-1 617 zł
Zdarzeń niepożądanych	550 648 zł	464 386 zł	86 262 zł
Monitorowania leczenia	735 834 zł	585 405 zł	150 429 zł
<b>Całkowite koszty</b>	██████████	██████████	██████████

Prawdopodobne wydatki na aktywne leczenie (Kaftrio, Symkevi oraz Kalydeco) wzrosną w scenariuszu nowym o ██████████ zł w roku pierwszym oraz o ██████████ zł w roku drugim przyjętego horyzontu czasowego. Prognozowana łączna wartość refundacji produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco stosowanych łącznie w scenariuszu nowym wyniesie w latach 2023-2024 kolejno ██████████ zł oraz ██████████. Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 36. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant maksymalny ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	██████████	██████████
Kalydeco w monoterapii	██████████	██████████
Symkevi	██████████	██████████
<b>Suma</b>	██████████	██████████

W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ██████████ zł i ██████████ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco podawany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ██████████ zł i ██████████ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ██████████ zł w pierwszym roku i o ██████████ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

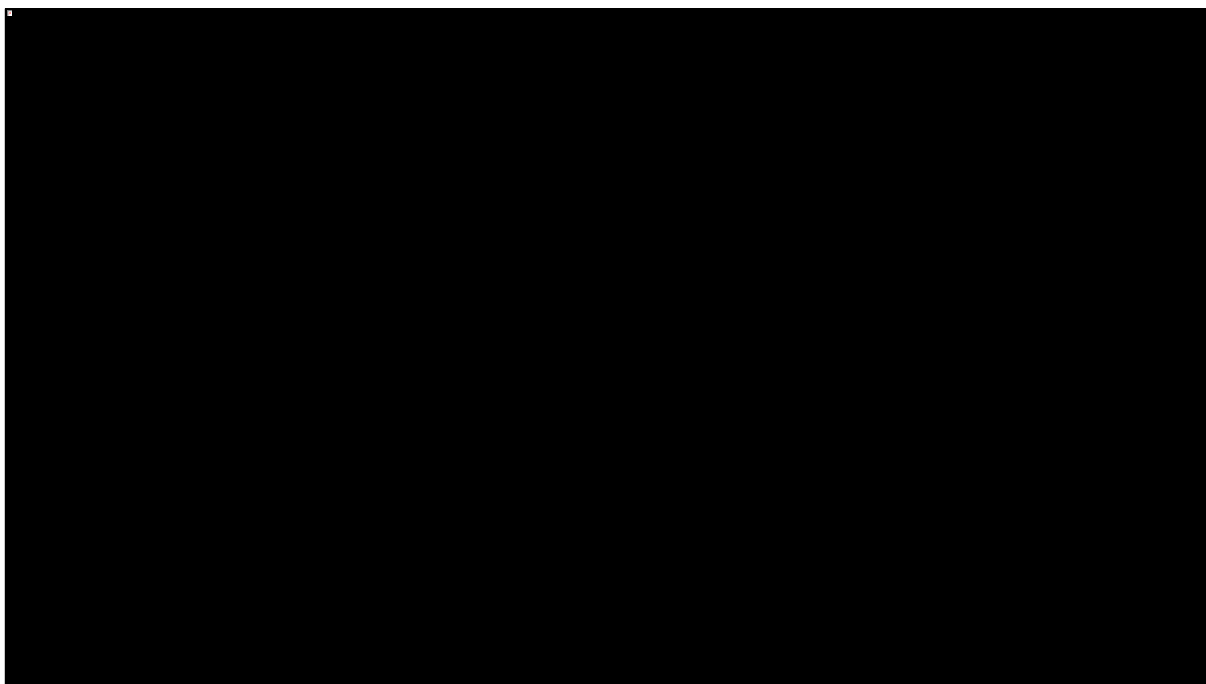
Średnioroczna liczba pacjentów leczonych schematem ELX/TEX/IVA+IVA w scenariuszu nowym wynosi ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

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 CFTR



Wykres 10. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant maksymalny



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

Tabela 37. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Dodatkowe opakowania
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■
Kalydeco w monoterapii	■	■	■
Symkevi	■	■	■
<b>Suma</b>	■	■	■
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	■	■	■
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	■	■	■

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 CFTR

Liczba zrefundowanych opakowań	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Dodatkowe opakowania
Kalydeco w monoterapii	█	█	█
Symkevi	█	█	█
<b>Suma</b>	█	█	█

W pierwszym roku refundacji w populacji łącznej (F/x) prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktów Kaftrio i Kalydeco stosowanych w skojarzeniu w scenariuszu nowym wyniesie █ opakowań, natomiast w drugim roku refundacji liczba ta wyniesie █ opakowań. Poniżej przedstawiono liczby stosowanych w skojarzeniu, zrefundowanych dodatkowo w wyniku rozszerzenia wskazań refundacyjnych (scenariusz nowy) opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbiciu miesięcznym.

Tabela 38. Liczby stosowanych w skojarzeniu dodatkowych opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbiciu miesięcznym – wariant maksymalny.

	Rok 1		Rok 2	
	Kaftrio	Kalydeco	Kaftrio	Kalydeco
styczeń	█	█	█	█
luty	█	█	█	█
marzec	█	█	█	█
kwiecień	█	█	█	█
maj	█	█	█	█
czerwiec	█	█	█	█
lipiec	█	█	█	█
sierpień	█	█	█	█
wrzesień	█	█	█	█
październik	█	█	█	█
listopad	█	█	█	█
grudzień	█	█	█	█
<b>Suma</b>	█	█	█	█

W wyniku rozszerzenia wskazań dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco, przyrost liczby zrefundowanych opakowań obu leków względem scenariusza istniejącego oszacowano na, odpowiednio, █ i █ opakowań w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

## 7.2 Analiza [REDAKTOWANE]

### 7.2.1 Wariant podstawowy

Poniższa tabela zawiera wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE] w łącznej populacji pacjentów z mukowiscydozą, spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x). Są to wyniki czysto teoretyczne, ponieważ już w scenariuszu aktualnym Wnioskodawca zawarł z Ministerstwem Zdrowia porozumienie w zakresie mechanizmu dzielenia ryzyka i podtrzymuje uzgodnione warunki w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

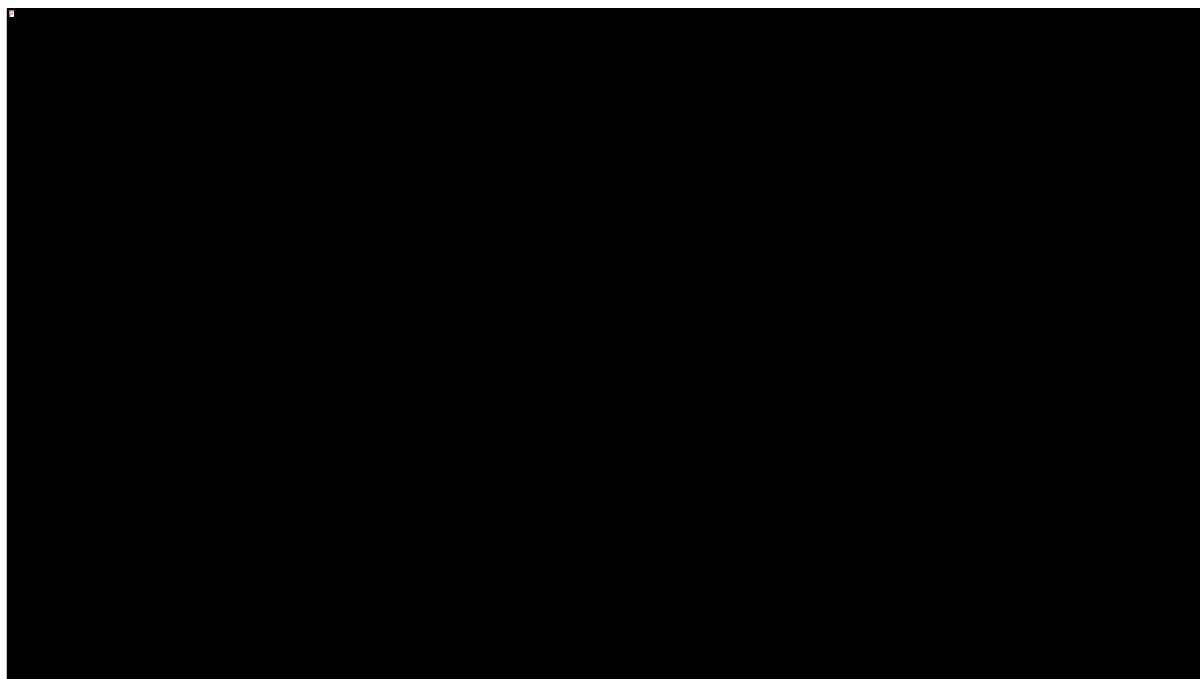
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane [REDAKTOWANE] wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

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 CFTR

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy



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

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	38 145 435 zł	40 098 535 zł	-1 953 100 zł
Zaostrzeń płucnych	4 692 270 zł	5 263 654 zł	-571 384 zł
Przeszczepów płuca	3 215 zł	3 633 zł	-417 zł
Zdarzeń niepożądanych	465 665 zł	428 377 zł	37 288 zł
Monitorowania leczenia	462 000 zł	421 248 zł	40 752 zł
<b>Całkowite koszty</b>			
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>			
Leczenia objawowego	30 128 957 zł	35 528 712 zł	-5 399 754 zł
Zaostrzeń płucnych	3 051 317 zł	4 416 064 zł	-1 364 747 zł

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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Przeszczepów płuca	735 zł	2 122 zł	-1 388 zł
Zdarzeń niepożądanych	535 435 zł	457 756 zł	77 678 zł
Monitorowania leczenia	684 775 zł	555 182 zł	129 593 zł
<b>Całkowite koszty</b>	██████████	██████████	██████████

Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 41. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant podstawowy ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	██████████	██████████
Kalydeco w monoterapii	██████████	██████████
Symkevi	██████████	██████████
<b>Suma</b>	██████████	██████████

W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ██████████ zł i ██████████ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco stosowany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ██████████ zł i ██████████ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ██████████ zł w pierwszym roku i o ██████████ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Zakładając całkowite przejście monoterapii Kalydeco przez terapię skojarzoną Kaftrio + Kalydeco, z jednej strony uzyskiwane są oszczędności rzędu ██████████ zł rocznie, z drugiej jednak zwiększeniu w podobnym zakresie ulegają koszty płatnika ponoszone na terapię Kaftrio + Kalydeco.

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 CFTR

## 7.2.2 Wariant minimalny

Poniższa tabela zawiera wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE] w łącznej populacji pacjentów z mukowiscydozą, spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x).

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

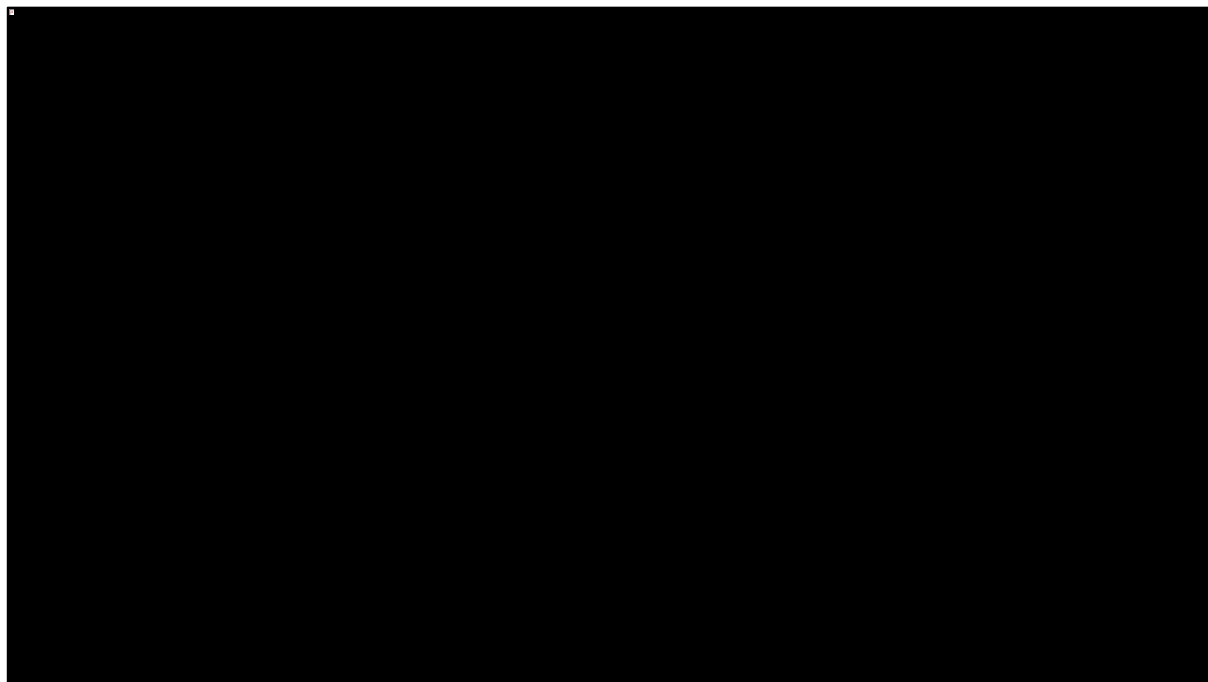
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane [REDAKTOWANE] **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny [REDACTED]



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

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny [REDACTED].

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia objawowego	41 174 246 zł	42 765 006 zł	-1 590 760 zł
Zaostrzeń płucnych	5 292 837 zł	5 758 218 zł	-465 381 zł
Przeszczepów płuca	4 174 zł	4 514 zł	-340 zł
Zdarzeń niepożądanych	441 604 zł	411 234 zł	30 370 zł
Monitorowania leczenia	376 289 zł	343 098 zł	33 192 zł
<b>Całkowite koszty</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia objawowego	34 644 988 zł	39 042 978 zł	-4 397 990 zł
Zaostrzeń płucnych	3 956 315 zł	5 067 874 zł	-1 111 559 zł

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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Przeszczepów płuca	2 153 zł	3 284 zł	-1 130 zł
Zdarzeń niepożądanych	498 430 zł	435 163 zł	63 267 zł
Monitorowania leczenia	557 735 zł	452 184 zł	105 550 zł
<b>Całkowite koszty</b>	██████████	██████████	██████████

Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 44. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant minimalny ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	██████████	██████████
Kalydeco w monoterapii	██████████	██████████
Symkevi	██████████	██████████
<b>Suma</b>	██████████	██████████

W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ██████████ zł i ██████████ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco stosowane w skojarzeniu z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ██████████ zł i ██████████ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ██████████ zł w pierwszym roku i o ██████████ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Zakładając całkowite przejście monoterapii Kalydeco przez terapię skojarzoną Kaftrio + Kalydeco, z jednej strony uzyskiwane są oszczędności rzędu ██████████ zł rocznie, z drugiej jednak zwiększeniu w podobnym zakresie ulegają koszty płatnika ponoszone na terapię Kaftrio + Kalydeco.

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR



### 7.2.3 Wariant maksymalny

Poniższa tabela zawiera wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE] w łącznej populacji pacjentów z mukowiscydozą, spełniających kryteria włączenia na terapię z udziałem Kaftrio i Kalydeco (F/x).

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wzrost wydatków [%]</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

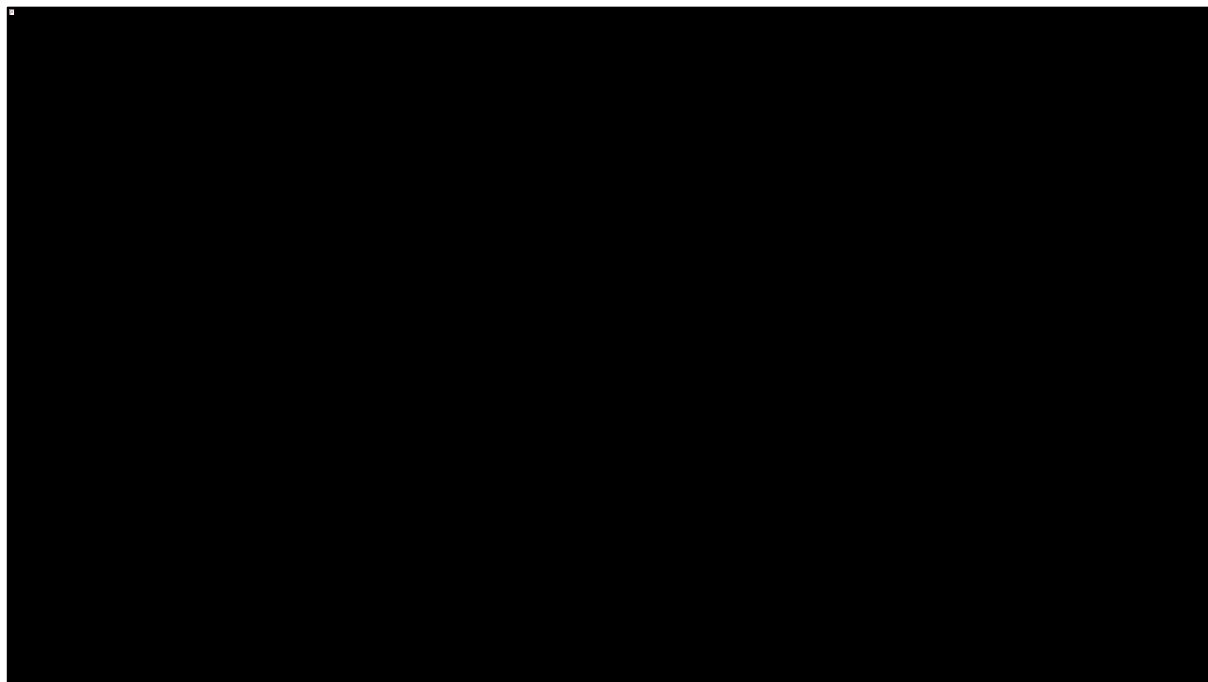
W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio oraz Kalydeco na całą populację osób od 6 roku życia z genotypami F/x, prognozowane [REDAKTOWANE] **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie chorych na mukowiscydozę w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor  
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny [REDACTED]



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

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny [REDACTED]

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
<b>Populacja całkowita (F/x)</b>			
<b>Rok 1 (2023 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia objawowego	35 279 760 zł	37 576 823 zł	-2 297 062 zł
Zaostrzeń płucnych	4 124 065 zł	4 795 938 zł	-671 873 zł
Przeszczepów płuca	2 308 zł	2 799 zł	-491 zł
Zdarzeń niepożądanych	488 427 zł	444 589 zł	43 839 zł
Monitorowania leczenia	543 095 zł	495 155 zł	47 940 zł
<b>Całkowite koszty</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2 (2024 r.)</b>			
<u>Lekowe</u>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenia objawowego	28 307 040 zł	34 497 504 zł	-6 190 464 zł
Zaostrzeń płucnych	2 683 821 zł	4 224 801 zł	-1 540 980 zł

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 CFTR

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne
Przeszczepów płuca	165 zł	1 781 zł	-1 617 zł
Zdarzeń niepożądanych	550 648 zł	464 386 zł	86 262 zł
Monitorowania leczenia	735 834 zł	585 405 zł	150 429 zł
<b>Całkowite koszty</b>	██████████	██████████	██████████

Poniżej przedstawiono zmianę wydatków płatnika publicznego w zakresie refundacji poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 47. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant maksymalny ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Kaftrio	██████████	██████████
Kalydeco w skojarzeniu z Symkevi	██████████	██████████
Kalydeco w monoterapii	██████████	██████████
Symkevi	██████████	██████████
<b>Suma</b>	██████████	██████████

W porównaniu do scenariusza istniejącego, wydatki wyłącznie na lek Kaftrio wzrosną o ██████████ zł i ██████████ zł, odpowiednio, w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Analogicznie, wydatki na produkt Kalydeco stosowany łącznie z Kaftrio wzrosną w pierwszych dwóch latach obowiązywania rozszerzonych wskazań dla wnioskowanej interwencji o ██████████ zł i ██████████ zł. Ponieważ terapia TEZ/IVA+IVA będzie wypierana przez ELX/TEZ/IVA+IVA w scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego na tę terapię będą się zmniejszać – o ██████████ zł w pierwszym roku i o ██████████ zł w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Zakładając całkowite przejście monoterapii Kalydeco przez terapię skojarzoną Kaftrio + Kalydeco, z jednej strony uzyskiwane są oszczędności rzędu ██████████ zł rocznie, z drugiej jednak zwiększeniu w podobnym zakresie ulegają koszty płatnika ponoszone na terapię Kaftrio + Kalydeco.

### 7.3 Analiza wrażliwości

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

Kaftrio® + Kalydeco®  
(eleksakافتor/tezakافتor/iwakافتor  
+ iwakافتor)

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Udziały rynkowe, czyli parametr o szczególnym znaczeniu ze względu na jego wpływ, a także niepewność oszacowania został przetestowany odrębnie w ramach wariantów minimalnego oraz maksymalnego analizy. Pozostałymi testowanymi parametrami były założony wzrost populacji docelowej (domyślnie brak wzrostu, w alternatywnym wariantcie testowano 1,5% roczny wzrost liczebności), koszty lekowe terapii Kaftrio + Kalydeco, koszty standardowego leczenia oraz docelowa proporcja terapii ELX/TEZ/IVA+IVA i TEZ/IVA+IVA w subpopulacjach, w których obie z nich mogą być stosowane zamiennie.

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości

**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 CFTR

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości

Nr	Scenariusz	1. rok				2. rok			
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Zmiana wydatków na Kaftrio +Kalydeco	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Zmiana wydatków na Kaftrio +Kalydeco
0	Wariant podstawowy								
1	Wzrost populacji								
2	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco +5%								
3	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco -5%								
4	Koszty SoC 38,3% wartości wyjściowej								
5	Koszty SoC 190,8% wartości wyjściowej								
6	Udział Symkevi + Kalydeco 50%								
7	Udział Symkevi + Kalydeco 0%								

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

w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat,  
którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości

Nr	Scenariusz	1. rok				2. rok			
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Zmiana wydatków na Kaftrio +Kalydeco	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny	Zmiana wydatków na Kaftrio +Kalydeco
0	Wariant podstawowy								
1	Wzrost populacji								
2	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco +5%								
3	Koszt terapii Kaftrio + Kalydeco -5%								
4	Koszty SoC 38,3% wartości wyjściowej								
5	Koszty SoC 190,8% wartości wyjściowej								
6	Udział Symkevi + Kalydeco 50%								
7	Udział Symkevi + Kalydeco 0%								

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 CFTR

Największy wzrost [REDAKTOWANE] odnotowano w scenariuszu zakładającym wzrost kosztu terapii Kaftrio + Kalydeco o 5%, a następnie w wariacie 7, gdzie założono, że schemat Kaftrio + Kalydeco w całości zastąpi schemat Symkevi + Kalydeco. Przyrost wydatków inkrementalnych rzędu 5% obserwowano w wariacie 1, przy założeniu 1,5% wzrost liczebności populacji docelowej rocznie. Zmiana kosztów opieki standardowej nie miała istotnego wpływu na wyniki inkrementalne, natomiast doprowadziła do znacznej zmiany kosztów całkowitych. Z kolei zmniejszenie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego odnotowano w wariacie 6 (udziały terapii opartych na Kaftrio i Symkevi na poziomie po 50%), a także przy uwzględnieniu ceny terapii Kaftrio + Kalydeco obniżonej o 5%.

Generalnie analiza wrażliwości potwierdza wyniki analizy podstawowej, wskazując, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ELX/TEZ/IVA+IVA będzie wiązać się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w zakresie od [REDAKTOWANE] zł do [REDAKTOWANE] zł w pierwszym oraz od [REDAKTOWANE] zł do [REDAKTOWANE] zł w drugim roku refundacji [REDAKTOWANE]

## 8 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktów leczniczych Kaftrio i Kalydeco **nie będzie wymagać dodatkowych nakładów**, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia mukowiscydozy zdefiniowane w opisie programu (przedstawionym w dokumencie *APD Kaftrio 6+ 2022*).

Zastosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA redukuje częstość występowania epizodów zaostrzeń płucnych, zatem jej refundacja będzie miała **pozytywny wpływ na zmniejszenie częstości hospitalizacji** pacjentów z mukowiscydozą. Dodatkowo, dzięki poprawie funkcji płuc, można również oczekiwać **zmniejszenia zapotrzebowania na operacje przeszczepu płuca**, które stanowią formę leczenia ratunkowego, stosowanego u pacjentów, u których wydolność płucna spadnie poniżej krytycznego poziomu. Na podstawie wyników przeprowadzonego modelowania oszacowano, że w przypadku stosowania wyłącznie SoC około 7,3% pacjentów otrzymuje w trakcie życia przeszczep płuca, podczas gdy zastosowanie ELX/TEZ/IVA+IVA pozwoli zmniejszyć zapotrzebowanie o ok. 70%, gdyż jedynie 2,0% pacjentów w ramieniu wnioskowanej interwencji w modelu ekonomicznym otrzymywało przeszczep. Prognozuje się również przesunięcie w czasie zapotrzebowania na przeszczep o ok. 20 lat.

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

## 9 Aspekty etyczne i społeczne

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

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce tylko część populacji chorych na mukowiscydozę (ok. 60%) może spełniać kryteria do włączenia aktywnego leczenia finansowanego przez płatnika publicznego. Przy czym dla pacjentów o genotypie F/MF w wieku 6-11 lat wnioskowana terapia Kaftrio + Kalydeco jest jedyną

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 CFTR



zarejestrowaną terapią przyczynową. Przewlekły, postępujący, wielonarządowy charakter mukowiscydozy wywiera negatywny wpływ zarówno na życie pacjentów z rozpoznaniem CF, jak i ich rodzin – co wynika z dolegliwości spowodowanych samymi objawami choroby i jej wpływu na zdrowie psychiczne, ograniczeń codziennego funkcjonowania oraz czasochłonności stosowanych terapii (APD Kaftrio 6+ 2022).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 50).

Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryterium	Ocena
Czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Nie
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	Tak, nie jest kwestionowany równy dostęp
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Tak
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	Nie

**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 CFTR

## 10 Dyskusja i ograniczenia

Mukowiscydoza jest rzadką, przewlekłą i 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. W ostatnim czasie nastąpił jednak przełom, gdyż, początkowo w 2019 roku refundacją objęto produkt Kalydeco (choć w ograniczonej liczbie populacji x/G), a następnie w 2022 roku produkty Kaftrio oraz Symkevi, stosowane w ramach terapii skojarzonych z Kalydeco, u pacjentów z genotypami F/F, F/MF 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 przede wszystkim pacjenci o genotypie F/MF w wieku 6-11 lat, którzy obecnie musieliby czekać na możliwość rozpoczęcia tej terapii do ukończenia 12 roku życia, a także 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). Natomiast dla pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji genu *CFTR* (populacja F/F) objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio+Kalydeco będzie skutkowało możliwością włączenia efektywniejszego leczenia na wcześniejszym etapie choroby (pacjenci w wieku 6-11 lat mają obecnie możliwość terapii TEZ/IVA+IVA).

Wspomniana zmiana wskazań rejestracyjnych Kaftrio + Kalydeco polega na uogólnieniu definicji wymaganego genotypu do pacjentów, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (*CFTR*). Analizując dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące liczby pacjentów z poszczególnymi genotypami, można oszacować, że względem populacji obecnie mogącej otrzymać lek Kaftrio w skojarzeniu z Kalydeco, proponowane rozszerzenie wskazań spowoduje jej zwiększenie blisko dwukrotnie.

**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 *CFTR*

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych terapii skojarzonej lekami Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o surowe dane z Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy dotyczące polskich pacjentów objętych Rejestrem w 2020 roku, dostarczone przez Wnioskodawcę. Na podstawie powyższych danych możliwe było dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najważniejszych parametrów, takich jak rozkład wieku chorych oraz rozpowszechnienie wskazanego we wniosku refundacyjnym genotypu. Liczbę wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy w Polsce oszacowano na [REDACTED] osób, zakładając, że średnioroczna liczba chorych w Polsce pozostaje z roku na rok na podobnym poziomie. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób, przy czym średnia roczna liczba pacjentów z mukowiscydozą w Polsce wydaje się stabilna i w najbliższym czasie nie ulegnie zmianie.

Oszacowanie tempa penetracji rynkowej przeprowadzono wspólnie dla wszystkich refundowanych, aktywnych terapii w mukowiscydozie. Przyjęto, że łączne zapotrzebowanie na te terapie przyrasta obecnie od 1 marca 2022 roku (scenariusz istniejący), przy czym od 1 stycznia 2023 roku (planowane rozszerzenie wskazań dla Kaftrio + Kalydeco), zapotrzebowanie łącznie nie zmieni się, jednak zmienią się: liczebność populacji docelowej oraz wzajemne udziały poszczególnych terapii, tj. ELX/TEZ/IVA+IVA, TEZ/IVA+IVA oraz IVA.

Podobnie jak w poprzednim wniosku refundacyjnym dla Kaftrio + Kalydeco (AWA 67/2021), tempo wchodzenia pacjentów na aktywną terapię oszacowano na podstawie analizy porównawczej udziałów rynkowych refundowanego od stycznia 2019 roku leku Spinraza (nusinersen) w ramach leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Lek ten oraz jednostkę chorobową wybrano ze względu na podobieństwo do rozważanej terapii skojarzonej ELX/TEZ/IVA+IVA. Spinraza, podobnie jak Kaftrio i Kalydeco jest przełomową opcją terapeutyczną, stosowaną w leczeniu choroby rzadkiej, w której do momentu jej refundacji nie było dostępnych żadnych opcji aktywnego leczenia choroby, przez co nie konkuruje ona bezpośrednio z żadnym innym lekiem (MZ 20/04/2022). Można zatem oczekiwać, że podobnie do terapii ELX/TEZ/IVA+IVA, ze względu na brak konkurencji oraz drastyczny wpływ na poprawę jakości życia chorych, relatywnie szybko rozpowszechni się ona w populacji docelowej. Prognoza udziałów standardowo stanowi duże ogranicze-

**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 CFTR

nie analiz wpływu na budżet, gdyż zazwyczaj opiera się ona o prognozy Wnioskodawcy bądź też arbitralne założenia. W tym kontekście należy uznać, że przeprowadzone modelowanie udziałów stanowi silną stronę prezentowanej analizy wpływu na budżet, znacząco redukując niepewność prognozy tego kluczowego parametru.

Parametry kosztowe modelu zostały oszacowane w horyzoncie 1 roku bez uwzględniania dyskontowania, w oparciu o model analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji leków Kaftrio i Kalydeco w populacji chorych na mukowiscydozę o genotypach F/x, w wieku co najmniej 6 lat, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do stanu istniejącego o [REDACTED] zł rocznie w analizie podstawowej [REDACTED]. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktów Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego wygeneruje dodatkowe wydatki dla budżetu refundacyjnego NFZ, jednak zmienność wyników nie jest duża i zawiera się w przedziale od ok. [REDACTED] wyniku z wariantu podstawowego.

Podkreślenia wymaga fakt, że leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów *CFTR*. Modulatory *CFTR* wpływają bezpośrednio na mutację białka stanowiącą przyczynę choroby, poprawiając funkcję bramkującą kanału chlorkowego lub korygując proces kształtowania się i/lub transportu białka *CFTR* do błony komórkowej (Sands 2019). Pacjenci z wnioskowanej populacji docelowej albo mają ograniczone możliwości terapii, albo pozbawieni są całkowicie możliwości przyczynowego leczenia mukowiscydozy, skutecznie poprawiającego parametry kliniczne o istotnym związku z przeżyciem, tj. czynność płuc, częstość zaostrzeń płucnych i stan odżywienia, a także poprawiające jakość życia pacjentów. Z uwagi na dużą intensywność i obciążenie pacjentów przy zastosowaniu standardowych terapii objawowych, nowe terapie przyczynowe charakteryzują się też szczególnie dobrą tolerancją i łatwością stosowania (APD Kaftrio 6+ 2022).

Istotne jest również, że ze względu na ciężkość schorzenia i przewidywane, bardzo istotne korzyści z leczenia, terapia zawierająca eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor została dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych z wykorzystaniem procedur przyspieszonej rejestracji, tj. „szybkiej ścieżki” (*Fast Track*) i „oceny priorytetowej” (*Priority Review*), po uprzednim nadaniu statusu „terapii przełomowej” (*Breakthrough Therapy*) i statusu leku sierocego. Również w Unii Europejskiej wnioskowana terapia lekami Kaftrio i Kalydeco została zarejestrowana w sierpniu 2020 r., po uprzednim nadaniu tej terapii statusu „sierocego” (który został podtrzymany również po rejestracji). Pozytywna decyzja rejestracyjna Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu chorych o genotypie F/F była oparta o wykazaną przewagę terapii trójskładnikowej eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor nad znaną terapią dwuskładnikową – tezakaftor/iwakaftor, w szczególności w zakresie poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoco istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R) oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie. W subpopulacji chorych o genotypie F/MF rejestracja oparta była o wykazane korzyści nad stosowaniem opieki standardowej, obejmującej terapię wyłącznie objawowe, w postaci poprawy czynności płuc (ppFEV1), określonej jako „wysoco istotna klinicznie” (ang. *highly clinically relevant*); poprawy jakości życia (w domenie oddechowej CFQ-R); zwiększenia wartości wskaźnika BMI; zmniejszenia częstości zaostrzeń płucnych oraz obniżenia stężenia chlorków w pocie (*APD Kaftrio 6+ 2022*). W obliczu powyższych korzyści z zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, nadal wysokiej i niezaspokojonej potrzeby klinicznej u części chorych oraz stosunkowo ograniczone przewidywane dodatkowe wydatki płatnika przy rozszerzeniu wskazań do stosowania wnioskowanej terapii, wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie leczenia mukowiscydozy wydaje się w pełni uzasadnione.

## 11 Wnioski końcowe

Wnioskowana terapia tj. leczenie skojarzone lekami Kaftrio i Kalydeco należy do grupy innowacyjnych terapii przyczynowych, tzw. modulatorów *CFTR*. Terapie oparte na lekach z grupy modulatorów *CFTR* działają przyczynowo, tj. poprzez zwiększenie ilości białek *CFTR* i/lub wzmocnienie funkcji tych protein, stanowiąc istotny postęp w terapii mukowiscydozy (*Clancy 2018, Taylor-Cousar 2019*). Zastosowanie terapii skojarzonej Kaftrio + Kalydeco w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów powyżej 6 roku życia z genotypami F/x spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, kolejno o ██████ zł oraz ██████ zł w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu do wydatków

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 *CFTR*

prognozowanych w scenariuszu istniejącym, czyli przy założeniu ograniczonej refundacji aktywnych terapii mukowiscydozy. Średnioroczna liczba pacjentów leczonych schematem ELX/TEX/IVA+IVA wynosi w scenariuszu nowym ■■■ pacjentów w pierwszym roku oraz ■■■ pacjentów w drugim roku refundacji, co oznacza wzrost w stosunku do scenariusza istniejącego o, odpowiednio, ■■■ i ■■■ średniorocznej liczby chorych pozostających na aktywnym leczeniu.

W obliczu korzyści z zastosowania terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco, nadal wysokiej i niezaspokojonej potrzeby klinicznej u części chorych oraz stosunkowo ograniczone przewidywane dodatkowe wydatki płatnika przy rozszerzeniu wskazań do stosowania wnioskowanej terapii, wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie leczenia mukowiscydozy wydaje się w pełni uzasadnione.

Refundacja terapii skojarzonej Kaftrio i Kalydeco będzie miała również pozytywny wpływ na system ochrony zdrowia poprzez redukcję liczby hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, a także liczby przeprowadzanych operacji przeszczepienia płuc wśród pacjentów z mukowiscydozą. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

**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 CFTR

## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 51. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco. ....	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki refundacji prezentacji produktów Kaftrio i Kalydeco przeznaczonych do stosowania w ramach rozszerzonych wskazań. ....	16
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kaftrio. ....	19
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Kalydeco . ....	20
Tabela 5. Mutacje genu <i>CFTR</i> występujące najczęściej ( $\geq 1\%$ alleli) w populacji pacjentów uwzględnionych w ramach europejskiego rejestru ( <i>Orenti 2021</i> ).....	25
Tabela 6. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/x. ....	26
Tabela 7. Struktura wiekowa populacji chorych na mukowiscydozę w Polsce, chorzy o genotypach F/x – dane przeskalowane. ....	27
Tabela 8. Liczebność populacji w wieku od 6 lat, docelowej dla aktywnych terapii mukowiscydozy w porównywanych scenariuszach. ....	27
Tabela 9. Oszacowanie udziałów rynkowych leku Spinraza w pierwszych dwóch latach refundacji.....	30
Tabela 10. Rozkład populacji docelowej na poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym. ....	33
Tabela 11. Miesięczne udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym.....	34
Tabela 12. Miesięczne liczby pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym. ....	36
Tabela 13. Rozkład populacji docelowej na poszczególne terapie w scenariuszu nowym.....	38
Tabela 14. Miesięczne udziały poszczególnych terapii w scenariuszu nowym. ....	38
Tabela 15. Miesięczne liczby pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu nowym.....	40
Tabela 16. Udziały rynkowe (zapotrzebowanie) aktywnych terapii w kolejnych miesiącach refundacji. ....	44
Tabela 17. Liczby pacjentów otrzymujących dane leczenie na koniec 1. i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego. ....	45
Tabela 18. Roczne koszty leczenia aktywnego oraz SoC, ważone na całą populację docelową dla schematu Kaftrio + Kalydeco (F/x). ....	46
Tabela 19. Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio, Kalydeco oraz Symkevi. ....	48
Tabela 20. Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami [REDAKTOWANE] .....	48
Tabela 21. Miesięczne koszty (niedyskontowane) przyjęte w obliczeniach ( <i>AE Kaftrio 6+ 2022</i> ). ....	49
Tabela 22. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej. ....	49
Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. ....	51
Tabela 24. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń. ....	52
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy [REDAKTOWANE] .....	53



Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy [REDACTED] .....	54
Tabela 27. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant podstawowy [REDACTED] .....	55
Tabela 28. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). .....	56
Tabela 29. Liczby stosowanych w skojarzeniu dodatkowych opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbiu miesięcznym – wariant podstawowy. ....	57
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny [REDACTED] .....	58
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny [REDACTED] .....	59
Tabela 32. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant minimalny, [REDACTED] .....	60
Tabela 33. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant minimalny). ....	61
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny [REDACTED] .....	62
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny [REDACTED] .....	63
Tabela 36. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant maksymalny [REDACTED] .....	64
Tabela 37. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Kaftrio i Kalydeco w scenariuszu nowym (wariant maksymalny). ....	65
Tabela 38. Liczby stosowanych w skojarzeniu dodatkowych opakowań Kaftrio i Kalydeco, w rozbiu miesięcznym – wariant maksymalny .....	66
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant podstawowy [REDACTED] .....	67
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant podstawowy [REDACTED] .....	68
Tabela 41. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant podstawowy [REDACTED] .....	69
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant minimalny [REDACTED] .....	70
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant minimalny [REDACTED] .....	71
Tabela 44. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant minimalny [REDACTED] .....	72
Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika – wariant maksymalny [REDACTED] .....	73
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z wyszczególnieniem uwzględnionych kategorii kosztów – wariant maksymalny [REDACTED] .....	74
Tabela 47. Zmiana wydatków płatnika na poszczególne produkty lecznicze – wariant maksymalny [REDACTED] .....	75
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] .....	77
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] .....	78

Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji terapii skojarzonej lekami Kaftrio i Kalydeco w ramach wnioskowanego programu lekowego. ....	81
Tabela 51. Autorzy analizy wpływu na budżet płatnika.....	87

## Spis Wykresów

Wykres 1. Rzeczywiste udziały leku Spinraza w programie lekowym B.102. oraz prognoza udziałów docelowych w pierwszych dwóch latach refundacji terapii aktywnych mukowiscydozy.....	32
Wykres 2. Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym. ....	35
Wykres 3. Liczby pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu nowym.....	42
Wykres 4. Porównanie łącznych wyjściowych udziałów rynkowych terapii aktywnych w wariantach podstawowym (jak Spinraza), minimalnym oraz maksymalnym. ....	43
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy [REDACTED].....	54
Wykres 6. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant podstawowy [REDACTED].....	56
Wykres 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny [REDACTED].....	59
Wykres 8. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant minimalny [REDACTED].....	61
Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny [REDACTED].....	63
Wykres 10. Dodatkowe wydatki i liczba zrefundowanych opakowań produktu Kaftrio – wariant maksymalny [REDACTED].....	65
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy [REDACTED].....	68
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny [REDACTED].....	71
Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny [REDACTED].....	74

## Piśmiennictwo

- AE Kaftrio 6+ 2022** [redacted] 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 Ekonomiczna. Kraków 2022
- APD Kaftrio 6+ 2022** [redacted] 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 Problemu Decyzyjnego. Kraków 2022
- 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/>
- AWA Spinraza 2017** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)". Nr. OT.4331.12.2017. Data ukończenia: 8 stycznia 2017 r.  
Dostęp online: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2017/191/AWA/191\\_AWA\\_4331\\_12\\_2017\\_Spinraza\\_2018.02.08.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02.08.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 25.03.2022 r.
- ChPL Kaftrio** Kaftrio : EPAR - Product information . Last updated: 18/03/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>  
Data ostatniego dostępu: 25.03.2022 r.
- ChPL Kalydeco 2022** Kalydeco: EPAR - Product information . Last updated: 09/03/2022. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>  
Data ostatniego dostępu: 25.03.2022 r.
- Clancy 2018** Clancy JP. Rapid therapeutic advances in *CFTR* modulator science. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Nov;53(S3):S4-S11.
- 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 2022 r.
- Orenti 2021** Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J. ECFSPR Annual Report 2019. Published: December 2021. Dostęp online: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report\\_2019\\_v1\\_16Feb2022.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 15.03.2022 r.
- Rachel 2020** Rachel, M., Topolewicz, S., Śliwczyński, A., & Galiniak, S. (2020). Managing Cystic Fibrosis in Polish Healthcare. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7630.

- Sands 2019** Sands D. (red.), Kozierekiewicz A, Skoczylas-Ligocka A, Cofta S. i wsp. Raport: Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce. Stan obecny i rekomendacje poprawy. Warszawa–Kraków 2019. Dostęp online: [https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport\\_druk.pdf](https://ptwm.org.pl/assets/file/501,raport_druk.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 24.12.2020 r.
- Stężowska-Kubiak 2011** Stężykowska-Kubiak S. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Polskiej populacji chorych na mukowiscydozę. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Promotor: prof. dr hab. Jarosław Walkowiak, Poznań 2011
- 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.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696; tekst jednolity z dnia 13 stycznia 2022 r. Dz.U. 2022 poz. 463)