

Kaftrio[®] + Kalydeco[®]
(eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

Tomasz Macioch

Maciej Niewada

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

ul. Ludwika Waryńskiego 3A

00-645 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Tajemnica przedsiębiorstwa

Informacje przedstawione w niniejszej analizie, które nie zostały ujawnione do wiadomości publicznej, stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa Wnioskodawcy i jako takie podlegają ochronie na podstawie przepisów ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 1233). W szczególności nie mogą one zostać ujawnione w ramach dostępu do informacji publicznej zgodnie z art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).

Spis treści

Streszczenie	7
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy.....	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	10
1.5 Perspektywa.....	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy.....	15
2.1 Ogólna charakterystyka.....	15
2.2 Opis modelu.....	15
2.3 Parametry kliniczne.....	18
2.3.1 Częstość występowania poszczególnych genotypów i udział komparatorów w rynku.....	18
2.3.2 Śmiertelność	20
2.3.3 Profile pacjentów	26
2.3.4 Postęp choroby i efekt leczenia.....	28
2.4 Użyteczności	46
2.4.1 Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym	46
2.4.2 Dekrement użyteczności związany z występowaniem epizodów PEx	48
2.4.3 Przyrost użyteczności związany z leczeniem	48
2.4.4 Wartości użyteczności związane z przeszczepem płuc.....	49
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	50
2.5.1 Koszt nabycia leków	50
2.5.2 Koszt opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	53
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia.....	57
2.5.4 Koszt leczenia epizodów PEx	57
2.5.5 Koszt przeszczepu płuc	58
2.5.6 Koszt zdarzeń niepożądanych	59
2.6 Zestawienie parametrów.....	60
2.7 Zakres analizy wrażliwości.....	61
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	61
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
2.8 Walidacja modelu	63

2.8.1	Walidacja wewnętrzna	63
2.8.2	Walidacja zewnętrzna	63
2.8.3	Walidacja konwergencji.....	65
3	Wyniki	66
3.1	Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat o genotypie F/any.....	66
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej.....	66
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	67
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	72
3.2	Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 6-11 lat o genotypie F/any.....	74
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej.....	74
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	76
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	80
3.3	Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 2-11 lat o genotypie F/any.....	82
3.3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	82
3.3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	84
3.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	88
3.4	Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other...	90
3.4.1	Wyniki analizy podstawowej.....	90
3.4.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	92
3.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	96
4	Ograniczenia	99
5	Dyskusja.....	101
6	Wnioski końcowe	103
Aneks 1. Przegląd użyteczności		104
	Metodyka przeglądu	104
	Wyniki przeglądu	104
	Omówienie włączonych badań i wnioski	106
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....		107
	Metodyka przeglądu	107
	Wyniki przeglądu	109
	Omówienie włączonych badań i wnioski	111
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....		113
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....		117
Aneks 5. Korzystanie z liczb losowych.....		119
Aneks 6. Skala CFQ-R-8D		120
Spis rysunków.....		121
Spis tabel		123

Bibliografia 126

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	kryteria informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b. d.	brak danych
BIC	bayesowskie kryteria informacyjne (ang. <i>Bayesian information criteria</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CFPPR	Rejestr pacjentów amerykańskiej Fundacji Mukowiscydozy (ang. <i>the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>)
CFRD	cukrzyca związana z mukowiscydozą (ang. <i>cystic fibrosis-related diabetes</i>)
CFTR	gen mukowiscydozowego przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPH	model proporcjonalnego hazardu Coxa
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
DDD	definiowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
ELX	eleksakaftor
EQ-5D	<i>European Quality of Life - Five Dimensions</i>
F	mutacja F508del
F/F	populacja homozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR
F/G	populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji bramkowania (ang. <i>gating</i>)
F/MF	populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del w genie CFTR (utrzymana minimalna funkcjonalność genu) (ang. <i>minimal function</i>)
F/RF	populacja heterozygotyczna względem mutacji F508del genu CFTR z mutacją funkcji rezydualnej (ang. <i>residual function</i>)
FAS	pełny zakres analiz (ang. <i>full analyse set</i>)
FVC	wymuszona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GCP	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IRR	współczynnik zachorowalności (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
IVA	iwakaftor
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LCI	indeks klirensu płucnego (ang. <i>lung clearance index</i>)

LUM	lumakaftor
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MMRM	model mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
OLE	otwarte badanie przedłużone (ang. <i>open-label extension</i>)
PEX	zaostrzenia płucne (ang. <i>pulmonary exacerbation</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
ppFEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in one second</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (ang. <i>real world evidence</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-6D	<i>Short Form - Six Dimensions</i>
SoC	standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i>)
TEZ	tezakaftor
ToT	czas leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatów Kaftrio® oraz Kalydeco® w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: ██████████ dla Kaftrio oraz ██████████ dla Kalydeco. Obydwa preparaty wchodzące w skład terapii skojarzonej mają być wydawane pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W ramach analizy porównano koszty i długoterminowe efekty leczenia pacjentów z mukowiscydozą terapią Kaftrio® w skojarzeniu z Kalydeco® z kosztami i efektami braku takiego leczenia. Z uwagi na zróżnicowanie możliwości leczenia mukowiscydozy za pomocą modulatorów CFTR w zależności od wieku chorych oraz mutacji w genach CFTR, analiza wymagała podzielenia analizowanej populacji pacjentów względem możliwych terapii alternatywnych (komparatorów). Dobór komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem, w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR względem optymalnego leczenia dostępnego obecnie, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych populacyjnych i kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie zastosowano model wykorzystujący metodę mikrostymulacji, która śledzi postęp choroby i korzyści z leczenia poszczególnych pacjentów w czasie. Następnie wyniki te są sumowane i prezentowane jako wynik końcowy dla całej kohorty. W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem leków, opieką zdrowotną nad pacjentami z mukowiscydozą nie związaną z epizodami zaostrzeń płucnych (PEX), leczeniem epizodów zaostrzeń płucnych, przeszczepianiem płuc, zdarzeniami niepożądanymi oraz monitorowaniem leczenia. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe oraz dane przekazane przez wnioskodawcę.

Ze względu na różnorodność komparatorów analiza została przeprowadzona dla kilku subpopulacji pacjentów - 2-11 lat o genotypie F/any (podzielona została ona dodatkowo na subpopulacje 2-5 lat i 6-11 lat) oraz ≥12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other.

W analizie podstawowej wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu - 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano elementy obciążone największą niepewnością: dyskontowanie, horyzont czasowy, wartości użyteczności stanów zdrowia, parametry modelu regresji śmiertelności, roczny koszt SoC, wartość użyteczności po przeszczepie płuc, roczna częstość przerwania leczenia i wartość *compliance* w fazie wydłużonej leczenia.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Terapia IVA/TEZ/ELX w skojarzeniu z IVA we wszystkich badanych subpopulacjach przynosi korzyści kliniczne w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (wzrost QALY od 4,36 do 5,28).

Wyniki modelu dla subpopulacji 2-11 lat wykazały medianę przeżycia wynoszącą 80 lat dla pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z zaledwie 57,2 latami dla pacjentów leczonych SoC (Δ 22,8 lat). W horyzoncie dożywotnim IVA/TEZ/ELX + IVA wiązał się z 21,3 zdyskontowanymi QALY w porównaniu z 16,0 dla pacjentów otrzymujących SoC (Δ 5,3). Model przewidywał również, że pacjenci otrzymujący IVA/TEZ/ELX + IVA spędzali więcej czasu w wyższych kategoriach czynności płuc w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali samą standardową opiekę. Wyniki były bardzo podobne we wszystkich genotypach, wykazując stałą poprawę czynności płuc, przy czym wśród pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA 86-98% pozostałych lat życia spędzali oni w stadium łagodnej choroby (tj. $ppFEV_1 \geq 70$), w porównaniu do 29-42% w przypadku pacjentów leczonych standardową opieką. Znalazło to również odzwierciedlenie w przypadku pacjentów z mukowiscydozą spędzających mniej czasu w stadium ciężkiej choroby ($ppFEV_1 < 40$) - w przypadku osób leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA było to zaledwie 0,4-0,8% pozostałych lat życia w porównaniu z 17-40% u pacjentów z mukowiscydozą leczonych standardowo.

Wyniki modelu dla subpopulacji ≥ 12 lat wykazały medianę przeżycia wynoszącą 60 lat dla pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z zaledwie 46 latami dla pacjentów leczonych SoC (Δ 14,2 lat). W horyzoncie dożywotnim IVA/TEZ/ELX + IVA wiązał się z 13,4 zdyskontowanymi QALY w porównaniu z 9,1 dla pacjentów otrzymujących SoC (Δ 4,4). Model przewidywał również, że pacjenci otrzymujący IVA/TEZ/ELX + IVA spędzali więcej czasu w wyższych kategoriach czynności płuc w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali samą standardową opiekę. Wyniki były bardzo podobne we wszystkich genotypach, wykazując stałą poprawę czynności płuc, przy czym wśród pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA 48-63% pozostałych lat życia spędzali oni w stadium łagodnej choroby (tj. $ppFEV_1 \geq 70$), w porównaniu do 7-16% w przypadku pacjentów leczonych standardową opieką. Znalazło to również odzwierciedlenie w przypadku pacjentów z mukowiscydozą spędzających mniej czasu w stadium ciężkiej choroby ($ppFEV_1 < 40$) - w przypadku osób leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA było to zaledwie 1,4-1,9% pozostałych lat życia w porównaniu z 29-49% u pacjentów z mukowiscydozą leczonych standardowo.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów oszacowany na podstawie przeprowadzonej analizy przekracza próg opłacalności kosztowej i kształtuje się na poziomie ██████████ w zależności od rozpatrywanej subpopulacji. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, nie zmieniły wnioskowania z analizy podstawowej.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że rozszerzenie refundacji terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® na wszystkich pacjentów od 2 r.ż. z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR, wiąże się z istotnymi korzyściami, ponieważ może zapobiec poważnym długoterminowym powikłaniom i przewiduje się, że doda od trzech do czterech dekad korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z samym SoC, umożliwiając tym pacjentom z mukowiscydozą osiągnięcie prawie normalnej oczekiwanej długości życia. Oczywiście jest, że korzyści w zakresie przeżycia dla tych pacjentów są zachęcające i sugerują, że IVA/TEZ/ELX + IVA może potencjalnie zmienić wyniki zdrowotne wielu osób żyjących z mukowiscydozą. Koszty związane z refundacją analizowanej terapii przekraczają przyjęty w Polsce próg opłacalności kosztowej, jednak jest to zjawisko często obserwowane w przypadku wysoce innowacyjnych terapii, do których należą modulatory genu CFTR.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia terapii skojarzonej Kaftrio® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco® (iwakaftor) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje następujące prezentacje leków Kaftrio® i Kalydeco®:

1. Kaftrio, 60 mg + 40 mg + 80 mg, GTIN 00351167173305 + Kalydeco, 59,5 mg gran., GTIN 00351167175309,
2. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN 00351167172704 + Kalydeco, 75 mg gran., GTIN 00351167174302,
3. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, tab. GTIN 00351167143902 + Kalydeco, 150 mg tab., GTIN 00351167136201,
4. Kaftrio, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, tab. GTIN 00351167149409 + Kalydeco, 75 mg tab., GTIN 00351167144503.

1.2 Komparatory

W analizie oceniono efektywność kosztową IVA/TEZ/ELX stosowanego w połączeniu z IVA w porównaniu do optymalnego leczenia dostępnego obecnie. Wybór komparatora dla IVA/TEZ/ELX + IVA wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Kaftrio]. Definicje optymalnego leczenia dostępnego obecnie ustalono w oparciu o praktykę kliniczną oraz zapisy programu lekowego B.112.

1.3 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem populacja zawarta w CEA obejmuje pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Charakterystyka grupy pacjentów (wiek, płeć, ppFEV₁ i wskaźnik masy ciała do wieku) w momencie włączenia do modelu jest oparta na danych wyjściowych na poziomie indywidualnego pacjenta zebranych z odpowiednich badań klinicznych specyficznych dla wieku i genotypu, w których pacjenci nie otrzymywali modulatora CFTR na początku badania.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet). Charakterystykę pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów ≥2 lat.

Charakterystyka	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	2 279	884	469	321
Wiek (średnia) [lata]	20,3	20,4	21,4	28,5
Odsetek kobiet [%]	50,7%	50,6%	52,9%	54,5%
Wartość początkowa ppFEV ₁	68,9	70,6	71,8	69,5
Wartość początkowa wskaźnika z-score masy ciała do wieku	-0,34	-0,33	-0,10	0,29
Źródło danych	Wainwright 2015, Taylor-Cousar 2017, Milla 2017, Ratjen 2017, Zemanick 2021, Walker 2019, Davies 2021	Middleton 2019, Zemanick 2021, Mall 2022	Ramsey 2011, Davies 2013, De Boeck 2014, Moss 2015	Rowe 2017, Walker 2019, Davies 2021

F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja brankowania; ppFEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania IVA/TEZ/ELX + IVA (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia] nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Mukowiscydoza jest rzadką, genetyczną, wielonarządową chorobą ogólnoustrojową, która rozpoczyna się w łonie matki, występuje przy urodzeniu i postępuje przez całe życie pacjenta. Analiza została przeprowadzona w perspektywie całego życia pacjenta, tak aby wszystkie istotne wyniki i koszty mogły zostać uwzględnione. Analiza scenariuszy została

przeprowadzona z wykorzystaniem czterdziestoletniego horyzontu czasowego (w wieku 40 lat umiera około 50% pacjentów, patrz 2.3.2.1).

Długość cyklu w modelu wynosi cztery tygodnie przez pierwsze dwa lata, aby dostosować się do czasu trwania badań modulatora CFTR, oraz rok przez pozostałą część horyzontu czasowego modelu.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV , ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy następujących prezentacji leków Kaftrio® i Kalydeco®:

1. Kaftrio, 60 mg + 40 mg + 80 mg, GTIN 00351167173305 + Kalydeco, 59,5 mg gran., GTIN 00351167175309,
2. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN 00351167172704 + Kalydeco, 75 mg gran., GTIN 00351167174302,
3. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, tab. GTIN 00351167143902 + Kalydeco, 150 mg tab., GTIN 00351167136201,
4. Kaftrio, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, tab. GTIN 00351167149409 + Kalydeco, 75 mg tab., GTIN 00351167144503.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym na dzień 01.04.2024 r. obwieszczeniu Ministra Zdrowia, terapia Kaftrio® + Kalydeco® jest obecnie refundowana w ramach programu lekowego „B.112. - Leczenie chorych na mukowiscydozę”.

Analiza kliniczna wykazała wyższość IVA/TEZ/ELX (Kaftrio®) stosowanego w skojarzeniu z IVA (Kalydeco®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja IVA/TEZ/ELX + IVA w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych terapii Kaftrio® + Kalydeco® (eleksakaftor/tezaftor/iwakaftor + iwakaftor) o populację pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy chorują na mukowiscydozę, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

[REDACTED]

Szczegółowe wyliczenia kosztów Kaftrio® i Kalydeco® przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Kaftrio® + Kalydeco®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023 r. (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 190 380 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych populacyjnych i kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Użyty model wykorzystuje metodę mikrosymulacji, która śledzi postęp choroby i korzyści z leczenia poszczególnych pacjentów w czasie. Następnie wyniki te są sumowane i prezentowane jako wynik końcowy dla całej kohorty. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla wszystkich porównywanych ramion uzyskano z badań klinicznych specyficznych dla danej populacji pacjentów. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano dane pochodzące z przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem leków, opieką zdrowotną nad pacjentami z mukowiscydozą nie związaną z epizodami zaostrzeń płucnych (PEx), leczeniem epizodów zaostrzeń płucnych, przeszczepianiem płuc, zdarzeniami niepożądanymi oraz monitorowaniem leczenia. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. W przypadku wariantu z RSS, wykorzystano dane przekazane przez Wnioskodawcę. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe oraz dane przekazane przez Wnioskodawcę.

Ze względu na różnorodność komparatorów analiza została przeprowadzona dla kilku subpopulacji pacjentów - 2-11 lat o genotypie F/any (podzielona została ona dodatkowo na subpopulacje 2-5 lat i 6-11 lat) oraz ≥ 12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other.

W analizie podstawowej wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu - 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano elementy obarczone największą niepewnością: dyskontowanie, horyzont czasowy, wartości użyteczności stanów zdrowia, parametry modelu regresji śmiertelności, roczny koszt SoC, wartość użyteczności po przeszczepie płuc, roczna częstość przerwania leczenia i wartość compliance w fazie wydłużonej leczenia.

2.2 Opis modelu

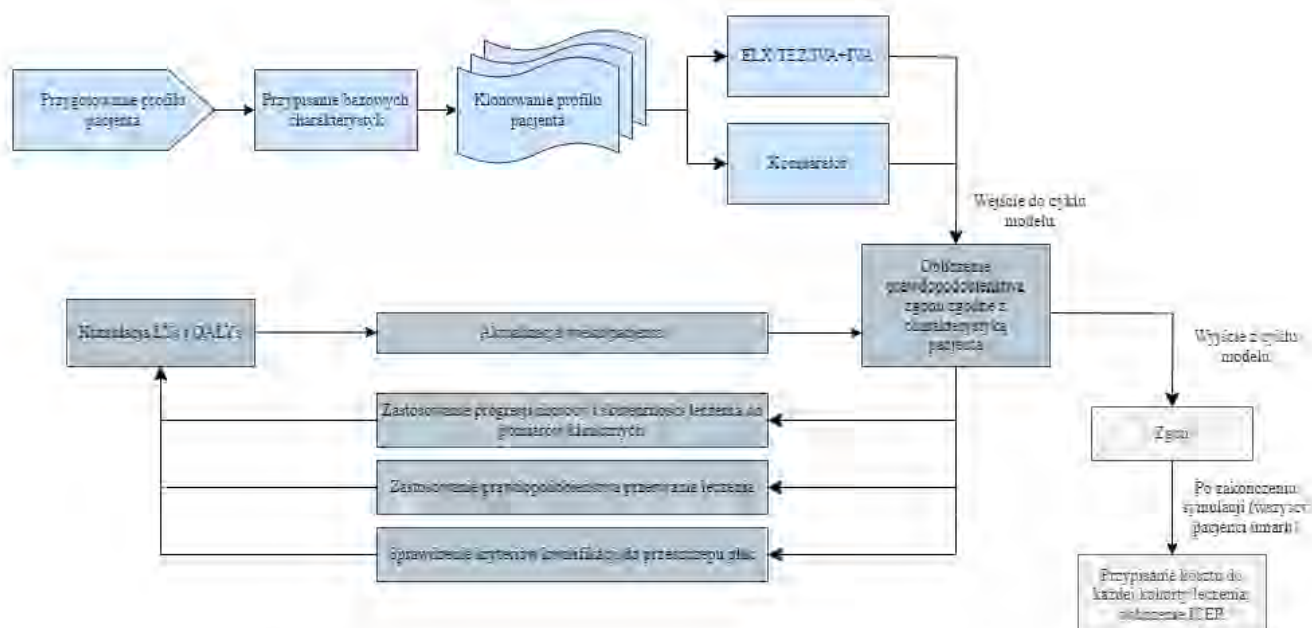
Globalny model efektywności kosztowej jest indywidualnym modelem symulacyjnym przejścia pacjenta pomiędzy stanami (tj. mikrosymulacją) opracowanym w programie Microsoft Excel® w celu oszacowania dożywotnych wyników klinicznych i ekonomicznych związanych ze stosowaniem IVA/TEZ/ELX + IVA we wskazanych populacjach pacjentów. Chociaż jest to bardziej pracochłonne obliczeniowo niż inne modele oparte na przechodzeniu pacjentów pomiędzy stanami zdrowia (tj. model Markowa), struktura mikrosymulacji jest dobrze dostosowana do modelowania pacjentów z mukowiscydozą, ponieważ uwzględnia

heterogeniczność choroby i śledzi specyficzne, zależne od czasu cechy pacjentów i efekty leczenia, które wpływają na przeżycie.

Przeprowadzono walidację modelu, w której wyniki z modelu porównano z rzeczywistymi danymi z długoterminowego badania bezpieczeństwa pacjentów z mukowiscydozą leczonych iwakaftorem przez pięć lat [McGarry 2023; Volkova 2020]. Prognozy 5-letniego przeżycia z modelu były ściśle zbliżone do 5-letnich wskaźników śmiertelności obserwowanych zarówno w kohorcie leczonej iwakaftorem, jak i nieleczonej w badaniu rejestrowym [McGarry 2023]. Wyniki walidacji potwierdzają zdolność modelu do przewidywania długoterminowych wyników klinicznych, w szczególności przeżycia, dla modulatorów CFTR.

Modele o analogicznej strukturze zostały już poddane adaptacji na potrzeby wniosków refundacyjnych dla leku Kaftrio®, ocenianych przez AOTMiT w 2021 i 2022 roku [AWA 67/2021; AWA 89/2022].

Jak przedstawiono na Rys. 1, mikrosymulacja jest wykorzystywana do śledzenia progresji choroby i korzyści z leczenia poszczególnych pacjentów w czasie. Dla każdego porównania, dwie kohorty o identycznej charakterystyce wyjściowej są symulowane przez całe życie w celu oszacowania kosztów i wyników klinicznych oczekiwanych u pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA i komparatorem - samym SoC lub modulatorem CFTR. Te specyficzne dla poszczególnych genotypów kohorty pochodzą z indywidualnych danych wejściowych na poziomie pacjenta zebranych w badaniach klinicznych modulatorów CFTR w populacjach pacjentów w określonym wieku i genotypie. Łącznie wygenerowano 2 000 profili pacjentów dla każdej kohorty leczenia poprzez replikację obserwowanych profili pacjentów. Jest to liczba profili potrzebna do uzyskania stabilnych wyników modelu (tj. podczas symulacji powyżej 2 000 pacjentów zaobserwowano nieistotną zmianę wyniku na poziomie kohorty). Korzystanie z identycznych kohort zapewnia, że wszelkie różnice w modelowanych wynikach między dwiema kohortami można przypisać otrzymanemu leczeniu, a nie różnicom w wyjściowych cechach pacjentów.



Rys. 1 Schemat modelu.

Prognozy dotyczące przeżycia poszczególnych pacjentów uzyskuje się poprzez połączenie krzywej przeżycia, która przybliży przeżycie całej populacji pacjentów z mukowiscydozą w przypadku braku stosowania modulatorów CFTR w Wielkiej Brytanii, z modelem proporcjonalnych zagrożeń Coxa (CPH), który łączy przeżycie chorych na mukowiscydozę z dziewięcioma czynnikami ryzyka [Liou 2001]. Model CPH został opracowany przy użyciu danych z rejestru pacjentów amerykańskiej Fundacji Mukowiscydozy (CFFPR). Zidentyfikował on następujące cechy kliniczne jako predyktory przeżycia u pacjentów z mukowiscydozą: wiek, płeć, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ($ppFEV_1$), roczna liczba zaostrzeń płucnych (PEX), infekcje dróg oddechowych (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] i *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), cukrzyca związana z mukowiscydozą (CFRD), wskaźnik masy ciała do wieku (z-score) i stan wydolności trzustki. Metodologia ta pozwala na uwzględnienie wpływu na śmiertelność różnic w indywidualnych cechach pacjentów, które związane są z przeżyciem, ponieważ niektóre z tych cech ewoluują w czasie. Różnice w przeżywalności między kohortami leczonymi wynikają z różnic w $ppFEV_1$, rocznej liczbie PEX i z-score masy ciała dla wieku, ponieważ zakłada się, że leczenie modulatorem CFTR wpływa na te trzy cechy. Dane wejściowe dotyczące skuteczności leczenia dla tych trzech cech klinicznych pochodzą z odpowiednich badań klinicznych fazy 3 modulatora CFTR, a także z długoterminowych otwartych badań przedłużonych.

Symulowani pacjenci są śledzeni w modelu przy użyciu czterotygodniowych cykli przez pierwsze dwa lata horyzontu modelu, aby uchwycić krótsze wyniki obserwowane w odpowiednich badaniach klinicznych modulatora CFTR, a następnie w cyklach jednorocznych. W każdym cyklu modelowania wiek pacjentów, $ppFEV_1$, wskaźnik masy ciała do wieku, wskaźnik PEX, kwalifikacja i wystąpienie przeszczepu płuc, rozwój CFRD i przerwanie leczenia są aktualizowane dla pacjentów w wieku ≥ 6 lat. W przypadku pacjentów w wieku 2-5 lat w każdym cyklu aktualizowany jest tylko wiek i przerwanie leczenia; $ppFEV_1$ nie jest śledzony w modelu do wieku 6 lat, ponieważ nie jest uważany za wiarygodny pomiar w tej grupie wiekowej i nie jest uwzględniony jako punkt końcowy

skuteczności w badaniu IVA/TEZ/ELX + IVA dla pacjentów w wieku 2-5 lat [Goralski 2023]. Pomiar ppFEV₁ wymaga silnego wydechu, co może stanowić wyzwanie dla małych dzieci, czasami wymagając sedacji i mechanicznej manipulacji klatką piersiową [Davies 2008; Horsley 2009; Petousi 2019; Taylor-Robinson 2012; Woods 2020]. W przeciwieństwie do tego, indeks klirensu płucnego (LCI) jest mierzony przy użyciu biernego oddechu płytowego i nie wymaga sedacji.

Po zakończeniu mikrosymulacji dla wszystkich symulowanych pacjentów model agreguje cechy kliniczne w całej kohorcie. Koszty są następnie przypisywane do kohorty, a nie do indywidualnego pacjenta. Ponieważ obliczenia kosztów nie są wykonywane w każdym cyklu mikrosymulacji, komponent mikrosymulacji może działać znacznie szybciej, znacznie skracając czas działania modelu, jednocześnie dostarczając równoważne obliczeniowo przypisania kosztów, tak jakby były one przypisane podczas mikrosymulacji.

Model raportuje lata życia (LY), QALY i koszty na kohortę, a także inkrementalne wyniki i ICER. Przedstawia on również inne wyniki kliniczne, w tym medianę przewidywanego przeżycia, średni czas spędzony w stanach ppFEV₁, skumulowaną zmianę ppFEV₁, roczne i dożywcotnie wskaźniki PEx oraz odsetek pacjentów otrzymujących przeszczep płuc. Wyniki kliniczne i efektywności kosztowej przedstawiono oddzielnie dla każdego uwzględnionego genotypu.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Częstość występowania poszczególnych genotypów i udział komparatorów w rynku

Model efektywności kosztowej pozwala użytkownikom wybrać odpowiedni genotyp (genotypy) i komparator (komparatory) dla IVA/TEZ/ELX + IVA, aby odzwierciedlić lokalną sytuację refundacyjną i strategię składania wniosków, oraz usunąć te, które nie są istotne lub wykorzystywane w składanym wniosku. Model generuje do ośmiu zestawów wyników specyficznych dla genotypu i komparatora, a także pojedynczy zestaw wyników, w którym wyniki kliniczne i kosztowe są ważone na podstawie określonej przez użytkownika częstości występowania genotypu i udziału w rynku komparatora. Wyniki ważone przedstawiono dla IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z obecnym standardem opieki (SoC), gdzie "standard opieki" reprezentuje obecny zestaw modulatorów CFTR i SoC w całej określonej populacji.

W przypadku podstawowym częstość występowania każdego genotypu w poszczególnych subpopulacjach pacjentów w wieku 2-5, 6-11, 2-11 i ≥12 lat z co najmniej jedną mutacją F508del-CFTR uzyskano na podstawie danych z rejestru pacjentów z CF w Polsce z 2022r. [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Pacjenci z CF, którzy są heterozygotyczni dla F508del-CFTR z drugim allelem, który jest nieznanym i/lub nie został jeszcze scharakteryzowany jako MF, RF lub G, są uwzględnieni w szacunkowej częstości występowania F/MF. Mutacje u tych pacjentów, którzy wcześniej nie kwalifikowali się do leczenia modulatorem CFTR i dla których SoC jest jedynym odpowiednim lekiem porównawczym, umieszczani są w istniejących funkcjonalnych kategoriach genotypów, w tym kategorii MF, w miarę postępu badań *in vitro* i charakterystyki. Udziały w rynku komparatorów opierają się na danych NFZ (*Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia*

za IV kwartał 2023 r.) oraz danych pochodzących z rejestru pacjentów z CF w Polsce z 2022r. [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Tab. 4 zawiera dane wejściowe do modelu dla częstości występowania genotypów i udziału komparatorów w rynku.

Tab. 4 Częstość występowania genotypów i udział komparatorów w rynku w Polsce.

Genotyp	Częstość występowania genotypu	Komparator	Udział komparatora w rynku
Subpopulacja pacjentów 2-5 lat			
F/F	■	SoC	■
		LUM/IVA	■
		TEZ/IVA	■
F/MF	■	SoC	■
F/G	■	SoC	■
		IVA	■
F/RF	■	SoC	■
		TEZ/IVA	■
Subpopulacja pacjentów 6-11 lat			
F/F	■	SoC	■
		LUM/IVA	■
		TEZ/IVA	■
F/MF	■	SoC	■
F/G	■	SoC	■
		IVA	■
F/RF	■	SoC	■
		TEZ/IVA	■
Subpopulacja pacjentów 2-11 lat			
F/F	■	SoC	■
		LUM/IVA	■
		TEZ/IVA	■
F/MF	■	SoC	■
F/G	■	SoC	■
		IVA	■
F/RF	■	SoC	■
		TEZ/IVA	■
Subpopulacja pacjentów ≥12 lat			
F/F	■	SoC	▬
		LUM/IVA	▬
		TEZ/IVA	▬
F/MF	■	SoC	■
F/G	■	SoC	■

		IVA	■
F/RF	■	SoC	■
		TEZ/IVA	■

F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja brankowania; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); IVA - iwakaftor; TEZ/IVA - tezakaftor/iwakaftor; LUM/IVA - lumakaftor/iwakaftor;

Nie podano wartości udziałów komparatorów w rynku w subpopulacji pacjentów ≥ 12 lat o genotypie F/F za względu na fakt, iż populacja ta nie jest przedmiotem analizy.

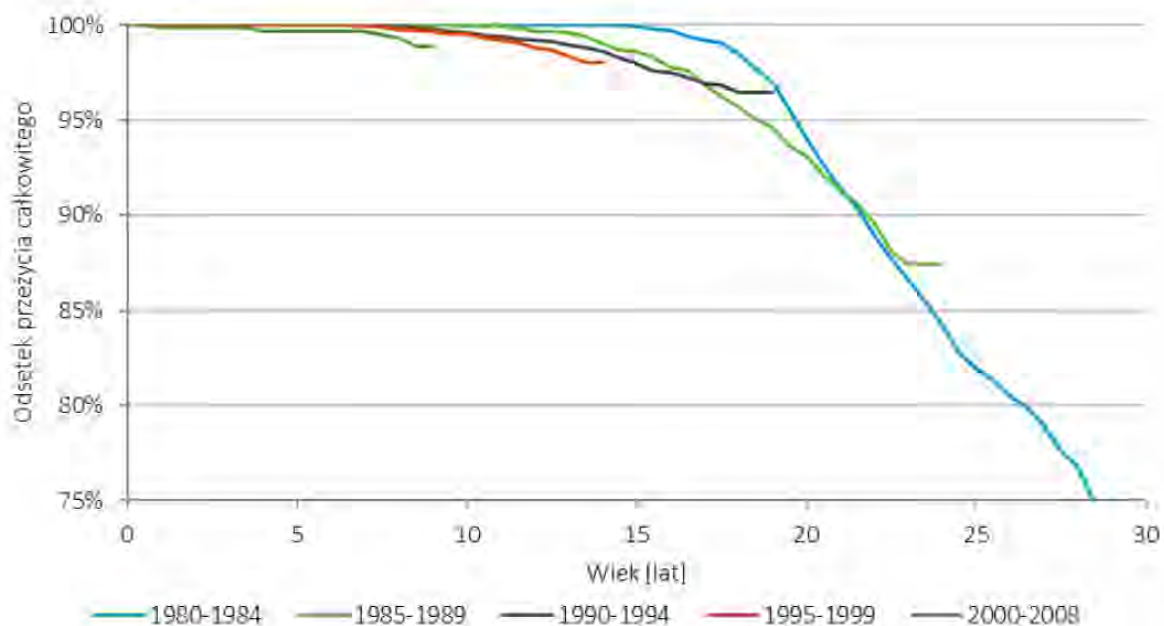
2.3.2 Śmiertelność

Model zakłada 100% przeżycie pacjentów w wieku 2-5 lat, ponieważ ppFEV₁ (kluczowy parametr potrzebny do oszacowania przeżycia) nie jest śledzony w modelu do wieku 6 lat. Założenie to przyjęte za autorami modelu jednak jest uważane za rozsądne, ponieważ wskaźnik śmiertelności w Europie dla tej grupy wiekowej jest znikomy [ECFSPR 2021].

2.3.2.1 Wyprowadzenie funkcji przeżycia w celu oszacowania ogólnego prawdopodobieństwa przeżycia CF

W globalnym modelu ekonomicznym przeżywalność populacji chorych na mukowiscydozę przy braku stosowania modulatorów CFTR opiera się na danych opublikowanych w brytyjskim rejestrze CF z 2008 r. (zanim modulatory CFTR weszły na rynek) [Trust 2009]. Pełne dane dotyczące przeżywalności nie były dostępne w rocznych raportach brytyjskiego rejestru CF (nie wszyscy zmarli w momencie publikacji). W związku z tym, aby uzyskać krzywą referencyjną, która zapewnia prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu całego życia, funkcja prognozująca przeżycie w ciągu całego życia całej populacji kraju z mukowiscydozą została wyprowadzona poprzez dopasowanie równań parametrycznych do obserwowanych danych dotyczących przeżycia z rejestru. Te przewidywane krzywe zostały następnie wykorzystane do oszacowania podstawowego ryzyka śmiertelności u pacjentów z mukowiscydozą.

Analizy opierają się na opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera przeżycia w CF z rocznego raportu UK CF Registry z 2008 r., w którym odnotowano przeżycie 6 082 pacjentów pogrupowanych w pięć kohort urodzeniowych od 1980 do 2008 r. (Rys. 2). Opublikowane krzywe zostały zdigitalizowane. Symulowane dane Kaplana-Meiera na poziomie pacjenta zostały wygenerowane na podstawie zdigitalizowanej krzywej, a liczba pacjentów w każdej kohorcie urodzeniowej została wyprowadzona przy użyciu metod opisanych w publikacjach Ishak 2013 i Tierney 2007. Różne funkcje parametryczne (wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-logistyczna, log-normalna i uogólniona gamma) zostały przetestowane w celu uzyskania najlepszego dopasowania parametrycznego, które było wiarygodne wizualnie i statystycznie, a także klinicznie prawdopodobne.



Rys. 2 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z CF [Trust 2009].

Analizy danych z Wielkiej Brytanii wiązały się z następującymi wyzwaniami:

- długie płaskie okresy w starszych kohortach urodzeniowych, potencjalnie z powodu braku informacji na wcześniejszym etapie życia pacjentów, reprezentują sztuczny "nieśmiertelny" czas, który może zniekształcać dopasowania i prognozy,
- przeżycie obserwowane w nowszych kohortach urodzeniowych jest stosunkowo krótkie, co sprawia, że prognozy są potencjalnie niewiarygodne.

W oddzielnych analizach każdej kohorty urodzeniowej mediana przewidywanego przeżycia dla najnowszych kohort była albo klinicznie nierealistycznie wysoka (np. ponad 100 lat), albo nierealistycznie niska (około 25 lat). W związku z tym konieczne było połączenie danych z kohort urodzeniowych. W celu uzyskania najbardziej wiarygodnej ogólnej krzywej referencyjnej rozważono dwie możliwe grupy: 1990-2008 i 1985-2008. Dopasowania zostały porównane w celu oceny, która grupa zapewniła najbardziej rozsądne wyniki. Prognozy z grupy 1990-2008 nie były realistyczne: mediana szacowanego przeżycia, przy użyciu rozkładu Gompertza, wynosiła około 31 lat, ale prognoza spadała tak szybko, że nie przewidywano, że jakkolwiek pacjent przeżyje ponad 40 lat. W przeciwieństwie do tego, prognoza wykorzystująca rozkład Gamma była bardziej prawdopodobna, ale implikowała medianę przewidywanego przeżycia wynoszącą 55,5 roku, co jest znacznie wyższe niż szacunki z analiz innych kohort. W związku z tym ostateczne analizy oparto na dopasowaniu Weibulla do kohort urodzeniowych z lat 1985-2008, co dało medianę przewidywanego przeżycia wynoszącą 40,8 roku (Tab. 5) [Dane przekazane przez Wnioskodawcę].

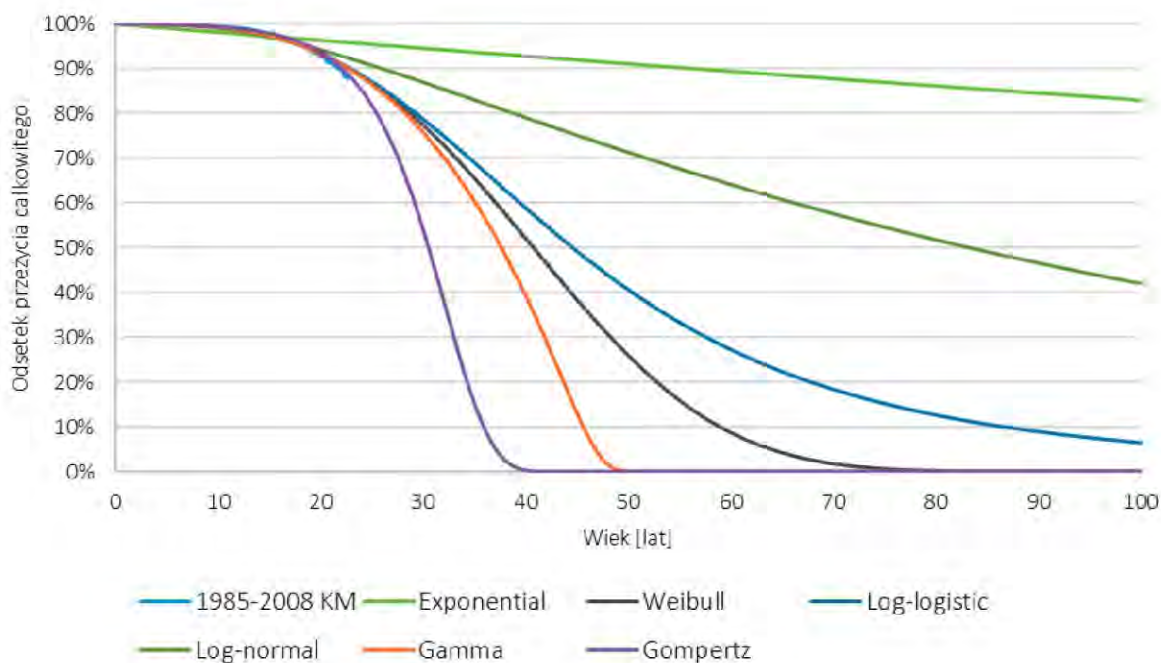
Tab. 5 Mediany przewidywanego przeżycia oraz wartości statystyczne kryteriów dopasowania.

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

AIC - kryteria informacyjne Akaike (ang. *Akaike information criteria*); BIC - bayesowskie kryteria informacyjne (ang. *Bayesian information criteria*)

Mediana przewidywanego przeżycia i statystyki dopasowania (kryteria informacyjne Akaike [AIC] i bayesowskie kryteria informacyjne [BIC]) są przedstawione w Tab. 5. Niższe statystyki dopasowania testowego (tj. AIC i BIC) wskazują na lepsze dopasowanie statystyczne [Ishak 2013]. Statystyki testowe kohorty pochodzącej z Wielkiej Brytanii sugerują, że rozkłady Weibulla, Gompertza i Gamma oferują porównywalne dobre dopasowanie, ze statystykami AIC w odległości jednego punktu od siebie. W Tab. 5, mediany oszacowań z trzech rozkładów, choć wiarygodne, implikują dość szeroki zakres możliwych wartości: od 31 lat z dopasowaniem Gompertza do 41 lat z Weibullem.

W przypadku analizy danych UK CF Registry długoterminowe prognozy z wykorzystaniem rozkładu Gompertza i Gamma sugerują nierealistycznie wysoką śmiertelność - przewiduje się, że wszyscy pacjenci umrą w wieku 50 lat. Dopasowanie Weibulla daje bardziej wiarygodne prognozy, z przewidywanym przeżyciem sięgającym 0% w wieku około 80 lat i przewidywaną medianą przeżycia wynoszącą 40,8 roku (Rys. 3). Założenia te zostały pozytywnie ocenione przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez Wnioskodawcę na potrzeby modelu globalnego i uzgodniono, że prognozy Weibulla dla tej populacji w Wielkiej Brytanii są wiarygodne klinicznie.



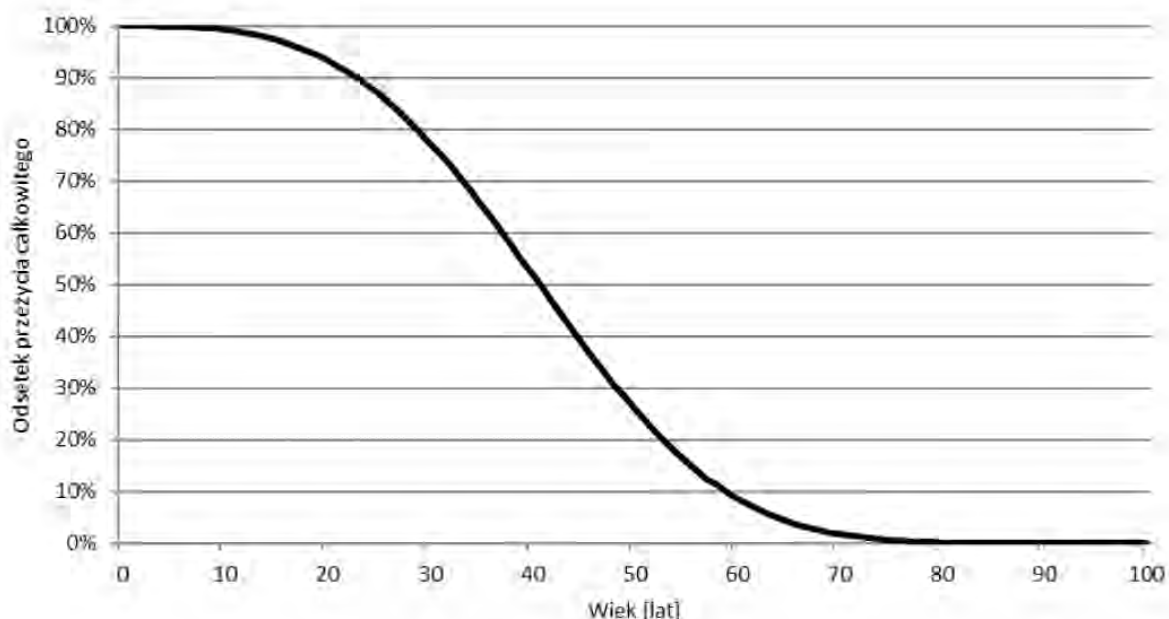
Rys. 3 Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008 [Trust 2009].

Parametryczne dopasowanie Weibulla danych dotyczących przeżycia uzyskanego przy użyciu kohort urodzeniowych z lat 1985-2008 z brytyjskiego rejestru CF z 2008 r. przedstawiono na Rys. 4. Współczynniki funkcji przeżycia Weibulla wybranej do przeprowadzenia analiz podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6 Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla.

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

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



Rys. 4 Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla).

2.3.2.2 Powiązanie indywidualnych cech pacjenta z przeżywalnością

W przypadku symulowanych pacjentów w wieku ≥ 6 lat wyjściowe ryzyko śmierci szacuje się na podstawie śmiertelności specyficznej dla wieku na podstawie krzywej przeżycia w populacji podstawowej z mukowiscydozą - w tym przypadku przeżycia uzyskanego z brytyjskiego rejestru mukowiscydozy z 2008 r., jak opisano powyżej.

Po wyjściu ze stanu wyjściowego ryzyko zgonu pacjenta jest ponownie obliczane w każdym cyklu modelu poprzez dostosowanie do zmian w charakterystyce klinicznej przy użyciu modelu CPH opracowanego w publikacji Liou 2001. Opisany tam model opracowano na podstawie danych zebranych w latach 1993-1998 przez amerykański rejestr CFFPR z populacji 11 630 osób w wieku od 5,5 do 71,05 lat i stwierdzono, że następujące dziewięć cech pacjentów z mukowiscydozą pozwala przewidzieć przeżycie: wiek, płeć, ppFEV₁, wartość wskaźnika z-score, wydolność trzustki, występowanie cukrzycy, zakażeń *S. aureus*, *B. cepacia* i liczba ostrych PEx rocznie. Warto zauważyć, że brak, obecność jednego lub dwóch alleli F508del została przetestowana pod kątem włączenia do modelu CPH, ale nie została uznana za istotny czynnik predykcyjny śmiertelności. Wskazuje to, że wpływ genotypu na śmiertelność jest pośredniczony przez cechy fenotypowe, które zostały zidentyfikowane jako istotne predyktory w analizie Liou 2001. Współzmiennie uwzględnione w modelu CPH oraz odpowiadające im współczynniki przedstawiono w Tab. 7. Czynniki ryzyka były mierzone tylko na początku analizy Liou 2001, zmiany w czasie nie zostały uwzględnione.

Chociaż model CPH nie został zaktualizowany od czasu jego publikacji, autorzy ocenili wydajność oryginalnego modelu przy użyciu nowszych danych CFFPR [Liou 2015; Liou 2020]. Autorzy wyprowadzili nowy wielozmienny model regresji logistycznej dla 5-letniego przeżycia przy użyciu danych CFFPR do 2016 roku. W analizie tej stwierdzono, że chociaż nastąpiły niewielkie zmiany współczynników w modelu regresji logistycznej, czynniki

przewidujące śmiertelność u pacjentów z mukowiscydozą pozostały stabilne. Stwierdzono ponadto, że oryginalny model opublikowany w 2001 roku wykazywał doskonałą kalibrację i dyskryminację, gdy zastosowano go do późniejszych kohort i pozostaje użytecznym modelem przewidywania przeżycia w zaktualizowanych kohortach. Wyniki te wspierają dalsze stosowanie modelu CPH z 2001 roku w tych symulacjach.

Tab. 7 Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).

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

ppFEV₁ - natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*);
PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*)

Bazowe ryzyko zgonu danej osoby stanowi punkt wyjścia dla prognozy przeżycia w horyzoncie modelu. W każdym cyklu modelu ryzyko zgonu pacjenta jest dostosowywane w celu odzwierciedlenia zmian w którymkolwiek z uwzględnionych czynników ryzyka (np. rosnący wiek, pogorszenie czynności płuc) dla tego pacjenta. Osiągane jest to poprzez obliczenie współczynnika ryzyka (HR) w odniesieniu do własnych wartości tego pacjenta z poprzedniego cyklu modelu. HR jest obliczany w następujący sposób:

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

gdzie β_1 to współczynnik regresji modelu CPH dla czynnika ryzyka 1, x_1 to wartości czynników ryzyka danego pacjenta w bieżącym cyklu, a \bar{x}_1 to czynniki ryzyka tego pacjenta z poprzedniego cyklu.

Obliczony HR jest następnie stosowany do korekty ryzyka zgonu pacjenta z poprzedniego cyklu w celu wyliczenia ryzyka zgonu w bieżącym cyklu. Powtarzając ten proces w wielu etapach, można oszacować roczne ryzyko zgonu pacjentów z danym początkowym profilem czynników ryzyka w czasie.

Ta metodologia obliczania ryzyka zgonu w czasie jest stosowana zarówno do symulowanych pacjentów otrzymujących IVA/TEZ/ELX + IVA, jak i tych otrzymujących tylko TEZ/IVA + IVA, LUM/IVA, IVA lub SoC. W związku z tym, ponieważ charakterystyka kliniczna pacjenta otrzymującego IVA/TEZ/ELX + IVA różni się od jego "klona", który otrzymuje komparator, ich ryzyko zgonu (początkowo równe) również będzie się różnić od momentu wystąpienia efektów leczenia.

Założono, że ryzyko zgonu dla pacjentów z mukowiscydozą oszacowane w modelu nie jest niższe niż w populacji ogólnej. W celu narzucenia tego ograniczenia wykorzystywane są dane z tablic długości trwania życia w Polsce za 2022 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [GUS 2022]. W związku z tym w każdym cyklu modelu ryzyko zgonu pacjenta, obliczone przy użyciu metody opisanej powyżej, jest porównywane z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej Polski dla osoby w tym samym wieku i tej samej płci. Przypisane ryzyko zgonu w danym cyklu jest większą z wartości obliczonego ryzyka zgonu lub ryzyka związanego z wiekiem i płcią pobranego z ogólnej populacji.

Przejsie do stanu „zgon” oznacza koniec modelowania dla pojedynczego pacjenta i uruchamia symulację dla kolejnego profilu chorego.

2.3.2.3 Szacowanie przeżywalności populacji

Powyższa metoda pozwala oszacować przewidywany czas przeżycia dla każdego pacjenta w modelu. Aby obliczyć krzywą przeżycia całej populacji na podstawie tych danych, obliczana jest liczba pacjentów zagrożonych zgonem dla każdego wieku (tj. liczba pacjentów, którzy żyli i byli w wieku niższym lub równym danemu), a także liczba zgonów w każdym wieku. Na tej podstawie obliczane jest przeżycie w każdym punkcie czasowym przy użyciu wzoru Kaplana-Meiera [Kaplan 1958]:

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

gdzie przeżycie w czasie zero (tj. $S(0)$) jest zdefiniowane jako 100%. Ten wzór umożliwia obliczenie przeżycia w każdym punkcie czasowym, które jest następnie wykorzystywane do generowania krzywych przeżycia i wyprowadzania mediany prognozowanego przeżycia.

2.3.3 Profile pacjentów

2.3.3.1 Charakterystyka uzyskana na podstawie danych z badań klinicznych

Jak opisano powyżej, prognozy dotyczące przeżycia opierają się na modelu CPH, który wiąże przeżycie z cechami klinicznymi u pacjentów z mukowiscydozą przy braku stosowania modulatorów CFTR. W związku z tym wartości dla tych cech są potrzebne na początku badania dla populacji pacjentów nie stosujących modulatora CFTR wchodzących do modelu. Cztery cechy - wiek, płeć, ppFEV₁ i wskaźnik masy ciała do wieku - zostały uzyskane na podstawie danych wyjściowych na poziomie indywidualnego pacjenta zebranych z odpowiednich badań klinicznych specyficznych dla wieku i genotypu, w których pacjenci nie otrzymywali modulatora CFTR na początku badania.

Jak wspomniano wcześniej, ppFEV₁ nie jest dostępny dla pacjentów w wieku 2-5 lat, ponieważ nie jest to wiarygodny pomiar kliniczny u małych dzieci [Kerem 2014]. W związku z tym wyjściowe profile ryzyka dla pacjentów w wieku 2-5 lat uzyskano poprzez zebranie danych wyjściowych na poziomie indywidualnego pacjenta (płeć, ppFEV₁ i wynik z-score) z profili pacjentów w wieku 6-11 lat w badaniu klinicznym i losowe przypisanie im całkowitego wieku wyjściowego wynoszącego 2, 3, 4 lub 5 lat. Przypisany ppFEV₁ to funkcja płuc oczekiwana przy braku stosowania modulatora CFTR, gdy pacjent kończy 6 lat w modelu (wiek, w którym model zaczyna śledzić ppFEV₁). Zakłada się, że pacjenci leczeni

modulatorem CFTR w wieku 2-5 lat mają wyższy ppFEV₁ niż ich odpowiednicy w ramieniu SoC po ukończeniu 6. roku życia, aby odzwierciedlić uniknięcie spadku czynności płuc w tych wczesnych latach.

Podsumowanie cech wyjściowych uzyskanych z danych na poziomie poszczególnych pacjentów i wykorzystanych w modelu przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8 Średnie charakterystyki wyjściowe kohort wyróżnionych w modelu.

Charakterystyka wyjściowa	F/MF	F/F	F/G	F/RF
Subpopulacja pacjentów 2-5 lat				
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	104	260	52	32
Wiek (średnia) [lata]	3,5	3,5	3,5	3,5
Odsetek kobiet [%]	50,0%	50,0%	51,9%	50,0%
Wartość początkowa ppFEV ₁	94,5	88,3	84,9	94,6
Wartość początkowa wskaźnika z-score masy ciała do wieku	-0,12	-0,11	0,10	-0,05
Subpopulacja pacjentów 6-11 lat				
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	121	362	73	42
Wiek (średnia) [lata]	8,5	8,7	8,6	8,8
Odsetek kobiet [%]	57,0%	56,6%	47,9%	52,4%
Wartość początkowa ppFEV ₁	89,9	89,8	86,7	91,8
Wartość początkowa wskaźnika z-score masy ciała do wieku	-0,28	-0,11	0,13	0,14
Subpopulacja pacjentów 2-11 lat				
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	261	678	125	77
Wiek (średnia) [lata]	6,9	6,9	6,5	6,7
Odsetek kobiet [%]	54,8%	54,3%	49,6%	53,2%
Wartość początkowa ppFEV ₁	91,5	89,1	86,0	92,5
Wartość początkowa wskaźnika z-score masy ciała do wieku	-0,21	-0,13	0,12	0,04
Subpopulacja pacjentów ≥12 lat				
Liczba dostępnych profili pacjentów z badań klinicznych	623	1601	344	244
Wiek (średnia) [lata]	26,1	25,9	26,8	35,3
Odsetek kobiet [%]	48,8%	49,2%	54,1%	54,9%
Wartość początkowa ppFEV ₁	61,9	60,4	66,7	62,3
Wartość początkowa wskaźnika z-score masy ciała do wieku	-0,38	-0,43	-0,18	0,37

2.3.3.2 Dodatkowe dane zaczerpnięte z literatury

Wskaźnik PEx wymagających dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji występujący w roku poprzedzającym start analizy został przewidziany warunkowo na podstawie ppFEV₁ i wieku przy użyciu zależności wyprowadzonej w publikacji Whitinga 2014 z danych US CFFPR z 2004 r. opublikowanych w publikacji Goss 2007.

Status dotyczący cukrzycy związanej z mukowiscydozą (CFRD) został przypisany na podstawie wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia modelu przy użyciu częstości występowania CFRD zależnej od wieku, zgodnie z danymi z brytyjskiego rejestru CF z 2019 r. (13,1% dla pacjentów w wieku <16 lat, 33,9% dla pacjentów w wieku ≥16 lat) [Trust 2020]. Chociaż mogą być dostępne nowsze szacunki częstości występowania CFRD, dane z rejestru CF z 2019 r. zostały wykorzystane w celu odzwierciedlenia częstości występowania CFRD przed udostępnieniem IVA/TEZ/ELX + IVA w Wielkiej Brytanii. Status CFRD został przypisany przy użyciu losowo wygenerowanej liczby, jak opisano w Aneksie 5.

Wartości ppFEV₁, PEx, wskaźnik z-score i status CFRD są aktualizowane w czasie, gdy pacjenci przechodzą przez model. Zakłada się, że wydolność trzustki i stan infekcji układu oddechowego pozostają niezmiennione w stosunku do wartości wyjściowej w czasie. W związku z tym nie jest konieczne przypisywanie wartości dla tych parametrów na początku badania, ponieważ nie przyczynia się to do obliczenia ryzyka zgonu (które porównuje charakterystykę pacjenta z jednego cyklu do następnego).

2.3.4 Postęp choroby i efekt leczenia

2.3.4.1 Aktualizacja charakterystyki pacjentów

Charakterystyka każdego symulowanego pacjenta przewidująca jego przeżycie jest odpowiednio aktualizowana na początku każdego cyklu modelu. Cechy te obejmują wiek, ppFEV₁, PEx, wskaźnik z-score i status CFRD. Zakłada się, że płeć, wydolność trzustki i stan infekcji układu oddechowego pozostają niezmiennione od wartości wyjściowej i leczenie nie ma na nie wpływu. Z tego powodu cechy te nie są śledzone przez cały czas trwania modelu. Wiek i CFRD są aktualizowane na początku każdego cyklu, ale nie ma na nie wpływu przypisane leczenie. ppFEV₁, roczna liczba PEx i wskaźnik z-score są aktualizowane w każdym cyklu i mogą różnić się między klonami w zależności od otrzymanego leczenia. Dalsze szczegóły dotyczące szacowania wartości poszczególnych czynników ryzyka przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

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

Krótko oraz średnioterminowe efekty kliniczne ocenianej interwencji określono na podstawie wyników odpowiednich kluczowych badań III fazy i odpowiadających im badań faz rozszerzonych, o ile dostępne były odpowiednie dane. Szczegółowe dane kliniczne omówiono w ramach analizy efektywności klinicznej [AEK Kaftrio 2024].

2.3.4.1.1 ppFEV₁

Zakłada się, że modulatory CFTR wpływają na ppFEV₁ w modelu na dwa sposoby:

- szybki wzrost ppFEV₁ natychmiast po rozpoczęciu leczenia,
- spowolnienie tempa spadku ppFEV₁ w dłuższej perspektywie.

W celu uniknięcia nierealistycznych wartości ppFEV₁, stosowana jest dolna granica 15 punktów procentowych ppFEV₁.

2.3.4.1.1.1 Szybki wzrost ppFEV₁

W modelu pacjenci otrzymujący modulatory CFTR mają początkowy szybki wzrost ppFEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej, który jest stosowany natychmiast po rozpoczęciu leczenia u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie modulatorem CFTR w wieku ≥ 6 lat lub po ukończeniu 6 lat (wiek, w którym rozpoczyna się śledzenie ppFEV₁) u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie modulatorem CFTR w wieku 2-5 lat. Wielkość i czas trwania poprawy ppFEV₁ są określane na podstawie danych z badań klinicznych specyficznych dla wieku i genotypu. W przypadkach, w których dane z badań klinicznych nie są dostępne, przyjęto pewne założenia. Podsumowanie ostrego wzrostu ppFEV₁ dla każdego modulatora CFTR przedstawiono w Tab. 9. Ponieważ dane wejściowe dla efektu leczenia są skorygowane względem placebo, pacjenci leczeni samym SoC nie mają zmian w ppFEV₁ w początkowym ostrym okresie.

Tab. 9 Wartości szybkiego wzrostu ppFEV₁ związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia.

Interwencja	Wzrost ppFEV ₁ (skorygowany o efekt placebo)		
	Subpopulacja pacjentów 2-5 lat	Subpopulacja pacjentów 6-11 lat	Subpopulacja pacjentów ≥ 12 lat
F/F			
IVA/TEZ/ELX+IVA	+13,9 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+13,9 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę; Zemanick 2021]	+14,1 w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 109 [Sutharsan 2020]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	+3,9 w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 i danych dla TEZ/IVA z badania VX15-661-113 [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę; Walker 2019]	+3,9 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania EVOLVE [Taylor-Cousar 2017] i danych z badania Study 109
LUM/IVA	+2,4 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+2,4 w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę], z wykorzystaniem danych LUM/IVA z badania VX14-809-109 [Ratjen 2017] i badania VX13-809-011B [Milla 2017]	+2,8 w okresie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania TRAFFIC/ TRANSPORT [Wainwright 2015] i danych z Study 109 ITC [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]
F/MF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	+11,0 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+11,0 w trakcie 24 tygodni na podstawie Study 116 [Mall 2022]	+14,3 w trakcie 24 tygodni na podstawie Study 102 [Middleton 2019]
F/G			

IVA/TEZ/ELX+IVA	+13,3 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+13,3 w trakcie 8 tygodni na podstawie Study 104 [Barry 2021] i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	+15,1 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 [Barry 2021]
IVA	+10,0 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+10,0 w trakcie 48 tygodni na podstawie badania ENVISION [Davies 2013]	+9,4 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 [Barry 2021] oraz badań STRIVE [Ramsey 2011], KONNECTION [De Boeck 2014] i KONDUCT [Moss 2015]
F/RF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	+7,7 - założenie o równoważności z populacją od 6 do <12 lat	+7,7 w trakcie 8 tygodni na podstawie Study 104 [Barry 2021] i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	+8,7 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 [Barry 2021]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	+2,8 w trakcie 8 tygodni na podstawie Study VX16-661-115 [Davies 2021]	+6,7 w trakcie 8 tygodni na podstawie EXPAND [Rowe 2017] i porównania pośredniego z udziałem badania Study 104

*Przyjmuje się, że pacjenci rozpoczynający leczenie w wieku 2-5 lat otrzymują SoC w ramieniu TEZ/IVA.

F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania; ppFEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*); IVA - iwakaftor; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor

2.3.4.1.1.2 Długookresowy spadek wartości ppFEV₁

Biorąc pod uwagę obszerne dowody dokumentujące długoterminowe pogorszenie czynności płuc u pacjentów z mukowiscydozą, w modelu zastosowano zależny od wieku roczny spadek ppFEV₁ w horyzoncie dożywotnym [Sawicki 2022]. Szacunki dotyczące rocznego spadku czynności płuc w przypadku braku leczenia modulatorem CFTR, przedstawione w Tab. 10, pochodzą z retrospektywnego badania kohortowego pacjentów z mutacją F/RF (z wyłączeniem mutacji R117H) (n = 889) lub mutacją F/F (n = 11 916 pacjentów) uwzględnionych w rejestrze pacjentów *US CF Foundation* w latach 2006-2014 [Sawicki 2022]. W analizie uzyskano oddzielne, specyficzne dla wieku roczne wskaźniki spadku ppFEV₁ dla populacji F/F i F/RF.

Wobec braku odnalezienia specyficznych dla genotypu wskaźników pogorszenia czynności płuc w populacjach F/MF i F/G, zastosowano wskaźniki spadku ppFEV₁ zgłoszone dla pacjentów F/F w badaniu Sawicki 2022. Jest to rozsądne założenie, biorąc pod uwagę podobne obciążenie chorobą i spodziewany postęp choroby obserwowany wśród pacjentów z F/F i innymi genotypami zawierającymi F508del, takimi jak na przykład F/G [McKone 2003; Sawicki 2017].

Tab. 10 Roczny spadek wartości ppFEV₁ [Sawicki 2022].

Przedział wiekowy	Populacja F/F, F/MF i F/G	Populacja F/RF
6 - 8 lat	-1,32	-0,80
9 - 12 lat	-1,32	-0,80
13 - 17 lat	-2,37	-0,57
18 - 24 lat	-2,52	-1,85

F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania.

W modelu roczny spadek czynności płuc rozpoczyna się u wszystkich pacjentów po zakończeniu początkowego 24-tygodniowego okresu - tj. po zaobserwowaniu nagłej poprawy

ppFEV₁ u pacjentów wchodzących do modelu w wieku ≥ 6 lat i po ukończeniu 6 lat u pacjentów wchodzących do modelu w wieku 2-5 lat. Wskaźniki spadku dla symulowanych pacjentów otrzymujących wyłącznie SoC są wymienione w Tab. 10. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie modulatorem CFTR zastosowano procentową redukcję do wskaźników spadku obserwowanych wśród nieleczonych pacjentów (Tab. 10) w celu uchwycenia wpływu modulatorów CFTR na długoterminowy postęp choroby.

Szacunki dotyczące zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc w przypadku modulatorów CFTR opierają się na czterech analizach *post-hoc* oceniających tempo zmian czynności płuc u pacjentów leczonych tymi modulatorami CFTR w otwartych badaniach przedłużonych (OLE) w stosunku do nieleczonych, dopasowanych grup kontrolnych pochodzących z amerykańskiego CFFPR. W dopasowanej do rejestru kohorty leczonej IVA, uwzględniono łącznie 189 pacjentów w wieku ≥ 6 lat z mutacją G551D, którzy byli leczeni IVA przez okres do 144 tygodni podczas badań fazy III. i późniejszego badania OLE. Zostali oni dopasowani do 886 nieleczonych pacjentów kontrolnych z genotypem F/F z amerykańskiego CFFPR [Sawicki 2015]. Analiza wykazała, że pacjenci leczeni IVA doświadczyli średniego rocznego spadku ppFEV₁ o -0,91 punktu procentowego w okresie badania, który był o 47,1% niższy niż spadek o -1,72 punktu procentowego obserwowany w dopasowanych grupach kontrolnych otrzymujących standardową opiekę. W podobnej retrospektywnej analizie obserwacyjnej, 455 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z genotypem F/F otrzymujących LUM/IVA przez okres do 120 tygodni podczas badań fazy III. i badania OLE zostało dopasowanych pod względem m.in. wieku wyjściowego i wyjściowego ppFEV₁ do 1 588 nieleczonych pacjentów kontrolnych F/F zidentyfikowanych w amerykańskim CFFPR [Konstan 2017]. Pacjenci otrzymujący LUM/IVA doświadczyli średniego rocznego spadku ppFEV₁ o -1,33 punktu procentowego, co stanowiło 42,0% redukcję w porównaniu ze spadkiem o -2,29 punktu procentowego obserwowanym u nieleczonych, dopasowanych grup kontrolnych. W podobnej analizie dopasowanej w rejestrze amerykańskim 407 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z genotypem F/F otrzymujących TEZ/IVA + IVA w badaniu głównym i badaniu OLE dopasowano do 1 383 nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej F/F z amerykańskiego CFFPR [Flume 2021]. Roczny wskaźnik pogorszenia czynności płuc był o 61,5% niższy u pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną: -0,80 punktu procentowego rocznie (95% CI: -1,31 do -0,30) w porównaniu z -2,08 punktu procentowego rocznie (95% CI: -2,34 do -1,82).

Ponadto w szeregu ostatnich badań dotyczących rzeczywistego stosowania LUM/IVA odnotowano znaczne zmniejszenie tempa spadku czynności płuc po długotrwałym leczeniu [Bourgani 2019; Collet 2018; Ejiofor 2020; Loukou 2020; Muilwijk 2020; Tong 2020]. W większości badań nachylenie spadku zostało znacznie zmniejszone, jednak w kilku badaniach postępujący spadek czynności płuc, który jest typowy dla mukowiscydozy, został odwrócony - tj. zaobserwowano stabilizację lub poprawę ppFEV₁ w czasie zamiast oczekiwanego spadku. Analizy te zapewniają dodatkowe wsparcie z warunków rzeczywistej praktyki medycznej (RWE) dla wcześniej przeprowadzonych analiz z badania PROGRESS [Konstan 2017] i wykazują, że długotrwałe stosowanie LUM/IVA modyfikuje przebieg choroby u pacjentów z CF. Niedawne badania RWE również wykazały długoterminowy wpływ na brak pogorszenia czynności płuc u pacjentów leczonych IVA. Wyniki badania wykorzystującego dane z US CFFPR wykazały trwałą korzyść z IVA w zakresie tempa zmian czynności płuc (w porównaniu z nieleczoną kohortą) i brak dowodów na zmniejszenie korzyści z leczenia IVA

w ciągu 5 lat obserwacji [Merlo 2022]. Badania RWE dotyczące stosowania IVA konsekwentnie wykazywały poprawę czynności płuc utrzymującą się do pięciu lat obserwacji w USA i do czterech lat w Wielkiej Brytanii, niezależnie od wieku i nasilenia choroby [Duckers 2021]. Wyniki kohort długoterminowego badania bezpieczeństwa IVA wykazały lepiej zachowaną czynność płuc po 5 latach leczenia IVA w porównaniu z kohortą porównawczą, która nie otrzymywała modulatora CFTR, zarówno w USA, jak i Wielkiej Brytanii [Volkova 2020].

W przypadku IVA/TEZ/ELX+IVA, na podstawie badania Study 105 IA3 OLE [Daines 2023] przyjęto 90% redukcję rocznego pogorszenia ppFEV₁ względem SoC. Jest to podejście konserwatywne, gdyż w tym badaniu *de facto* zaobserwowano brak pogorszenia tego parametru - w 48-tygodniowym okresie obserwacji obserwowano wzrost ppFEV₁ o 0,28 p.p. (95% CI: 0,03; 0,54). Założenie to umożliwia pewne pogorszenie czynności płuc w perspektywie całego życia.

Tab. 11 Redukcja spadku ppFEV₁ względem placebo dzięki zastosowaniu leczenia aktywnego.

Populacja	Redukcja spadku ppFEV ₁ względem placebo
F/MF	
IVA/TEZ/ELX + IVA	90,0%
F/F	
IVA/TEZ/ELX + IVA	90,0%
TEZ/IVA + IVA	61,5%
LUM/IVA	42,0%
F/RF	
IVA/TEZ/ELX + IVA	90,0%
TEZ/IVA + IVA	61,5%
F/G	
IVA/TEZ/ELX + IVA	90,0%
IVA	47,1%

IVA - iwakafort; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania; ppFEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

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

2.3.4.1.2 Epizody zaostrzeń płucnych (PEx)

Model symulacyjny uwzględnia PEx wymagające leczenia dożylnymi antybiotykami i/lub hospitalizacji pacjenta, ponieważ są to rodzaje PEx, które są predykcyjne dla przeżycia u pacjentów z mukowiscydozą [Liou 2001]. Występowanie PEx w każdym cyklu modelu jest przewidywane w zależności od ppFEV₁ i wieku pacjentów, na podstawie zależności uzyskanej z amerykańskiego CFFPR z 2004 r., w oparciu o publikację Goss 2007, w której stwierdzono, że wskaźniki PEx wymagające leczenia dożylnymi antybiotykami i/lub hospitalizacji rosną wraz z niższym ppFEV₁. Przedstawione dane zostały dopasowane do funkcji wykładniczej, aby zapewnić ciągłą zależność między wskaźnikami PEx a ppFEV₁ [Whiting 2014]:

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

gdzie *rate* jest rocznym wskaźnikiem PEx. W modelu zastosowano dwa równania: jedno dla pacjentów w wieku 6-17 lat ($a = 8,594$, $b = 0,035$), a drugie dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat ($a = 3,789$, $b = 0,026$). PEx nie są szacowane dla pacjentów w wieku 2-5 lat w modelu, ponieważ dane ppFEV₁ nie są dostępne dla tej grupy wiekowej; uważa się to za rozsądne założenie upraszczające, biorąc pod uwagę, że zdarzenia PEx są stosunkowo rzadkie w tej grupie wiekowej. Częstość zaostrzeń w przypadku SoC nie jest zależna od genotypu.

Wskaźniki PEx dla pacjentów w wieku ≥ 6 lat leczonych samym SoC są wyznaczane na podstawie ppFEV₁ w każdym cyklu w horyzoncie czasowym modelu przy użyciu powyższej zależności; tą samą metodykę stosuje się do symulowanych pacjentów leczonych modulatorami CFTR w wieku ≥ 12 lat, ale dodatkowo mnożąc uzyskaną częstość PEx przez ryzyko względne (RR, z ang. *Relative Risk*), aby odzwierciedlić korzyści z leczenia w odniesieniu do tego wyniku. Współczynniki PEx uzyskano z kluczowych badań przeprowadzonych u pacjentów w wieku ≥ 12 lat dla każdego modulatora CFTR, jak opisano poniżej.

Modulatory CFTR pozytywnie wpływają zarówno na ppFEV₁, jak i PEx. Biorąc pod uwagę, że te dwa wyniki kliniczne są ze sobą powiązane, wpływ modulatorów CFTR na PEx można częściowo wyjaśnić obserwowaną poprawą ppFEV₁. Aby uniknąć potencjalnego podwójnego naliczania efektów leczenia ppFEV₁ i PEx w modelu, zastosowano techniki kalibracji w celu uzyskania wskaźnika PEx dla terapii modulatorami CFTR w stosunku do SoC, które uwzględniają natychmiastową poprawę ppFEV₁. Dla każdego modulatora CFTR przeprowadzono symulację kohorty pacjentów i skalibrowano dane wejściowe modelu efektu leczenia na PEx, tak aby otrzymana wartość ryzyka względnego częstości PEx między pacjentami otrzymującymi modulator CFTR a pacjentami otrzymującymi samą SoC odpowiadała efektowi leczenia na PEx wymagające dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji obserwowane w badaniach źródłowych. Uzyskane skalibrowane współczynniki częstości PEx podsumowano Tab. 12.

W przypadku pacjentów otrzymujących modulatory CFTR w wieku 6-11 lat nie zakłada się wpływu leczenia na PEx wymagający dożylnych antybiotyków i/lub hospitalizacji, ponieważ kluczowe badania przeprowadzone w tej grupie wiekowej nie pozwoliły na oszacowanie wskaźnika w porównaniu z pacjentami nieleczonymi. Jest to założenie konserwatywne, gdyż efekt leczenia u młodszych pacjentów jest prawdopodobnie podobny do tego, jaki zaobserwowano u młodzieży i dorosłych, ale zdarzenia występują z mniejszą częstotliwością u młodszych pacjentów, a zatem efekt leczenia jest trudniejszy do wykrycia w badaniu klinicznym.

W oparciu o wyniki badań przedłużonych IVA, LUM/IVA TEZ/IVA + IVA i IVA/TEZ/ELX + IVA przeprowadzonych u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, które wykazały, że zannualizowany wskaźnik PEx z krótszych badań klinicznych utrzymywał się przez dłuższy czas leczenia w badaniach OLE, wskaźniki PEx są stosowane dla modulatorów CFTR w całym modelowym horyzoncie czasowym [Flume 2021; Griesse 2021; Konstan 2017; Sawicki 2015; Dane przekazane przez Wnioskodawcę].

Dodatkowo, założenie długoterminowej korzyści na PEx jest poparte danymi RWE. Systematyczny przegląd literatury na temat rzeczywistej skuteczności IVA/TEZ/ELX + IVA u osób z mukowiscydozą przeprowadzono na podstawie literatury opublikowanej między październikiem 2019 r. a styczniem 2022 r. W przeglądzie tym zidentyfikowano kilka badań,

w których odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania PEx już po 3 miesiącach od rozpoczęcia stosowania IVA/TEZ/ELX + IVA, a także w dłuższych okresach obserwacji wynoszących do 12 miesięcy [Dane przekazane przez Wnioskodawcę].

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

Interwencja	Ryzyko względne (nieskalibrowane)	Źródło	Ryzyko względne (po kalibracji)
F/MF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	0,22	Study 102 [Middleton 2019]	0,31
F/F			
IVA/TEZ/ELX+IVA	0,22	Założenie na podstawie badania Study 102 [Middleton 2019]	0,31
TEZ/IVA+IVA	0,53	EVOLVE [Taylor-Cousar 2017]	0,58
LUM/IVA	0,44	TRAFFIC/TRANSPORT [Wainwright 2015]	0,46
F/RF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	0,22	Założenie na podstawie badania Study 102 [Middleton 2019]	0,31
TEZ/IVA+IVA	0,54	EXPAND [Rowe 2017]	0,64
F/G			
IVA/TEZ/ELX+IVA	0,22	Założenie na podstawie badania Study 102 [Middleton 2019]	0,31
IVA	0,56	Badanie STRIVE [Ramsey 2011]	0,72

IVA - iwakafktor; TEZ- tezakafktor; LUM - lumakafktor; ELX - eleksakafktor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania

2.3.4.1.3 Wskaźnik z-score

W modelu pacjenci leczeni modulatorem CFTR doświadczają natychmiastowej zmiany wskaźnika masy ciała do wieku (z-score) w stosunku do wartości wyjściowej. Wielkość i czas trwania tej zmiany z-score są określane na podstawie danych z badań klinicznych dotyczących określonego wieku i genotypu pacjentów. Z-score uzyskano z odpowiednich badań klinicznych, obliczonych dla wszystkich pacjentów, przy założeniu, że statystyki wzrostu 20-latków można zastosować do wszystkich pacjentów w wieku >20 lat. Jeśli dane z badań klinicznych nie są dostępne, przyjmowane są założenia. Ponieważ dane wejściowe dla efektu leczenia są skorygowane o placebo, u pacjentów leczonych samym SoC nie występuje zmiana z-score w początkowym ostrym okresie. Po zastosowaniu początkowej zmiany zakłada się, że z-score pacjenta jest stała przez pozostałą część symulacji modelu. Tab. 13 zawiera dane wejściowe modelu dla zmiany z-score dla każdego modulatora CFTR.

Tab. 13 Skorygowana względem placebo poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia.

Interwencja	Subpopulacja pacjentów 2-5 lat	Subpopulacja pacjentów 6-11 lat	Subpopulacja pacjentów ≥12 lat
F/MF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	Brak zmian na podstawie Study 111 [Goralski 2023; Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	+0,23 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 116 [Mall 2021]	+0,30 w trakcie 24 tygodni na podstawie badania Study 102 [Middleton 2019]
F/F			
IVA/TEZ/ELX+IVA	Brak zmian na podstawie Study 111 [Goralski 2023; Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	+0,26 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 106 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	+0,41 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 109 [Sutharsan 2020]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	Brak zmiany na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 106 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	Brak zmiany na podstawie badania EVOLVE [Taylor-Coursar 2017] oraz porównania pośredniego z udziałem badania Study 109 [Sutharsan 2020]
LUM/IVA	+0,26 stosowane w wieku 6 lat na podstawie badania VX15-809-115 [McNamara 2019]	+0,06 w trakcie 24 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 106 ITC [Dane przekazane przez Wnioskodawcę], z wykorzystaniem danych LUM/IVA z badania VX14-809-109 [Ratjen 2017; Dane przekazane przez Wnioskodawcę] i badania VX13-809-011B [Milla 2017]	+0,06 w trakcie 24 tygodni na podstawie badania TRAFFIC/TRANSPORT [Wainwright 2015], stosowanym również w Study 109 ITC [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]
F/RF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	Brak zmian na podstawie Study 111 [Goralski 2023; Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	+0,035 w trakcie 8 tygodni na podstawie podgrupy badania Study 104 [Barry 2021] i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	+0,05 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 [Barry 2021]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	Brak zmiany na podstawie łącznej populacji F/F i F/RF badania VX16-661-115 (Davies 2021)	+0,05 w trakcie 8 tygodni na podstawie EXPAND [Rowe 2017] i porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 [Barry 2021]
F/G			
IVA/TEZ/ELX+IVA	Brak zmian na podstawie Study 111 [Goralski 2023; Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	+0,042 w trakcie 8 tygodni na podstawie podgrupy badania Study 104 [Barry 2021] i względnej efektywności dla populacji 6-11 lat i od 12 lat	+0,06 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem badania Study 104 [Barry 2021]
IVA	+0,20 stosowane w wieku 6 lat na badania VX11-770-108 [Davies 2016]	+0,39 w ciągu 48 tygodni na podstawie badania ENVISION [Davies 2013]	+0,06 w trakcie 8 tygodni na podstawie porównania pośredniego z udziałem Study 104 [Barry 2021] oraz badań STRIVE [Ramsey 2011], KONNECTION [De Boeck 2014] i KONDUCT [Moss 2015]

*Przyjmuje się, że pacjenci rozpoczynający leczenie w wieku 2-5 lat otrzymują SoC w ramieniu TEZ/IVA.

IVA - iwakafator; TEZ - tezakafator; LUM - lumakafator; ELX - eleksakafator; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja brankowania

2.3.4.1.4 Cukrzyca związana z mukowiscydozą

CFRD jest powszechna u młodzieży i dorosłych z mukowiscydozą, ponieważ choroba poważnie upośledza czynność trzustki. Każdy pacjent, który nie miał cukrzycy na początku

badania, może potencjalnie rozwinąć cukrzycę w każdym kolejnym cyklu modelu. Zakłada się, że pacjenci rozpoczynający leczenie w wieku 2-5 lat nie są narażeni na ryzyko rozwoju CFRD przed ukończeniem 6. roku życia. Ryzyko rozwoju cukrzycy w każdym cyklu modelu oszacowano na podstawie rocznej częstości występowania CFRD zależnej od wieku i płci, uzyskanej z badania pacjentów w brytyjskim rejestrze CF w latach 1996-2005 [Adler 2008]. Było to badanie podłużne przeprowadzone w 50 brytyjskich klinikach CF; objęło 8 029 pacjentów w wieku od 0 do 64 lat, wśród których łącznie 526 pacjentów zachorowało na cukrzycę w ciągu 15 010 osobo-lat obserwacji. Ze względu na brak szacunków dotyczących częstości występowania specyficznych dla poszczególnych genotypów, roczna częstość występowania CFRD uzyskana z tego badania została zastosowana do wszystkich genotypów (Tab. 14).

Zakłada się, że ryzyko rozwoju CFRD jest równe dla pacjentów otrzymujących modulatory CFTR i tych otrzymujących samą SoC. Jednak zarówno długoterminowe badania bezpieczeństwa terapii LUM/IVA, jak i IVA wykazały, że terapie modulatorami CFTR wiązały się ze zmniejszeniem częstości występowania cukrzycy [Knox 2019; Volkova 2020]. W ciągu czterech lat obserwacji progresji choroby w trakcie terapii IVA wykazano 35% zmniejszenie ryzyka rozwoju CFRD w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną rejestru [Dane przekazane przez Wnioskodawcę; Volkova 2020]. Ponadto, niedawne badanie dotyczące przeglądu kart medycznych wykazało, że około jedna trzecia pacjentów w klinice CF w USA, którzy byli leczeni modulatorami CFTR, uzyskała całkowite lub prawie całkowite ustąpienie CFRD [Gaines 2021]. Włączenie efektu leczenia na ryzyko rozwoju CFRD do modelu zwiększyłoby korzyść w zakresie przeżycia zapewnianą przez modulatory CFTR, ponieważ CFRD jest jednym z predyktorów czasu przeżycia całkowitego uwzględnionych w modelu CPH; zatem założenie braku wpływu jest założeniem konserwatywnym.

Tab. 14 Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą [Adler 2008; Volkova 2020].

Grupa wiekowa	Mężczyźni	Kobiety
2-5 lat	W modelu nie uwzględniono występowania cukrzycy przed ukończeniem 6. roku życia	
6 - 9 lat	0,008	0,016
10 - 19 lat	0,039	0,060
20 - 29 lat	0,049	0,071
30 - 39 lat	0,065	0,072
≥40 lat	0,051	0,029

2.3.4.2 Przerwania leczenia oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

2.3.4.2.1 Przerwania leczenia

Roczny wskaźnik przerwania leczenia modulatorem CFTR w czasie trwania badania (24 tygodnie symulacji) uzyskano z odpowiednich badań klinicznych fazy III. Roczne wskaźniki przerwania leczenia dla okresu poza czasem obserwacji w badaniach klinicznych zaczerpnięto z odpowiednich otwartych badań przedłużonych (jeśli dane były dostępne).

Tab. 15 przedstawia roczne wskaźniki przerwania leczenia dla modulatorów CFTR według genotypu i wieku rozpoczęcia leczenia. W modelu nie założono zaprzestania stosowania modulatorów CFTR po łącznym okresie 2 lat (24 tygodnie okresu obserwacji w badaniach + 96 tygodni okresu trwania fazy przedłużonej). Uznano to za rozsądne założenie modelowe, biorąc pod uwagę rzeczywiste dane pokazujące, że większość przypadków odstawienia leku ma miejsce w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia [Bower 2023; Dane przekazane przez Wnioskodawcę].

Po odstawieniu leku pacjenci nie odnoszą już korzyści z leczenia modulatorem CFTR. Zachowują oni wzrost ppFEV₁ i wskaźnika z-score, który osiągnęli do momentu przerwania leczenia. W okresie po zakończeniu leczenia ppFEV₁ pacjenta, który przerwał leczenie, zmniejsza się zgodnie z wartościami zależnymi od wieku przyjętymi dla pacjentów leczonych SoC w każdej odpowiedniej populacji (tj. nie stosuje się redukcji). Jeśli pacjenci przerywają leczenie w wieku 2-5 lat, stosuje się w ich przypadku przyrost ppFEV₁ w wieku 6 lat, ale tylko związany z zachowaniem czynności płuc osiągniętym do momentu przerwania leczenia. Ponadto zakłada się, że pacjenci, którzy przegrali leczenie, doświadczają PEx z taką samą częstością jak pacjenci leczeni samą SoC (tj. nie stosuje się względnej redukcji).

Tab. 15 Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych.

Interwencja	Subpopulacja pacjentów 2-5 lat			Subpopulacja pacjentów 6-11 lat			Subpopulacja pacjentów ≥12 lat		
	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło	Czas trwania fazy obserwacji w modelu	Roczna częstość przerwania (na pacjento-rok)	Źródło
F/MF									
IVA/TEZ/ELX+IVA	0-24	0,029	Study 111 [Goralski 2023]	0-24	0,036	Study 116 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	0-24	0,022	Study 102 [Middleton 2019]
	24-72	0,031	Study 112 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-168	0,011	Study 107 [Wainwright 2022]	24-216	0,009	Study 105 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]
F/F									
IVA/TEZ/ELX+IVA	0-24	0,029	Study 111 [Goralski 2023]	0-24	0,033	Study 106 [Zemanick 2021]	0-24	0,025	Study 109 [Sutharsan 2021]
	24-72	0,031	Study 112 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-168	0,011	Study 107 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-216	0,009	Study 105 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]
TEZ/IVA+IVA	n.d.	n.d.	n.d.	0-8	0,000	Study VX16-661-115 [Davies 2021]	0-24	0,061	EVOLVE [Taylor-Cousar 2017]
	n.d.	n.d.	n.d.	8-104	0,008	Study V17-661-116 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-120	0,016	EXTEND [Flume 2021]
LUM/IVA	0-24	0,111	Study VX15-809-115 [McNamara 2019]	0-24	0,064	Study VX14-809-109 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	0-24	0,102	TRAFFIC/TRANSPORT [Wainwright 2015]
	24-120	0,029	Study VX16-809-116 [Hoppe 2021]	24-120	0,008	Study VX14-809-110 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-120	0,033	PROGRESS [Konstan 2017]
F/RF									
IVA/TEZ/ELX+IVA	0-24	0,029	Założenie oparte na Study 111 [Goralski 2023]	0-24	0,033	Założenie oparte na Study 106 [Zemanick 2021]	0-8	0,049	Study 104 [Barry 2021]

	24-72	0,031	Założenie oparte na Study 112 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-168	0,011	Założenie oparte na Study 107 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	8-104	0,034	Study 110 [Chmiel 2022]c
TEZ/IVA+IVA	n.d.	n.d.	n.d.	0-8	0,000	Study VX16-661-115 [Davies 2021]	0-8	0,000	EXPAND [Rowe 2017]
	n.d.	n.d.	n.d.	8-104	0,008	Study V17-661-116 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	8-104	0,015	EXTEND [Flume 2021]
F/G									
IVA/TEZ/ELX+IVA	0-24	0,029	Założenie oparte na Study 111 [Goralski 2023]	0-24	0,033	Założenie oparte na Study 106 [Zemanick 2021]	0-8	0,049	Study 104 [Barry 2021]
	24-72	0,031	Założenie oparte na Study 112 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	24-168	0,011	Założenie oparte na Study 107 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	8-104	0,034	Study 110 [Chmiel 2022]
IVA	0-24	0,065	Study VX11-770-108 [Davies 2016]	0-48	0,000	ENVISION [Davies 2013]	0-48	0,013	STRIVE [Ramsey 2011]
	24-108	0,019	Study VX11-770-109 [Rosenfeld 2019]	48-144	0,021	PERSIST [McKone 2014]	48-144	0,000	PERSIST [McKone 2014]

n.d. - nie dotyczy; IVA - iwakafator; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej;
G - mutacja bramkowania

2.3.4.2 Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

W oparciu o dane dotyczące liczby wykorzystanych tabletek z odpowiednich badań fazy III wyznaczono wskaźniki przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (z ang. *compliance*). Są one stosowane do kosztów modulatorów CFTR w początkowym okresie (patrz Tab. 16). W przypadku braku danych z badań klinicznych dla IVA/TEZ/ELX + IVA u pacjentów w wieku 6-11 lat i w wieku 2-5 lat w populacjach F/RF i F/G, zastosowano dane dotyczące liczby tabletek IVA/TEZ/ELX + IVA z Study 106 i Study 111 w połączonej populacji F/F i F/MF.

Po początkowym okresie aktywnego leczenia, dla wszystkich terapii modulatorami CFTR i grup wiekowych (2-5, 6-11 i ≥ 12 lat) zastosowano *compliance* na poziomie 80%, aby odzwierciedlić przestrzeganie zaleceń oczekiwane w warunkach rzeczywistych. Oszacowanie to zostało oparte na wynikach retrospektywnego badania kohortowego, w którym przeanalizowano wpływ IVA na wykorzystanie zasobów zdrowotnych w amerykańskiej administracyjnej bazie danych dotyczącej roszczeń związanych z opieką zdrowotną [Suthoff 2016]. Badanie wykazało, że wśród 79 pacjentów, u których zdiagnozowano mukowiscydozę i którym przepisano IVA w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 lipca 2014 r., średni wskaźnik przyjmowania leku wynosił 0,8.

Pomimo niższej wartości *compliance* niż obserwowana w warunkach badań fazy III, badanie to wykazało korzyści kliniczne zgodne z tymi zgłaszanymi z badań klinicznych i innych badań obserwacyjnych. Na przykład, w retrospektywnej analizie roszczeń z bazy danych zaobserwowano 49,9% spadek odsetka pacjentów z hospitalizacją z jakiegokolwiek przyczyny po rozpoczęciu stosowania IVA ($p=0,021$) [Suthoff 2016]. Jest to wynik bardzo podobny do skuteczności klinicznej obserwowanej przy stosowaniu IVA w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III, które wykazało 37% zmniejszenie liczby PEx wymagających hospitalizacji w ciągu 48-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu z placebo [Ramsey 2011]. Skuteczność modulatorów CFTR w czasie nie została zatem skorygowana. Ponadto, przeprowadzono badanie ambulatoryjne (zarówno retrospektywne, jak i prospektywne) w celu oceny wpływu przestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do różnych metod leczenia, w tym modulatorów CFTR. Wykazało ono, że wśród 57 dorosłych osób z mukowiscydozą nie było różnicy w liczbie PEx i ppFEV₁ między pacjentami z *compliance* <50%, 50%-80% i >80% [Girón 2022].

Najnowsze badania dotyczyły przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia modulatorami CFTR w warunkach rzeczywistych. W publikacji Hu 2019 wykorzystując amerykańskie dane administracyjne dotyczące roszczeń w celu zbadania wzorców leczenia TEZ/IVA + IVA, odnotowano *compliance* na poziomie 83,7% w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po rozpoczęciu leczenia [Hu 2019]. Ponadto, wykorzystując dane z aptek detalicznych za 2020 r. w Stanach Zjednoczonych, zaobserwowano, że przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia IVA, LUM/IVA i IVA/TEZ/ELX + IVA wahało się od 78,2% do 79,1% wśród 980 pacjentów leczonych jednym modulatorem CFTR (z wyłączeniem osób, które zmieniły leczenie) [Witt 2021]. Podobne wyniki odnotowano w Wielkiej Brytanii i Irlandii w wielośrodkowym nieinterwencyjnym badaniu wyników klinicznych u pacjentów z mukowiscydozą. Badanie wykazało, że przestrzeganie zaleceń wśród 32 pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA ($n = 16$) i IVA ($n = 16$) wyniosło odpowiednio 82,7% i 83,1% [Sutton 2022]. Wyniki badań RWE stanowią dodatkowe wsparcie dla wykorzystania *compliance* do IVA, z badania Suthoff 2016 jako źródła informacji o danych wejściowych modelu; w związku z tym zgodność na poziomie

80% jest stosowana do kosztu wszystkich modulatorów CFTR po początkowym okresie w modelu.

Tab. 16 Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (compliance) - początkowa faza leczenia (zgodnie z badaniami klinicznymi).

Interwencja	Subpopulacja pacjentów 2-5 lat	Subpopulacja pacjentów 6-11 lat	Subpopulacja pacjentów ≥12 lat
F/F			
IVA/TEZ/ELX+IVA	99,5% w trakcie 24 tyg. na podstawie zbiorczych danych pacjentów F/MF i F/F w Study 111 [Goralski 2023]	100% w trakcie 24 tyg. na podstawie Study 106 [Zemanick 2021]	99,7% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania Study 109 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	100% w trakcie 8 tyg. na podstawie badania VX16-661-115 [Davies 2021]	99,8% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania EVOLVE [Taylor-Coursar 2017]
LUM/IVA	99,2% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania VX16-809-115 [McNamara 2019]	97,9% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania VX14-809-109 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]	96,5% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania TRAFFIC/TRANSPORT [Wainwright 2015]
F/MF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	99,5% w trakcie 24 tyg. na podstawie zbiorczych danych pacjentów F/MF i F/F w Study 111 [Goralski 2023]	99,4% przez 24 tyg. na podstawie badania Study 116 [Mall 2021]	98,8% przez 24 tyg. na podstawie badania Study 102 [Middleton 2019]
F/G			
IVA/TEZ/ELX+IVA	99,5% w trakcie 24 tyg. na podstawie zbiorczych danych pacjentów F/MF i F/F w Study 111 [Goralski 2023]	100% przez 24 tyg. na podstawie Study 106 [Zemanick 2021]	99,4% przez 8 tyg. na podstawie badania Study 104 [Barry 2021]
IVA	96,1% w trakcie 24 tyg. na podstawie badania VX11-770-108 [Davies 2016]	94,2% przez 48 tyg. na podstawie badania ENVISION [Davies 2013]	91,0% przez 48 tyg. na podstawie badania STRIVE [Ramsey 2011]
F/RF			
IVA/TEZ/ELX+IVA	99,5% w trakcie 24 tyg. na podstawie zbiorczych danych pacjentów F/MF i F/F w Study 111 [Goralski 2023]	100% przez 24 tyg. na podstawie Study 106 [Zemanick 2021]	99,4% przez 8 tyg. na podstawie badania Study 104 [Barry 2021]
TEZ/IVA+IVA	Nie dotyczy*	100% przez 8 tyg. na podstawie badania VX16-661-115 [Davies 2021]	99,8% przez 8 tyg. na podstawie EXPAND [Rowe 2017]

*Przyjmuje się, że pacjenci rozpoczynający leczenie w wieku 2-5 lat otrzymują SoC w ramieniu TEZ/IVA.

IVA - iwakafator; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja brankowania

2.3.4.3 Przeszczep płuc

Brytyjskie wytyczne kliniczne dotyczące transplantacji sugerują skierowanie do przeszczepu płuc pacjentów z mukowiscydozą z ppFEV₁ poniżej 30% [American Thoracic Society 1998; Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team 2020]. Próg ten został zaakceptowany przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) jako odpowiedni próg dla kandydatów kwalifikujących się do przeszczepu płuc, jak wykazano w ocenie technologii medycznej dla IVA w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą i mutacją G551D [Whiting 2014]. W związku z tym model zakłada, że gdy ppFEV₁ pacjenta spadnie poniżej 30%, kwalifikuje się on do przeszczepu płuc.

Spośród wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepu płuc, tylko część pacjentów otrzymuje przeszczep z powodu wielu czynników, w tym czasu oczekiwania na liście oczekujących, dostępności odpowiedniego narządu dawcy i stanu zdrowia pacjenta. Nie jest jednak możliwe modelowanie, który pacjent otrzyma przeszczep na tym poziomie szczegółowości. Zamiast tego prawdopodobieństwo faktycznego otrzymania przeszczepu dla wszystkich pacjentów (brak wyróżnienia pacjentów z mukowiscydozą), którzy zostali zakwalifikowani do jego otrzymania, oszacowano na 52,08%, na podstawie danych publikowanych przez Poltransplant w corocznych biuletynach informacyjnych. Do wyznaczenia tego odsetka posłużyły dane dotyczące liczby wykonanych przeszczepów płuca, liczby osób zmarłych przed otrzymaniem przeszczepu oraz liczby osób wykluczonych z Krajowej Listy Oczekujących (KOL) przed otrzymaniem przeszczepu. Do oszacowania wykorzystano dane z ostatnich pięciu lat, ze względu na dostępność w nich porównywalnych danych (Poltransplant 2017-2022). Wykorzystane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17 Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów Poltransplant 2017-2022.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Wykonanych przeszczepów płuc	39	43	57	51	68	93
Liczba osób zmarłych przed przeszczepem	20	22	22	42	48	48
Liczba pacjentów wykluczonych z KOL	8*	50	32	0	11	20
Łączna liczba przypadków [^]	67	115	111	93	127	161
Odsetek przypadków zakończonych przeszczepem	58,21%	37,39%	51,35%	54,84%	53,54%	57,76%

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

[^]Suma liczby wykonanych przeszczepów, osób zmarłych przed wykonaniem przeszczepu oraz osób wykluczonych z KOL w danym roku.

KOL - Krajowa Lista Oczekujących

Odsetek wykorzystany w analizie, równy 52,08%, obliczono jako średnią ważoną odsetków przypadków zakończonych przeszczepem, za wagę przyjmując łączną liczbę przypadków, z uwzględnionych w analizie pięciu lat obserwacji.

Prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu płuc jest stosowane jednakowo do wszystkich pacjentów w cyklu, w którym ich ppFEV₁ spadł poniżej progu 30%. Jeśli pacjent nie zostanie poddany przeszczepowi w tym cyklu, zakłada się, że nie zostanie on poddany przeszczepowi przez pozostałą część symulacji życia, a jego wyniki zostaną określone na podstawie ogólnych założeń modelu.

Konsekwencje otrzymania przeszczepu płuc są odzwierciedlone w zastosowanym ryzyku śmiertelności, naliczonych kosztach i użyteczności przypisanej na podstawie czasu od przeszczepu. Ryzyko śmierci po przeszczepie płuc zakłada stałą roczną śmiertelność wynoszącą 14,2% w pierwszym roku po przeszczepie i 5,4% w każdym kolejnym roku. Szacunki te pochodzą z danych dotyczących przeżycia 9 428 dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (wszystkie genotypy), którzy otrzymali przeszczep płuc między styczniem 1992 r. a czerwcem 2017 r., z medianą przeżycia po przeszczepie wynoszącą 9,9 roku [Khush 2019].

2.3.4.4 Zdarzenia niepożądane

Do włączenia do modelu ekonomicznego wybrano zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem zaostrzeń płucnych), które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA i zaobserwowano $\geq 1\%$ różnicy między częstością ich występowania u pacjentów leczonych w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo z badania Study 102. Zasada ta została zastosowana w celu uwzględnienia zdarzeń, których wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów otrzymujących IVA/TEZ/ELX + IVA niż u pacjentów otrzymujących samą SoC.

Zaobserwowane prawdopodobieństwo wystąpienia każdego AE w odpowiednich badaniach zostało przekształcone w stałe wskaźniki zdarzeń, które zostały wykorzystane jako dane wejściowe w modelu. Wskaźniki AE zostały zastosowane w horyzoncie czasowym, w oparciu o aktualny status modulatora CFTR. W Tab. 18, Tab. 19 i Tab. 20 znajduje się lista uwzględnionych zdarzeń niepożądanych oraz roczne wskaźniki zdarzeń niepożądanych dla wszystkich genotypów/komparatorów.

Jako założenie upraszczające, wskaźniki AE obserwowane w ramieniu placebo badania Study 102 u pacjentów o genotypie F/MF w wieku ≥ 12 lat zastosowano do wszystkich pacjentów w wieku ≥ 12 lat otrzymujących samą SoC we wszystkich genotypach. Wskaźniki AE u pacjentów w wieku ≥ 12 lat leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA + IVA i IVA pochodzą z odpowiednich badań klinicznych fazy III: Study 102 dla IVA/TEZ/ELX + IVA w populacji F/MF [Middleton 2019], Study 109 dla IVA/TEZ/ELX + IVA w populacji F/F [Sutharsan 2021], Study 104 dla IVA/TEZ/ELX + IVA w populacjach F/RF i F/G (połączone) [Barry 2021], TRAFFIC/TRANSPORT dla LUM/IVA w populacji F/F [Wainwright 2015], EVOLVE dla TEZ/IVA + IVA w populacji F/F [Taylor-Cousar 2017], EXPAND dla TEZ/IVA + IVA w populacji F/RF [Rowe 2017] oraz STRIVE dla IVA w populacji F/G [Ramsey 2011]. Profil bezpieczeństwa IVA/TEZ/ELX + IVA u pacjentów F/F w wieku ≥ 12 lat w badaniu Study 109 był zgodny z tym wykazanym w kluczowym Study 103; wskaźniki AE pochodziły z Study 109, a nie z Study 103, biorąc pod uwagę dłuższy czas obserwacji (24 tygodnie vs 4 tygodnie) [Heijerman 2019; Sutharsan 2021].

Tab. 18 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja od 12 lat.

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA/TEZ/ELX + IVA			LUM/IVA w F/F	TEZ/IVA+IVA w F/F	TEZ/IVA+IVA w F/RF	IVA w F/G
		F/MF	F/F	F/G i F/RF				
Ból głowy	0,350	0,412	0,734	0,566	0,371	0,418	0,811	0,282
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,288	0,374	0,237	0,099	0,229	0,061	0,000	0,282

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA/TEZ/ELX + IVA			LUM/IVA w F/F	TEZ/IVA+IVA w F/F	TEZ/IVA+IVA w F/RF	IVA w F/G
		F/MF	F/F	F/G i F/RF				
Bóle brzucha	0,203	0,336	0,102	0,354	0,203	0,208	0,000	0,185
Biegunka	0,156	0,299	0,209	0,251	0,282	0,152	0,544	0,154
Wysypka	0,111	0,238	0,182	0,099	0,152	0,035	0,081	0,169
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	0,077	0,226	0,155	0,406	0,000	0,070	0,121	0,067
Zaburzenie drożności nosa	0,168	0,214	0,155	0,2	0,146	0,097	0,245	0,248
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	0,099	0,214	0,102	0,099	0,165	0,009	0,204	0,000
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	0,044	0,214	0,128	0,406	0,000	0,061	0,121	0,067
Nieżyt nosa	0,066	0,19	0,076	0,149	0,127	0,07	0,081	0,054
Zapalenie błon śluzowych nosa	0,122	0,167	0,102	0,000	0,096	0,088	0,000	0,081
Grypa	0,033	0,156	0,076	0,099	0,115	0,000	0,040	0,000
Zapalenie zatok przynosowych	0,088	0,121	0,050	0,000	0,096	0,000	0,000	0,095
Wzrost stężenia bilirubiny	0,022	0,110	0,025	0,200	0,000	0,017	0,000	0,013

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginowa; IVA - iwakaftor; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydujalnej; G - mutacja bramkowania; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w wieku 6-11 lat, wskaźniki AE obserwowane w ramieniu placebo badania klinicznego LUM/IVA u pacjentów F/F w wieku 6-11 lat, badanie VX14-809-109, zastosowano do wszystkich pacjentów w wieku 6-11 lat otrzymujących samą SoC we wszystkich genotypach [Ratjen 2017]. Dane dotyczące placebo z badania LUM/IVA zostały wybrane w porównaniu z badaniem dla IVA i badaniem IVA/TEZ/ELX + IVA Study 116, które również obejmowało ramię placebo, ze względu na większą liczebność próby (odpowiednio n=101 vs n=26 i n=61) [Davies 2013; Ratjen 2017; Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Wskaźniki AE dla pacjentów z genotypem F/MF w wieku 6-11 lat leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA zaczerpnięto z badania Study 116 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]; wskaźniki AE dla wszystkich innych pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA (F/F, F/RF i F/G) zaczerpnięto z badania Study 106 [Zemanick 2021]. Wskaźniki AE u pacjentów w wieku 6-11 lat leczonych LUM/IVA, TEZ/IVA + IVA i IVA pochodzą z odpowiednich badań klinicznych fazy III: badanie VX14-809-109 dla LUM/IVA [Ratjen 2017], badanie VX16-661-115 dla TEZ/IVA + IVA [Davies 2021] oraz badanie VX08-770-103 (ENVISION) dla IVA [Davies 2013]. Biorąc pod uwagę małą liczebność próby w badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów w wieku 6-11 lat dla IVA/TEZ/ELX + IVA i TEZ/IVA + IVA, a także niską częstość występowania zdarzeń niepożądanych, nie było możliwe uzyskanie wskaźników zdarzeń niepożądanych specyficznych dla genotypu dla IVA/TEZ/ELX + IVA (F/F i F/MF) z badania Study 106 lub TEZ/IVA + IVA (F/F i F/RF) z badania VX16-661-115.

Tab. 19 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja 6-11 lat.

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA/TEZ/ELX + IVA		LUM/IVA	TEZ/IVA+IVA	IVA
		F/MF	F/F, F/G i F/RF			
Ból głowy	0,202	0,773	0,602	0,292	1,042	0,340
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,226	0,111	0,395	0,292	0,245	0,284
Bóle brzucha	0,226	0,189	0,280	0,221	0,372	0,181
Biegunka	0,088	0,149	0,243	0,130	0,245	0,133
Wysypka	0,022	0,228	0,280	0,130	0,121	0,087
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	0,202	0,189	0,243	0,175	0,121	0,087
Zaburzenie drożności nosa	0,179	0,111	0,356	0,391	0,372	0,231
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	0,000	0,036	0,067	0,000	0,245	0,000
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	0,156	0,111	0,067	0,130	0,000	0,133
Nieżyt nosa	0,110	0,269	0,280	0,221	0,372	0,133
Zapalenie błon śluzowych nosa	0,110	0,111	0,000	0,130	0,000	0,087
Grypa	0,133	0,000	0,243	0,086	0,000	0,000
Zapalenie zatok przynosowych	0,088	0,000	0,033	0,042	0,000	0,087
Wzrost stężenia bilirubiny	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginowa; IVA - iwakaftor; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w wieku 2-5 lat, wskaźniki AE obserwowane w ramieniu placebo badania LUM/IVA u pacjentów F/F w wieku 2-5 lat, badanie VX16-809-121 [Stahl 2022], zastosowano do wszystkich pacjentów w wieku 2-5 lat otrzymujących samą SoC we wszystkich genotypach. Wskaźniki AE dla pacjentów F/MF w wieku 2-5 lat leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA pochodzą z badania Study 111 [Goralski 2023] i zostały zastosowane do pacjentów ze wszystkimi genotypami otrzymujących IVA/TEZ/ELX + IVA. Wskaźniki AE u pacjentów w wieku 2-5 lat leczonych LUM/IVA i IVA pochodzą z odpowiednich badań klinicznych fazy III: badanie VX15-809-115 dla LUM/IVA [McNamara 2019] oraz badanie VX11-770-108 dla IVA [Davies 2016].

Tab. 20 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja 2-5 lat.

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA/TEZ/ELX + IVA	LUM/IVA	IVA
Ból głowy	0,145	0,212	0,149	0,000
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,225	0,344	0,395	0,581
Bóle brzucha	0,145	0,119	0,149	0,000
Biegunka	0,070	0,149	0,228	0,000

Zdarzenie niepożądane	SoC	IVA/TEZ/ELX + IVA	LUM/IVA	IVA
Wysypka	0,145	0,378	0,149	0,271
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	0,000	0,244	0,310	0,000
Zaburzenie drożności nosa	0,312	0,412	0,395	0,666
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	0,000	0,029	0,073	0,000
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	0,000	0,119	0,228	0,000
Nieżyt nosa	0,070	0,879	0,623	0,499
Zapalenie błon śluzowych nosa	0,509	0,088	0,111	0,000
Grypa	0,000	0,029	0,036	0,000
Zapalenie zatok przynosowych	0,070	0,000	0,189	0,200
Wzrost stężenia bilirubiny	0,000	0,000	0,000	0,000

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginowa; IVA - iwakaftor; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

2.4 Użyteczności

2.4.1 Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym

Wyniki użyteczności są wykorzystywane w modelu do przekształcania czasu spędzonego w różnych stanach zdrowia, określonych przez czynność płuc (ppFEV₁), w szacunki QALY. Użyteczność jest zwykle rejestrowana przy użyciu ogólnych (tj. nie specyficznych dla choroby) instrumentów, takich jak EQ-5D, w których wyniki są ważone na podstawie populacji ogólnej [Dolan 1997]. Dowody z badań klinicznych Vertex sugerują, że ogólne miary (np, EQ-5D) są niewrażliwe na znaczące różnice w czynności płuc i związanej ze zdrowiem jakości życia u pacjentów z mukowiscydozą [Solem 2016; Solem 2014; Solem 2016]. W kluczowym badaniu dla IVA, STRIVE, pacjenci z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami czynności płuc samodzielnie zgłaszali średnie wyniki EQ-5D na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia) wynoszące odpowiednio 0,923 i 0,870 [Solem 2016]; wyniki te są wyższe niż normy populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii (0,856) [Janssen 2014]. Podobnie, w kluczowych badaniach dla LUM/IVA, 63,4% pacjentów z mukowiscydozą samodzielnie zgłosiło EQ-5D na poziomie 1,0 (tj. doskonały stan zdrowia) na początku badania [Solem 2016]. Ograniczenia instrumentów generycznych u pacjentów z CF zaobserwowano również w przypadku użyteczności SF-6D (*Short Form - Six Dimensions*) w badaniach TEZ/IVA + IVA; średnia wartość użyteczności SF-6D na początku badania w EVOLVE wynosiła 0,81 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Zarówno eksperci kliniczni, jak i recenzenci HTA zauważyli, że te ogólne wyniki użyteczności w populacji pacjentów z CF nie są wiarygodne.

Nieprawdopodobnie wysokie wartości użyteczności obserwowane w mukowiscydozie odzwierciedlają adaptację pacjentów do życia z chorobą przewlekłą. Powoduje to, że oceniają oni swoją jakość życia wyżej, z mniejszym uwzględnieniem wpływu choroby niż jest to zgodne z wartościami społecznymi. Zjawisko to znane jest jako „*response shift*” i zostało zaobserwowane w przypadku poważnych chorób przewlekłych, szczególnie tych, które występują od urodzenia [Rees 2005; Wahl 2005]. Ponadto, wynikające z tego efekty

ograniczają możliwość wykrycia korzyści z leczenia przy użyciu ogólnej miary użyteczności zdrowotnej (np. wyjściowa użyteczność EQ-5D wynosząca 1,0 nie pozwala na poprawę w wyniku leczenia). Z tego powodu w badaniach klinicznych IVA/TEZ/ELX + IVA zbierano dane dotyczące jakości życia przy użyciu kwestionariusza mukowiscydozy (CFQ-R), narzędzia specyficznego dla choroby, a nie EQ-5D lub SF-6D. Podczas gdy CFQ-R jest najczęściej stosowanym i dobrze zwalidowanym narzędziem pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów w mukowiscydozie, nie jest on bezpośrednim miernikiem użyteczności [Quittner 2012]. W związku z tym opracowany został oparty na preferencjach algorytm punktacji dla CFQ-R w celu wygenerowania wartości użyteczności specyficznych dla CF z uwzględnioną wrażliwością na nasilenie choroby [Acaster 2022]. Wartości użyteczności obliczone na podstawie tej specyficznej dla choroby miary lepiej wychwytyją zarówno oddechowy, jak i nieoddechowy wpływ modulatorów CFTR na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Nowo opracowana miara użyteczności CFQ-R-8D jest bardziej wrażliwa na zmiany w nasileniu choroby niż ogólne instrumenty użyteczności. Jednakże, ponieważ w badaniach IVA/TEZ/ELX + IVA uczestniczyło tak niewielu pacjentów z ppFEV₁ <40% (ze względu na kryteria i ograniczenia rekrutacji), nie było możliwe wykorzystanie tej miary do oszacowania wpływu ppFEV₁ na użyteczność w dolnym końcu zakresu ppFEV₁. W związku z tym w przypadku podstawowym globalnego modelu ekonomicznego wykorzystano wartości użyteczności stratyfikowane według ppFEV₁ na podstawie badania Acaster 2015. Przeprowadzono przekrojowe badanie obserwacyjne w Wielkiej Brytanii, w którym 401 dorosłych osób z mukowiscydozą wypełniło CFQ-R, EQ-5D oraz kwestionariusz demograficzno-kliniczny, w którym poproszono uczestników o ocenę nasilenia mukowiscydozy jako łagodnej (ppFEV₁ ≥70%), umiarkowanej (ppFEV₁ 40-70%) lub ciężkiej (ppFEV₁ <40%). Średnia użyteczność EQ-5D dla całej próby wynosiła 0,67 (SD=0,28), z wartościami użyteczności w zakresie od -0,35 do 1,0 [Acaster 2015]. Średnie wartości użyteczności EQ-5D stratyfikowane według ppFEV₁ użyte jako dane wejściowe w modelu są zawarte w Tab. 21. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w wieku 2-5 lat, model zakłada wartość użyteczności opartą na ppFEV₁ oczekiwanym w przypadku braku leczenia modulatorem CFTR po ukończeniu 6 roku życia.

Tab. 21 Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu [Acaster 2015].

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

*Błąd standardowy obliczono jako SE = SD/Pierwiastek(n), wykorzystując podane w publikacji wartości odchylenia standardowego i liczebność próby równą n = 401

^Granice przedziału ufności obliczono wykorzystując przybliżenie CI = średnia ± 1,96 * SE

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ppFEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

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

2.4.2 Dekrement użyteczności związany z występowaniem epizodów PEx

W modelu ekonomicznym zastosowano dekrement użyteczności wynoszący 0,07 dla wystąpienia PEx wymagającego leczenia antybiotykami dożylnymi i/lub hospitalizacji w oparciu o spadek użyteczności EQ-5D obserwowany dla takich zdarzeń wśród pacjentów w badaniu klinicznym dla IVA - STRIVE [Solem 2016]. Zakłada się, że każdy PEx trwa 30 dni, w oparciu o średni czas trwania PEx w obu ramionach leczenia w badaniu STRIVE [Solem 2016]. Jest to konserwatywne założenie, ponieważ modulatory CFTR wykazały zmniejszenie długości, jak również częstotliwości PEx.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu ekonomicznym nie zostały uznane za poważne, a zatem nie zastosowano dekrementu użyteczności z nimi związanego.

2.4.3 Przyrost użyteczności związany z leczeniem

Przypisanie wartości użyteczności opartej wyłącznie na ppFEV₁ i PEx nie pozwoliłoby uchwycić pozapłucnych korzyści stosowania leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA, w tym korzyści dla innych układów narządów i ogólnej poprawy funkcjonowania, samopoczucia i jakości życia niezwiązanych z wynikami oddechowymi. We wszystkich badaniach fazy III dotyczących IVA/TEZ/ELX + IVA leczenie przyniosło znaczne korzyści w wielu dziedzinach CFQ-R niezwiązanych z układem oddechowym, w tym w zakresie funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania społecznego, postrzegania zdrowia, witalności i obciążenia związanego z leczeniem. Model uwzględnia te korzyści poprzez włączenie specyficznego dla leczenia przyrostu użyteczności - tj. wzrostu użyteczności powyżej przewidywanej na podstawie ppFEV₁ dla pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA. Wielkość tego przyrostu użyteczności uzyskano z analizy *post-hoc*, w której algorytm punktacji oparty na preferencjach CFQ-R-8D został wykorzystany do obliczenia użyteczności stanu zdrowia na podstawie danych CFQ-R zebranych w badaniu dla IVA/TEZ/ELX + IVA przeprowadzonym u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z genotypem F/MF, Study 102 [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Study 102 zostało wybrane, ponieważ pozwala na bezpośrednie oszacowanie związanej z leczeniem, skorygowanej o placebo korzyści w skali CFQ-R-8D, a także dlatego, że Study 102 zostało zaprojektowane w celu wykazania wpływu leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA na pojedynczy allel F508del-CFTR, umożliwiając w ten sposób ekstrapolację na inne genotypy [Taylor-Cousar 2019].

Analizy *post-hoc* Study 102 wykazały, że stosowanie IVA/TEZ/ELX + IVA znacząco poprawia wartości użyteczności CFQ-R-8D w porównaniu z leczeniem samym placebo [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Średnia użyteczność CFQ-R-8D na początku badania wynosiła 0,80 zarówno w kohorcie IVA/TEZ/ELX + IVA, jak i placebo. Do wnioskowania statystycznego na temat wpływu leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA na CFQ-R-8D wykorzystano model mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM). W nieskorygowanym modelu MMRM, IVA/TEZ/ELX + IVA zapewnił przyrost użyteczności wynoszący 0,091 ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo w danych od 4. do 24. tygodnia Study 102 (Tab. 22). W innym modelu MMRM, w którym skorygowano wpływ ppFEV₁ na użyteczność (poprzez uwzględnienie go jako

zmiennej kowariancyjnej w modelu regresji), przyrost użyteczności specyficznej dla leczenia wyniósł 0,085 ($p < 0,001$). Stanowi to przyrost użyteczności zapewniany przez IVA/TEZ/ELX + IVA ponad korzyść zapewnianą w oparciu o obserwowaną poprawę ppFEV₁ [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Zatem model ekonomiczny zakłada, że pacjent leczony IVA/TEZ/ELX + IVA będzie miał wartość użyteczności wyższą o 0,085 niż pacjent z tą samą wartością ppFEV₁, który otrzymuje samą SoC.

Tab. 22 Modele MMRM zmiany wyników CFQ-R-8D w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA lub placebo w Study 102.

Parametr	Model uwzględniający leczenie		Model uwzględniający leczenie i kategorię ppFEV ₁	
	Współczynnik (SE)	Wartość p	Współczynnik (SE)	Wartość p
Wyraz wolny	0,783 (0,008)	<0,001	0,777 (0,008)	<0,001
Leczenie (1 = IVA/TEZ/ELX + IVA vs 0 = placebo)	0,091 (0,011)	<0,001	0,085 (0,011)	<0,001
Kategoria ppFEV ₁ (≥70 vs <70)			0,019 (0,007)	0,0091

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ppFEV₁ - natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

Podobne analizy *post-hoc* przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań fazy III kontrolowanych placebo przeprowadzonych u pacjentów w wieku ≥ 12 lat w celu oszacowania potencjalnego wpływu modulatorów CFTR na użyteczność CFQ-R-8D. W szczególności analizy przeprowadzono z wykorzystaniem badania EVOLVE dotyczącego TEZ/IVA + IVA u pacjentów z genotypem F/F, badania EXPAND dotyczącego TEZ/IVA + IVA u pacjentów z genotypem F/RF, badania TRAFFIC/TRANSPORT dla LUM/IVA u pacjentów z genotypem F/F oraz badania STRIVE dla IVA u pacjentów z mutacją G551D [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Po dostosowaniu do kategorii ppFEV₁ (≥70 vs <70) w MMRM (poprzez uwzględnienie w modelu regresji), tylko badanie EXPAND wykazało statystycznie istotne wyniki dla efektu leczenia modulatorem CFTR. W analizie *post-hoc* danych EXPAND, przyrost użyteczności specyficzny dla leczenia TEZ/IVA + IVA u pacjentów z genotypem F/RF, po dostosowaniu do wpływu ppFEV₁ na użyteczność, wyniósł 0,047 ($P < 0,0001$) [Dane przekazane przez Wnioskodawcę].

W przypadku braku wyprowadzonego przyrostu użyteczności CFQ-R-8D dla pacjentów rozpoczynających leczenie modulatorem CFTR w wieku 2-11 lat, zakłada się, że wyniki CFQ-R-8D uzyskane w starszych populacjach mają zastosowanie do wszystkich symulowanych pacjentów otrzymujących modulatory CFTR (w szczególności pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA ze wszystkimi genotypami, pacjentów leczonych TEZ/IVA + IVA o genotypie F/RF).

2.4.4 Wartości użyteczności związane z przeszczepem płuc

Założenia dotyczące wartości użyteczności po przeszczepie płuc opierają się na założeniach opublikowanych w publikacji Whiting 2014, w której obliczono ważne pomiary użyteczności EQ-5D po przeszczepie płuc niezależnie od wcześniejszego leczenia i stanu klinicznego przed

przeszczepem na podstawie przekrojowego badania Anyanwu 2001. Zmierzona została jakość życia związana ze zdrowiem 255 pacjentów po pojedynczym lub obustronnym przeszczepie płuc lub serca z czterech brytyjskich ośrodków transplantacji płuc [Anyanwu 2002]. Przeanalizowano tylko pomiary pacjentów, którzy otrzymali obustronny przeszczep płuc, ponieważ uznano, że pacjenci ci najprawdopodobniej chorują na mukowiscydozę [Whiting 2014]. Liczba miesięcy od przeszczepu została wykorzystana do ważenia średnich wartości użyteczności mierzonych w różnych okresach po obustronnym przeszczepie płuc. Wynikowa wartość użyteczności EQ-5D zastosowana do wszystkich pacjentów po przeszczepie płuc wynosi 0,81.

W wyniku przeglądu użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu odnaleziono publikację Perez 2020, w której raportowana była wartość użyteczności dla pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy mieli wykonaną operację transplantacji płuc. Wynosiła ona 0,90 zarówno 3, jak i 6 miesięcy po przeszczepie. Wartość ta została przetestowana w ramach jednego ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości.

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

W ocenie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty:

- nabycie leków (podrozdział 2.5.1),
- opiekę zdrowotną nad pacjentami z mukowiscydozą nie związaną z epizodami PEx (podrozdział 2.5.2),
- leczenie epizodów PEx (podrozdział 2.5.4),
- przeszczep płuc (podrozdział 2.5.5),
- zdarzenia niepożądane (podrozdział 2.5.6),
- monitorowanie leczenia (podrozdział 2.5.3).

2.5.1 Koszt nabycia leków

Koszty terapii skojarzonej Kaftrio® i Kalydeco® (IVA/TEZ/ELX + IVA), jak również terapii opartej na preparatach Symkevi® i Kalydeco® (TEZ/IVA + IVA) oraz wyłącznie Kalydeco® (IVA) lub Orkambi® (LUM/IVA) będących komparatorami w przeprowadzanej analizie oszacowano z wykorzystaniem danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, danych przedstawionych w najnowszym obwieszczeniu MZ oraz informacji zawartych w raportach refundacyjnych NFZ.

Kwestia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*) obejmuje zarówno wnioskowaną terapię, jak i komparatory. Ze względu na to, iż Wnioskodawca jest podmiotem odpowiedzialnym również w stosunku do terapii opcjonalnych, dostęp do szczegółowych warunków finansowania dotyczy wszystkich zawartych w modelu aktywnych terapii mukowiscydozy. Biorąc ww. pod uwagę, koszty wszystkich leków wymienionych w niniejszej analizie będą różnić się w wariantach z i bez RSS.

W przypadku wariantu bez RSS we wszystkich terapiach aktywnych zastosowane zostały ceny z Obwieszczenia MZ. W wariantcie z RSS uwzględniono ceny poszczególnych preparatów, które przekazane zostały przez Wnioskodawcę.

Zgodnie z założeniem przedstawionym w rozdziale 1.7 przyjęto jednakowe koszty dla wszystkich wielkości opakowań Kaftrio® oraz, analogicznie, dla wszystkich wielkości opakowań Kalydeco® stosowanych w terapii skojarzonej. Co więcej, koszty te są identyczne z cenami opakowań już objętych refundacją w ramach programu B.112. Dla porządku, w poniżej tabeli zestawiono wszystkie rodzaje opakowań leków będących przedmiotem niniejszej analizy wraz z odpowiadającymi im kosztami.

Tab. 24 Koszty poszczególnych prezentacji wnioskowanej terapii.

Nazwa i zawartość opakowania	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Kaftrio, tabl. powł., 75+50+100 mg, 56 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, tabl. powł., 37,5+25+50 mg, 56 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, granulāt w saszetce, 75+50+100 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, granulāt w saszetce, 60+40+80 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 150 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 75 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, granulāt w saszetce, 75 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, granulāt w saszetce, 59,5 mg, 28 szt.	██████████	██████████

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

W Tab. 25 przedstawiono średnie koszty opakowania poszczególnych substancji, które zostały uwzględnione w przeprowadzanej analizie. Dane do ich obliczenia pochodzą z Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r., raportów refundacyjnych NFZ za okres styczeń-grudzień 2023 r. i styczeń-listopad 2023 r. oraz danych przekazanych przez Wnioskodawcę.

Tab. 23 Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio®, Kalydeco®, Orkambi® oraz Symkevi®.

Nazwa i zawartość opakowania	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Orkambi, granulāt, 125+100 mg, 56 sasz.	██████████	██████████
Orkambi, granulāt, 188+150 mg, 56 sasz.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 150 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 150 mg, 56 szt.*	██████████	██████████
Kalydeco, granulāt w saszetce, 50 mg, 56 szt.*	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 75 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, granulāt w saszetce, 75 mg, 56 szt.*	██████████	██████████
Symkevi, tabl. powł., 150+100 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Symkevi, tabl. powł., 75+50 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, tabl. powł., 75+50+100 mg, 56 szt.	██████████	██████████

*Preparaty stosowane w monoterapii iwakafotorem.

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Zgodnie z założeniem przedstawionym w rozdziale 1.7 przyjęto jednakowe koszty dla wszystkich wielkości opakowań Kaftrio® oraz, analogicznie, dla wszystkich wielkości opakowań Kalydeco® stosowanych w terapii skojarzonej. Co więcej, koszty te są identyczne z cenami opakowań już objętych refundacją w ramach programu B.112. Dla porządku, w poniżej tabeli zestawiono wszystkie rodzaje opakowań leków będących przedmiotem niniejszej analizy wraz z odpowiadającymi im kosztami.

Tab. 24 Koszty poszczególnych prezentacji wnioskowanej terapii.

Nazwa i zawartość opakowania	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Kaftrio, tabl. powł., 75+50+100 mg, 56 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, tabl. powł., 37,5+25+50 mg, 56 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, granulát w saszetce, 75+50+100 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kaftrio, granulát w saszetce, 60+40+80 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 150 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, tabl. powł., 75 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, granulát w saszetce, 75 mg, 28 szt.	██████████	██████████
Kalydeco, granulát w saszetce, 59,5 mg, 28 szt.	██████████	██████████

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Tab. 25 Średni koszt jednostkowy opakowań poszczególnych terapii.

Rodzaj terapii	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
LUM/IVA	██████████	██████████
IVA monoterapia	██████████	██████████
IVA terapia łączona	██████████	██████████
TEZ/IVA	██████████	██████████
IVA/TEZ/ELX	██████████	██████████

IVA - iwakafator; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Wnioskowana prezentacja leku Kaftrio® pozwala na zaspokojenie potrzeb pacjenta przez 28 dni (zgodnie z ChPL Kaftrio). W związku z tym, zaprezentowane w Tab. 26 ceny odpowiadają kosztom 28-dniowej terapii.

Tab. 26 Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami w wariacie z i bez RSS.

Nazwa	Dawka dzienna [tabletki/saszetki]	Koszt terapii z RSS	Koszt terapii bez RSS
Kaftrio 56 tabl. + Kalydeco 28 tabl.	2+1	██████████	██████████
Kaftrio 28 sasz. + Kalydeco 28 sasz.	1+1	██████████	██████████
Symkevi 28 tabl. + Kalydeco 28 tabl.	1+1	██████████	██████████
Orkambi 56 sasz.	2	██████████	██████████
Kalydeco 56 tabl.	2	██████████	██████████

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

W modelu koszt aktywnego leczenia naliczany jest w każdym cyklu, aż do momentu przerwania leczenia bądź śmierci pacjenta (założenia dotyczące przerwania leczenia opisano w Rozdziale 2.3.4.2.1). Dawki zażywane przez pacjentów są korygowane według określonych współczynników *compliance* (Rozdział 2.3.4.2.2).

Ze względu na formę występowania ww. leków (tabletki i granulaty), w modelu nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z podaniem leczenia.

2.5.2 Koszt opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związaną z epizodami PEx

Koszty opieki zdrowotnej są uwzględnione w modelu, aby uchwycić koszty rutynowej opieki medycznej nad mukowiscydozą, w tym wizyt w klinice, hospitalizacji, zapobiegania infekcjom, leczenia chorób współistniejących itp. Koszty te są stosowane w modelu według ciężkości choroby, zdefiniowanej przez progi ppFEV₁, i są zróżnicowane pod względem rodzaju terapii. Roczne koszty zostały dodatkowo podzielone na te niezwiązane z PEx i koszty zdarzeń związanych z PEx, aby zapewnić, że model nie liczy podwójnie kosztów epizodów PEx.

2.5.2.1 Kosz standardowej opieki zdrowotnej

W modelu zakres opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą obejmuje następujące świadczenia:

- hospitalizacje,
- wizyty oraz leczenie ambulatoryjne,
- farmakoterapia,
- inne świadczenia - koszty ponoszone na opiekę nad pacjentem chorującym na mukowiscydozę nie uwzględnione w żadnej innej kategorii.

Z uwagi na szeroki zakres świadczeń stosowanych w ramach opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą oraz brak danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów zdrowotnych w warunkach polskich, w celu oszacowania rocznych kosztów konieczne jest odwołanie się do szacunków ekspertów klinicznych. Jedynym pełnym i wiarygodnym opracowaniem dotyczącym oceny kosztów leczenia mukowiscydozy w Polsce, połączonym z badaniem ankietowym przeprowadzonym na dwóch polskich ekspertach klinicznych jest oszacowanie zawarte w ramach analizy ekonomicznej do wniosku refundacyjnego dla leku Kalydeco [AE Kalydeco 2014], które zostało wykorzystane w poprzednich wnioskach dotyczących leku Kaftrio. Z szacunków tych korzystały również analizy ekonomiczne dotyczące innych modulatorów CFTR (m.in. AE Kalydeco 2019, AE Orkambi 2019). W ramach wspomnianych szacowań zasobom opieki zdrowotnej przytoczonym przez ekspertów klinicznych nadawano odpowiednie koszty (zgodne z danymi NFZ). Roczny koszt opieki zdrowotnej, nieobejmujący wydatków związanych z leczeniem epizodów PEx, wyliczono na [REDACTED] [AE Kalydeco 2014].

Oszacowaną wartość, zaktualizowano na 2023 rok korzystając ze skumulowanej za okres lat 2015-2023 wartości CPI w kategorii „Zdrowie” dla Polski [GUS CPI], który wniósł 131,1%. Po zastosowaniu opisanych zmian roczny koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce wyznaczono na [REDACTED].

Ww. koszt dotyczy przeciętnego pacjenta z mukowiscydozą. W ramach AE Kalydeco 2014 nie rozróżniano kosztów w związku z ciężkością choroby (kategoria ppFEV₁). Wiele publikacji naukowych donosi o silnej korelacji kosztów opieki zdrowotnej z wartościami ppFEV₁ [Stelmach 2004, Gu 2015, Jackson 2017]. W związku z tym uwzględniono korelację kosztów i wartości ppFEV₁. W tym celu zastosowano wyniki retrospektywnego badania dotyczącego

danych pochodzących z dużego amerykańskiego ośrodka leczenia mukowiscydozy, obejmujące 166 z ponad 600 pacjentów tam leczonych, przedstawione w publikacji Perkins 2021. W Tab. 27 przedstawiono średnie koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z CF w latach 2017-2018, w poszczególnych kategoriach ppFEV₁ [Perkins 2021].

Tab. 27 Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby [Perkins 2021].

Stan zdrowotny	Średni roczny koszt leczenia w 2012 roku [\$]	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów
Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70)	23 032,00	36,97%
Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70)	62 293,00	100,00%
Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40)	186 786,00	299,85%

ppFEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

Założono, że koszt obliczony na podstawie AE Kalydeco 2014 równy jest kosztom, ponoszonym przez NFZ na leczenie przeciętnego pacjenta. Biorąc pod uwagę średnią charakterystykę wejściową pacjentów w modelu założono, że przeciętny pacjent w chwili rozpoczęcia terapii IVA/TEZ/ELX + IVA znajdował się będzie w umiarkowanym stadium CF. W celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów będących w stadiach łagodnym oraz ciężkim użyto stosunek wyznaczony na podstawie badania Perkins 2021 (Tab. 27).

Przyjęty w analizie roczny koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce przedstawia Tab. 28.

Tab. 28 Przyjęty w analizie roczny koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce.

Stan zdrowotny	Stosunek kosztów względem stanu o umiarkowanym nasileniu objawów	Obliczony roczny koszt standardowej opieki zdrowotnej w Polsce [PLN]
Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70)	36,97%	■
Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70)	100,00%	■
Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40)	299,85%	■

ppFEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*)

Korzystny wpływ aktywnego leczenia na zużycie zasobów opieki zdrowotnej, który skutkuje obniżeniem kosztów ponoszonych na terapię pacjenta z mukowiscydozą został opisany w następnym podrozdziale.

2.5.2.2 Wpływ sposobu leczenia na zużycie zasobów opieki zdrowotnej

Na podstawie danych przedstawionych w publikacjach Feng 2018 i Hassan 2016 w analizie zastosowano pozytywny wpływ, wynikający ze stosowania terapii opartej na modulatorach

Z pomocą szacunków dotyczących wydatków ponoszonych na odpowiednie kategorie kosztów możliwe było uwzględnienie korzystnego efektu terapii aktywnej na zużycie zasobów opieki zdrowotnej (redukcja hospitalizacji i leczenia farmakologicznego).

W Tab. 31 przedstawiono publikacje, w których autorzy badali wpływ aktywnych terapii na zużycie zasobów opieki zdrowotnej w CF.

Tab. 31 Redukcja zużycia zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu mukowiscydozy dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia.

Źródło	Liczba pacjentów	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Farmakoterapia
Feng 2018	143	81,00%	b.d.	b.d.
Hassan 2016	84	56,70%	b.d.	22,5%-44,0%*
Kirwan 2018	80	34,20%	b.d.	45,90%
Hubert 2021	129	52,00%	b.d.	45,00%
Suthoff 2016	79	66,90%	b.d.	b.d.
Stephan 2020	39	45,00%	0,00%	b.d.
Thorat 2021	79	50,00%	11,10%	26,00%
Średnia ważona	633	58,10%	7,43%	36,08%

*W obliczeniach uwzględniono wartość 22,5%.

b.d. - brak danych

W badaniu Feng 2018 oceniono związek występujący między IVA a częstością hospitalizacji u pacjentów z mukowiscydozą w USA. Porównane zostały roczne częstości i koszty hospitalizacji związane z CF przed i po rozpoczęciu stosowania IVA (lata 2012-2015). Wykazano, że terapia IVA zredukowała częstotliwość hospitalizacji o 81%. W związku tym, że wszystkie modulatory CFTR w swoich badaniach klinicznych i podczas ich faz przedłużonych osiągnęły zbliżony wpływ na częstość hospitalizacji, jako wartość redukcji częstości hospitalizacji dla wszystkich terapii aktywnych w modelu użyto średnią ważoną z odnalezionych wartości (58,10%). Analogicznie obliczona wartość redukcji zużycia zasobów leczenia ambulatoryjnego wyniosła 7,43%.

Związek pomiędzy stosowaniem terapii modulatorami CFTR a kosztami farmakoterapii badano w retrospektywnym badaniu na kohorcie 84 pacjentów przyjmujących IVA w latach 2012-2014 w Stanach Zjednoczonych [Hassan 2016]. Ocenione zostały m.in. zmiany w liczbie epizodów PEx, hospitalizacji i stosowaniu dożylnych antybiotyków w roku przed i po rozpoczęciu terapii IVA. Wykazano, że stosowanie IVA znacząco obniżyło częstość ambulatoryjnego stosowania antybiotyków dożylnych i wziewnych - odpowiednio o 44,0% (z 29,8% do 16,7%) i 22,5% (z 47,6% do 36,9%). W modelu założono, że średnia ważona ze zidentyfikowanych danych (tj. 36,08%) najlepiej opisuje rzeczywiste obniżenie kosztów ponoszonych na farmakoterapię pacjentów z CF osiągane poprzez terapię modulatorami CFTR.

Koszty opieki zdrowotnej w ramieniu aktywnego leczenia, w których wzięto pod uwagę ww. obniżenia kosztów w poszczególnych kategoriach, przedstawiono w [redacted].

Założono, że aktywne leczenie nie wpływa na zmianę zużycia pozostałych zasobów.

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia

Proponowane warunki finansowania terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® zakładają jej refundację zgodnie z rozszerzonym wskazaniem w ramach istniejącego programu lekowego „B.112. - Leczenie chorych na mukowiscydozę”, którego pełny opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Kaftrio 2024]. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w tym programie przyjęto na podstawie Załącznika Nr 2 do zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt ten został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,64 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę” w każdym województwie (uwzględniono te, w których był on rozliczany) biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Tab. 33 Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia mukowiscydozy (B.112.).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Skorygowany koszt [PLN]
5.08.08.0000143	Diagnostyka w programie leczenia chorych na mukowiscydozę	637,00	1 044,68

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości czasu leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu (pierwsze dwa lata, patrz: Rozdział 1.6), koszt ten wynosi 80,09 PLN/cykl, natomiast w dalszym horyzoncie czasowym, gdy uwzględniono roczne cykle - 1 044,68 PLN/cykl.

2.5.4 Koszt leczenia epizodów PEX

W analizie założono, że wystąpienie epizodu zaostrzenia płucnego będzie prowadziło do hospitalizacji pacjenta. Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z mukowiscydozą

przyjęto na podstawie wartości jednostki hospitalizacji w ramach grupy JGP „D21. Zwłóknienie torbielowate” za Załącznikiem Nr 1a do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt ten został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,70 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla kategorii „ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GRUŹLICY I CHORÓB PŁUC” w zakresie leczenia szpitalnego w każdym województwie (uwzględniono te, w których była ona rozliczana) biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Ze względu na sposób rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce założono, że pacjenci w każdej kategorii ppFEV₁ mają taki sam koszt związany z epizodem PEx.

Koszt epizodu PEx jest stosowany w modelu w cyklu, w którym on występuje (nie w kosztach rocznych).

Kilka badań RWE wykazało wpływ modulatorów CFTR na PEx, w tym te wymagające hospitalizacji i/lub dożylnego podania antybiotyku. W jednym z wyżej wspomnianych przeglądów amerykańskich odnotowano, że mniej przypadków PEx wymagało przyjęcia do szpitala w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia IVA w porównaniu z 12 miesiącami poprzedzającymi leczenie (13% vs 25%, $p=0,033$) [Hassan 2016]. Dane te sugerują, że modulatory CFTR zmniejszają zużycie zasobów związanych ze zdarzeniami PEx, gdy one wystąpią. W modelu przyjęto jednak konserwatywne założenie, że koszt epizodu PEx jest taki sam dla pacjenta otrzymującego modulator CFTR, jak dla pacjenta otrzymującego samą SoC, aby nie przeceniać wpływu leczenia na PEx (biorąc pod uwagę, że zmniejszenie częstości zdarzeń PEx jest wyraźnie śledzone w modelu).

Oszacowany koszt leczenia epizodu PEx przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34 Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z epizodem PEx.

Kod grupy	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Skorygowany koszt [PLN]
D21	5.51.01.000402	Zwłóknienie torbielowate	10 472,00	17 802,40

2.5.5 Koszt przeszczepu płuc

Koszt przeprowadzenia operacji przeszczepienia płuca oszacowano na podstawie wartości jednostki hospitalizacji w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego „Przeszczepienie płuca - Wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą” z Załącznika Nr 1w do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również

zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt ten został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,56 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla kategorii „03.4662.033.02 - PRZESZCZEPIENIE PŁUCA” w każdym województwie (uwzględniono te, w których była ona rozliczana) biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Zakres świadczenia „5.54.01.0000019, Wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą” obejmuje leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. W związku z tym w modelu nie są stosowane inne koszty związane z opieką nad pacjentem po przeszczepie.

W analizie nie uwzględniono również kosztów kolejnych lat po przeszczepieniu płuc, co jest podejściem konserwatywnym, ze względu na redukcję wykonywanej liczby zabiegów w ramieniu leczenia aktywnego.

W modelu pacjenci z mukowiscydozą, którzy otrzymują przeszczep płuc, nie ponoszą już kosztów opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą (ponieważ ppFEV₁ nie jest już monitorowany po przeszczepie).

Tab. 35 Koszt pojedynczej procedury przeszczepu płuc.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Skorygowany koszt [PLN]
03.4662.033.02	Przeszczepienie płuca	5.54.01.0000019	Wariant 3 - przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą	325 933,00	508 455,48

2.5.6 Koszt zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane są uważane za stany ostre, które skutkują jednorazowym kosztem za każde wystąpienie zdarzenia w modelu.

Ze względu na to, że większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu Study 102 oceniono jako nieciężkie, podstawową opcją leczenia stosowaną w przypadku wystąpienia AE jest pojedyncza wizyta lekarska o koszcie (po skorygowaniu o odpowiedni współczynnik wynoszący 1,63 zł/pkt) równym 71,72 zł - „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu”. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z Załącznika Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. oraz wyceny punktowej dla kategorii „ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GRUŹLICY I CHOROÓB PŁUC” w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w każdym województwie (uwzględniono te, w których była ona rozliczana) biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Odsetek AE wymagających hospitalizacji, którym przypisano wyższy koszt (wyznaczony w oparciu o dane NFZ dotyczące kosztów poszczególnych grup JGP) oszacowano na podstawie danych z publikacji Middleton 2019 dotyczących odsetka pacjentów w wieku ≥12 lat, u których doszło do AE ocenionego jako poważne lub zagrażające życiu - odpowiednio 9,41% (19/202) w ramieniu IVA/TEZ/ELX + IVA i 7,46% (15/201) w ramieniu placebo. Założono, że wartości te nie różnią się pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami i rodzajami terapii w modelu.

Koszt AE wymagających leczenia szpitalnego przyjęto na podstawie wartości jednostki hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP na podstawie Załącznika Nr 1a do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszty te zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,72 zł/pkt. (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

W celu obliczenia średniego kosztu poszczególnych zdarzeń niepożądanych wartości wyznaczone przy pomocy danych NFZ oraz danych pochodzących z badania Middleton 2019 zważono liczbą osób leczonych w określonych ramionach tego badania.

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 36 Średnie koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wycena punktowa	Koszt skorygowany [PLN]	Średni ważony koszt [PLN]
Ból głowy	A59 Bóle głowy	1 712,00	2 944,64	314,10
Zakażenie górnych dróg oddechowych	D48 Zapalenie płuc	1 602,00	2 755,44	298,14
Bóle brzucha	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830,00	3 147,60	331,22
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	1 830,00	3 147,60	331,22
Wysypka	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1 594,00	2 741,68	296,98
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ALT	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	717,24	126,18
Zaburzenie drożności nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	2 507,00	4 312,04	429,46
Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	717,24	126,18
Wzrost wartości enzymu wątrobowego ASP	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	717,24	126,18
Nieżyt nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	2 507,00	4 312,04	429,46
Zapalenie błon śluzowych nosa	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	2 507,00	4 312,04	429,46
Grypa	D48 Zapalenie płuc	1 602,00	2 755,44	298,14
Zapalenie zatok przynosowych	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	2 507,00	4 312,04	429,46
Wzrost stężenia bilirubiny	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	717,24	126,18

JGP - Jednorodnie Grupy Pacjentów; ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginianowa

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy;
- wartości użyteczności stanów zdrowia;
- parametry modelu regresji śmiertelności;
- roczny koszt SoC;
- wartość użyteczności po przeszczepie płuc;
- roczna częstość przerwania leczenia;
- wartość *compliance* w fazie wydłużonej leczenia.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 37 pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 37 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów: 3,5%	Dyskontowanie kosztów: 0% Dyskontowanie efektów: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, patrz rozdział 1.6
B	Dyskontowanie efektów	Dyskontowanie efektów: 3,5%	Dyskontowanie efektów: 0%	Założenie
C	Horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy	Horyzont ograniczony do 40 lat od rozpoczęcia leczenia	Założenie, zgon występuje u około 50% pacjentów w wieku 40 lat (rozdział 2.3.2.1)

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D1	Minimalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70): 0,714 Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70): 0,675 Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40): 0,512	Przedział ufności z badania Acaster 2015
D2	Maksymalne wartości użyteczności	Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70): 0,74 Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70): 0,70 Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40): 0,54	Łagodne stadium (ppFEV ₁ ≥70): 0,766 Umiarkowane stadium (40<ppFEV ₁ <70): 0,725 Ciężkie stadium (ppFEV ₁ ≤40): 0,568	Przedział ufności z badania Acaster 2015
E1	Model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV ₁ (minimum)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0469	Alternatywa waga wartości ppFEV ₁ w równaniu regresji; przedział ufności z badania Liou 2001 (rozdział 2.3.2.2)
E2	Model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV ₁ (maksimum)	Współczynnik = -0,042	Współczynnik = -0,0371	Alternatywa waga wartości ppFEV ₁ w równaniu regresji; przedział ufności z badania Liou 2001 (rozdział 2.3.2.2)
F1	Obniżenie rocznych kosztów SoC			Wartości przedstawione w ramach AE Kalydeco 2014
F2	Zwiększenie rocznych kosztów SoC			Wartości przedstawione w ramach AE Kalydeco 2014
G	Alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie płuc	Użyteczność po przeszczepie: 0,81	Użyteczność 3 i 6 miesięcy po przeszczepie: 0,90	Badanie Perez 2020
H	Alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej zgodnie z danymi z Tab. 15	Częstotliwość przerwania leczenia w fazie przedłużonej równa tej z fazy początkowej	Założenie; szczegółowe źródła przedstawione w Tab. 15
I1	Minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia	80%	70%	Założenie
I2	Maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia	80%	90%	Założenie

SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); ppFEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*); AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu oceny odporności modelu na niepewności parametrów. W PSA przeprowadzono po 1 000 symulacji (wartość możliwa do sparametryzowania przez użytkownika w komórce L11 arkusza "PSA") dla każdego z 500 wygenerowanych profili pacjentów, w których parametry modelu zmieniano jednocześnie poprzez losowe pobieranie próbek z hipotetycznych rozkładów. Rozkłady zastosowane dla każdej zmiennej w PSA są podane w modelu.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 190 380 PLN/QALY).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania IVA/TEZ/ELX + IVA skuteczności LUM/IVA tj. przyjęcia po stronie wnioskowanej terapii danych z zakresu skuteczności leczenia komparatora, uzyskano brak różnic w zakresie wyników klinicznych.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 4 badania z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie IVA/TEZ/ELX + IVA w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR [AEK Kaftrio 2024].

W Tab. 38 przedstawiono opis zidentyfikowanych badań.

Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność stosowania IVA/TEZ/ELX + IVA w leczeniu mukowiscydozy u wnioskowanej populacji.

Tab. 38. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Wyniki	Wnioski
Bower 2023	<p>PE_x F/RF: 5 lat przed 0,44; 4 lata przed 0,46; 3 lata przed 0,4; 2 lata przed 0,34; rok przed 0,36; rok po 0,15; 2 lata po 0,14.</p> <p>F/G: 5 lat przed 0,45; 4 lata przed 0,50; 3 lata przed 0,51; 2 lata przed 0,59; rok przed 0,64; rok po 0,19; 2 lata po 0,17.</p> <p>ppFEV₁ F/RF: 5 lat przed 74,9; 4 lata przed 74,5; 3 lata przed 74,6; 2 lata przed 75,1; rok przed 74,8; rok po 77,1; 2 lata po 77,0.</p> <p>F/G: 5 lat przed 80,1; 4 lata przed 78,8; 3 lata przed 77,5; 2 lata przed 76,6; rok przed 75,2; rok po 80,3; 2 lata po 80,2.</p>	<p>W populacji F/G oraz F/RF wartości dotyczące czynności płuc oraz zaostrzeń płucnych uległy poprawie po rozpoczęciu leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA.</p>
Nichols 2022 (PROMISE)	<p>SwCl G551D: średnia 25,3 (22,02-66,58), n = 34.</p>	<p>W populacji powyżej ≥ 12 lat z mutacją na G551D terapia IVA/TEZ/ELX + IVA spowodowała spadek SwCl.</p>
Olivier 2023	<p>ppFEV₁ Dane wejściowe (średnia, SD) 85,0 (16,2); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy 9,8 (4,6-15,1) $p = 0,0009$ n = 22; Zmiana od danych wejściowych do 6 miesięcy 12,9 (7,1-18,7) $p = 0,0002$ n = 18.</p> <p>BMI w stosunku do wieku Dane wejściowe (średnia, SD) 0,08 (0,7); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy 0,20 (0,04-0,6) $p = 0,0141$ n = 22; Zmiana od danych wejściowych do 6 miesięcy 0,19 (-0,04-0,43) $p = 0,1035$ n = 18.</p> <p>SwCl Dane wejściowe (średnia, SD) 105,7 (11,5); Zmiana od danych wejściowych do 3 miesięcy -58,7 (-67,8 -49,5) $p = 0,0001$ n = 22.</p>	<p>W populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat po trzech oraz sześciu miesiącach terapia IVA/TEZ/ELX + IVA wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dotyczącą czynności płuc, parametru BMI oraz stężenia chlorku w pocie.</p>

Kod badania	Wyniki	Wnioski
Urquhart 2024	<p>LCl_{2.5} Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 7,01 (1,14) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 6,31 (0,34) Średnia (95% CI): -0,7 (-1,4; 0), p = 0,06</p> <p>LCl_{2.5} z scores Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 1,86 (3,30) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,29 (0,98) Średnia (95% CI): -1,6 (-3,4; 0,3), p = 0,10</p> <p>ppFEV₁ Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 96,0 (13,1) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 99,1 (11,5) Średnia (95% CI): 3,1 (-1,8; 8,1), p = 0,20</p> <p>FEV₁ (z scores) Przed terapią IVA/TEZ/ELX: -0,34 (1,16) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: -0,08 (0,99) Średnia (95% CI): 0,26 (-0,21; 0,73), p = 0,25</p> <p>ppFVC Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 100,7 (12,5) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 100,5 (11,2) Średnia (95% CI): -0,2 (-4,7; 4,3), p = 0,93</p> <p>FVC (z score) Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,05 (0,96) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,03 (1,09) Średnia (95% CI): -0,02 (-0,42; 0,39), p = 0,85</p> <p>BMI z scores Przed terapią IVA/TEZ/ELX: 0,61 (0,82) Po podaniu IVA/TEZ/ELX: 0,69 (0,76) Średnia (95% CI): 0,08 (-0,06; 0,21), p = 0,23</p>	Odnotowano trendy w kierunku poprawy LCl _{2.5} po rozpoczęciu terapii IVA/TEZ/ELX w rzeczywistej populacji klinicznej.

ppFEV₁ - natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (ang. *percent predicted forced expiratory volume in one second*); F - mutacja F508del; MF - mutacja minimalnej funkcji genu CFTR; RF - mutacja funkcji rezydualnej; G - mutacja bramkowania; IVA - iwakaftor; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); SwCl - chlorek potu (ang. *sweat chloride*); PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbations*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); FVC - wymuszona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); LCI - indeks klirensu płucnego (ang. *lung clearance index*)

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, w których oceniano IVA/TEZ/ELX + IVA stosowany w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Analiza Rubin 2022 dotyczyła pacjentów o genotypie F/MF, a publikacja Tice 2021 - F/RF. Nie odnaleziono analiz dotyczących młodszych subpopulacji pacjentów.

W ramach obu analiz otrzymano współczynnik ICER, który przekraczał próg opłacalności. Wyniki odnoszą się do Stanów Zjednoczonych.

Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

3 Wyniki

3.1 Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat o genotypie F/any

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® w populacji pacjentów w wieku 2-5 lat o genotypie F/any przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 5,19. W porównaniu do obecnie dostępnego leczenia, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o [REDACTED] w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, zaś o [REDACTED] przy jego uwzględnieniu.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 2-5 lat.

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
Efekty (LY)	26,60	23,48	3,13
Efekty (QALY)	21,81	16,61	5,19
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia epizodów PEx	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty przeszczepu płuc	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie (komparator) - subpopulacja pacjentów 2-5 lat.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Bez RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	████	████	████	██████	█		

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████		
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████		
Z RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

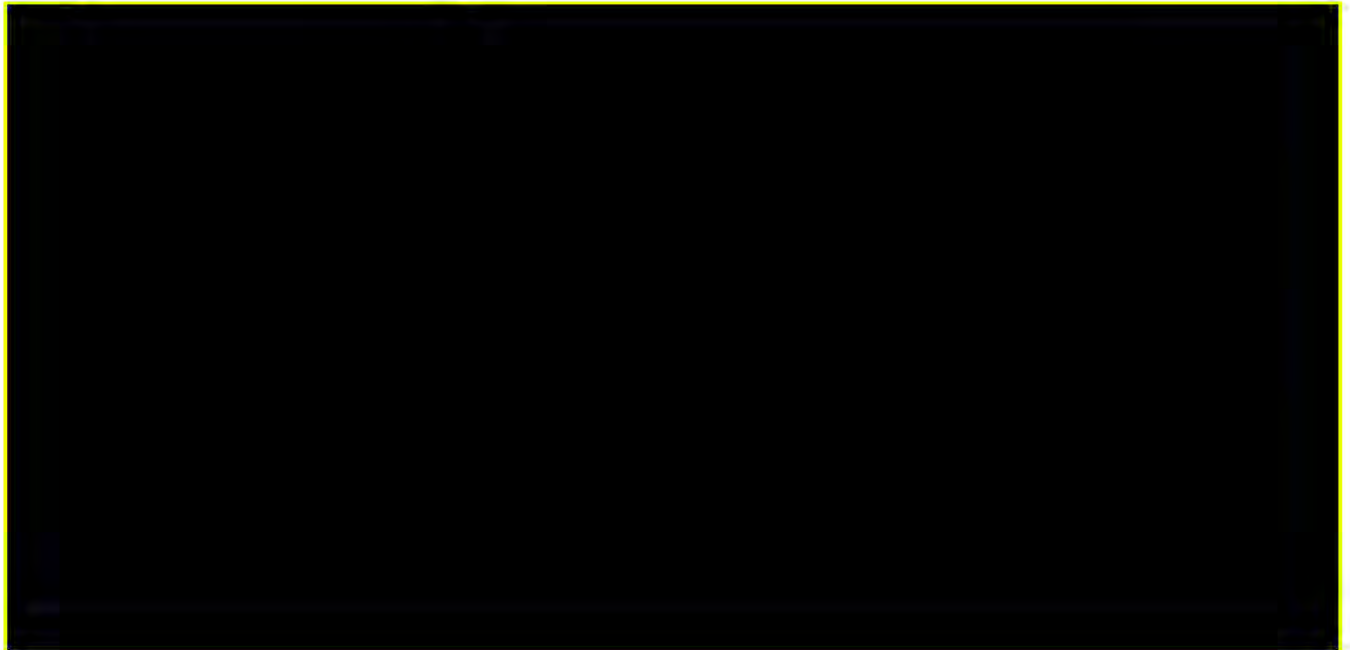
3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na [REDACTED]. Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od obecnie dostępnego leczenia. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2 Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 6-11 lat o genotypie F/any

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® w populacji pacjentów w wieku 6-11 lat o genotypie F/any przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 5,18. W porównaniu do obecnie dostępnego leczenia, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o [REDACTED] w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, zaś o [REDACTED] przy jego uwzględnieniu.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Tab. 41 podsumowano wyniki uzyskane dla analizy podstawowej.

Tab. 41 Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs dostępne obecnie leczenie - subpopulacja pacjentów 6-11 lat.

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
Efekty (LY)	25,48	21,71	3,77
Efekty (QALY)	20,86	15,68	5,18
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	██████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
ICUR [PLN/QALY]	■	■	■
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)	■	■	■
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)	■	■	■

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 3,28 (scenariusz C) do 20,15 (scenariusze A i B), przy równocześnie wyższym koszcie terapii.

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 6-11 lat.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Bez RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	██	██	██	██████	█		

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	/	/
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	/	/
Z RSS										
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na [REDACTED]. Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® jest w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY, przy równocześnie wyższym koszcie w porównaniu z komparatorem. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w porównaniu z obecnie dostępnym leczeniem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku 2-11 lat o genotypie F/any

3.3.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® w populacji pacjentów w wieku 2-11 lat o genotypie F/any przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 5,28. W porównaniu do obecnie dostępnego leczenia, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o [REDACTED] w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, zaś o [REDACTED] przy jego uwzględnieniu.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 2-11 lat.

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
Efekty (LY)	25,98	22,33	3,65
Efekty (QALY)	21,28	16,00	5,28
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	██████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)			
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)			

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 3,20 (scenariusz C) do 21,73 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od rozpatrywanych komparatorów.

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie (komparator) - subpopulacja pacjentów 2-11 lat.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Bez RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████		
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████		
Z RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

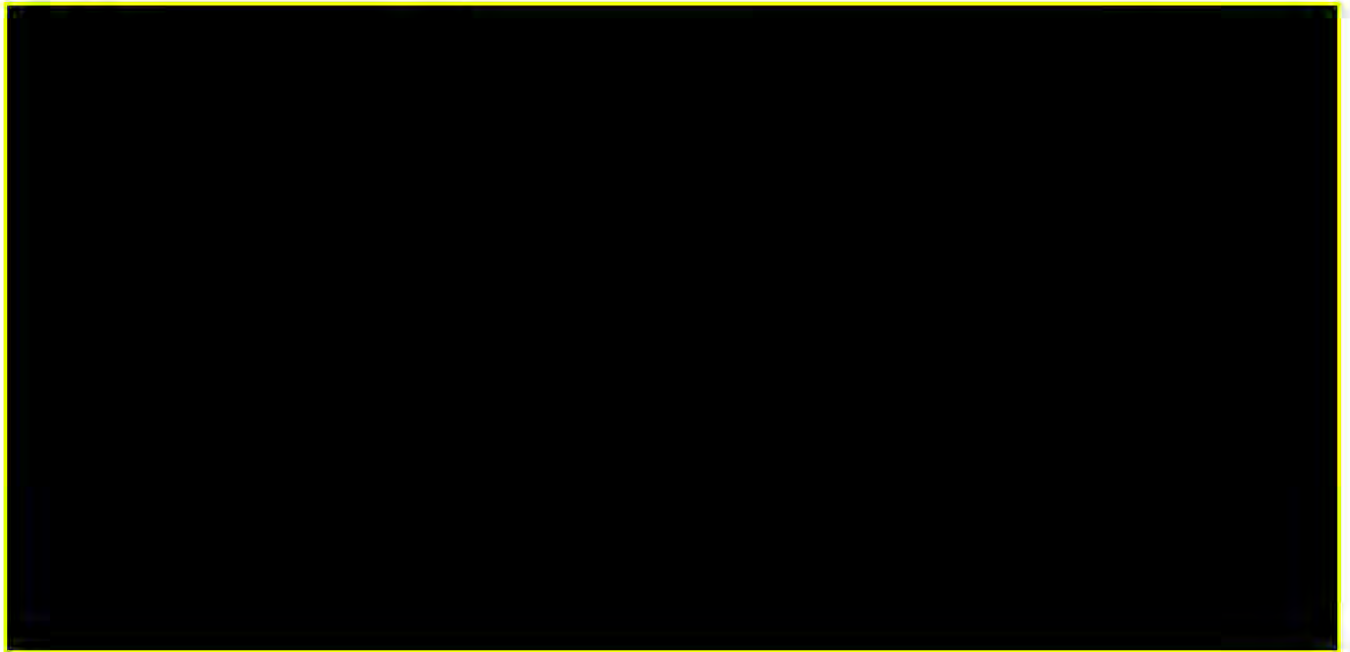
3.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na [REDACTED]. Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od obecnie dostępnego leczenia. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4 Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other

3.4.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii skojarzonej Kaftrio® + Kalydeco® w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat o genotypach F/G, F/RF i F/other przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 4,36. W porównaniu do obecnie dostępnego leczenia, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o [REDACTED] w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, zaś o [REDACTED] przy jego uwzględnieniu.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

W Tab. 45 podsumowano wyniki uzyskane dla analizy podstawowej.

Tab. 45 Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów ≥12 lat.

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
Efekty (LY)	16,81	12,60	4,21
Efekty (QALY)	13,43	9,07	4,36
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	██████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)	/	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nabycia leków	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą nie związanej z epizodami PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia epizodów PEx	██████████	██████████	██████████
Koszty przeszczepu płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN Kaftrio® (dla ICUR)			
Progowa CZN Kalydeco® (dla ICUR)			

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.4.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 3,64 (scenariusz C) do 11,49 (scenariusze A i B). Terapia ta jest równocześnie droższa od obecnie dostępnego leczenia dla analizowanej grupy pacjentów.

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów ≥12 lat.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Bez RSS										
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz A (brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█		

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■		
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■		
Z RSS										
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 40 lat)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (minimalne wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (maksymalne wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (minimum))	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (model regresji śmiertelności - wsp. ppFEV1 (maksimum))	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (obniżenie rocznych kosztów SoC)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (zwiększenie rocznych kosztów SoC)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (alternatywna wartość użyteczności po przeszczepie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica	Kaftrio® + Kalydeco®	Obecnie dostępne leczenie	Różnica			Kaftrio®	Kalydeco®
Scenariusz H (alternatywne źródło dotyczące przerwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I1 (minimalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I2 (maksymalna wartość <i>compliance</i> w fazie wydłużonej leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

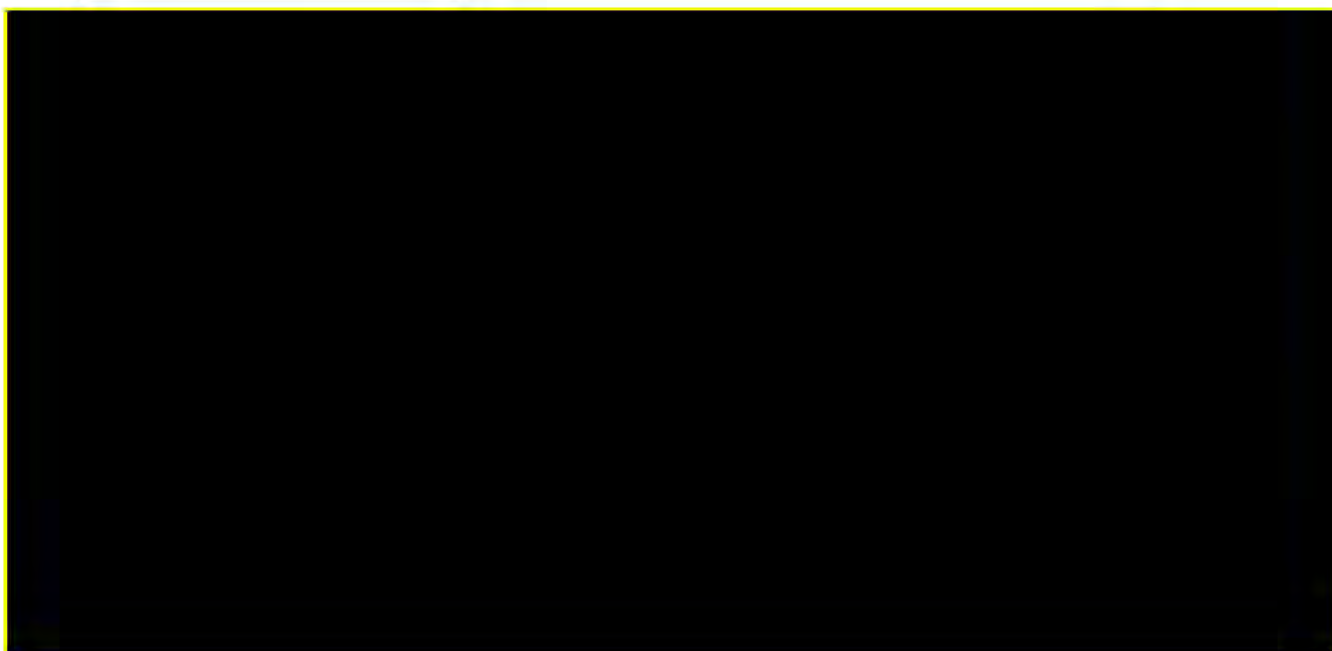
3.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na [REDACTED]. Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w każdym przypadku wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści przez pacjenta w postaci przyrostu QALY, przy równocześnie wyższym koszcie w porównaniu z komparatorem. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną Kaftrio® + Kalydeco® w porównaniu z obecnie dostępnym leczeniem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

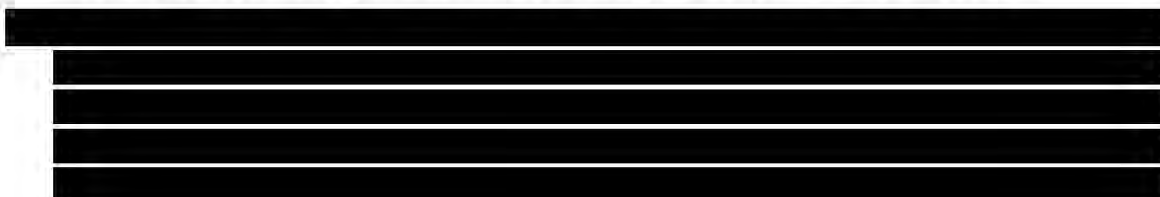
[REDACTED]


[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania IVA/TEZ/ELX + IVA (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania substancji stanowiących obecnie dostępne leczenie (w większości refundacja w ramach programu lekowego) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.
- Zgodnie z założeniami twórców modelu ekonomicznego populacja pacjentów, którzy są heterozygotyczni dla F508del-CFTR z drugim allelem, który jest nieznanym i/lub nie został jeszcze scharakteryzowany jako MF, RF lub G została uwzględniona w populacji genotypu F/MF.
- Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z obserwacji długookresowych co w kontekście tego, iż mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą, a stosowanie modulatorów CFTR wiąże się z wydłużeniem oraz polepszeniem jakości życia pacjentów, może powodować zawyżenie wartości wskaźnika ICUR poprzez np. brak uwzględnienia w modelu przerwania leczenia w okresie po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia. W celu ominięcia tego ograniczenia w analizie przyjęto szereg założeń, które mogą wiązać się z zaniżeniem efektywności ocenianej technologii.
- Głównym czynnikiem wpływającym na wyniki w modelu (i warunkiem jego działania) jest ppFEV₁. ppFEV₁ nie jest uważany za wiarygodny pomiar w populacjach pediatrycznych i dlatego nie jest gromadzony w badaniach klinicznych dla populacji w wieku 2-5 lat. W rezultacie model nie śledzi ppFEV₁ ani przeżycia dla tej subpopulacji pacjentów i przyjmuje kilka upraszczających założeń dotyczących korzyści, jakich pacjenci leczeni w tym wieku mogą oczekiwać w wieku 6 lat (start śledzenia).
- Efektywność kliniczną w subpopulacji pacjentów w wieku 2-5 lat szacuje się na podstawie wyników zaobserwowanych w Study 111 (np. wskaźnik *z-score*), o ile są one dostępne. Biorąc pod uwagę, że ppFEV₁ nie jest rejestrowany u pacjentów w wieku 2-5 lat, model opiera się na założeniach i wykorzystuje dane z badań klinicznych dla populacji w wieku 6-11 lat (charakterystyka wejściowa, ppFEV₁) w celu oszacowania korzyści ppFEV₁ dla pacjentów rozpoczynających leczenie w wieku 2-5 lat.



- 
- Probabilistyczną analizę wrażliwości należy przeprowadzać na oddzielnie zapisanej kopii modelu ekonomicznego. Jest to związane z jej konstrukcją, która powoduje nadpisywanie wartości liczbowych w komórkach zawierających formuły.
 - W przeglądzie analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej populacji pacjentów (pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR). Z tego względu posłużono się danymi dla subpopulacji starszej - ≥ 12 lat z badań Rubin 2022 (genotyp F/MF) oraz Tice 2021 (genotyp F/RF). Dodatkowym ograniczeniem badania Rubin 2022 jest populacja o genotypie F/MF, jednakże w obliczu braku badań dotyczących wnioskowanej populacji zdecydowano się przedstawić wyniki dotyczące populacji rozszerzonej.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia terapii skojarzonej Kaftrio® (eleksakaftor/tezakaftor/iwakaftor) + Kalydeco® (iwakaftor) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy następujących prezentacji leków Kaftrio® i Kalydeco®:

1. Kaftrio, 60 mg + 40 mg + 80 mg, GTIN 00351167173305 + Kalydeco, 59,5 mg gran., GTIN 00351167175309,
2. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, GTIN 00351167172704 + Kalydeco, 75 mg gran., GTIN 00351167174302,
3. Kaftrio, 75 mg + 50 mg + 100 mg, tab. GTIN 00351167143902 + Kalydeco, 150 mg tab., GTIN 00351167136201,
4. Kaftrio, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, tab. GTIN 00351167149409 + Kalydeco, 75 mg tab., GTIN 00351167144503.

Bezprecedensowe korzyści płynące ze stosowania Kaftrio® + Kalydeco® zostały wykazane w licznych badaniach RCT i są dodatkowo poparte dowodami RWE wskazującymi na zmniejszenie obciążenia chorobą u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki modelu dla subpopulacji 2-11 lat wykazały medianę przeżycia wynoszącą 80 lat dla pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA w porównaniu z zaledwie 57,2 latami dla pacjentów leczonych SoC (Δ 22,8 lat). W horyzoncie dożywnym IVA/TEZ/ELX + IVA wiązał się z 21,3 zdyskontowanymi QALY w porównaniu z 16,0 dla pacjentów otrzymujących SoC (Δ 5,3). Wyniki te są znacznie wyższe niż w przypadku kohorty pacjentów ≥ 12 lat ze względu na istotne korzyści IVA/TEZ/ELX + IVA w zakresie zachowania funkcji płuc i spowolnienia progresji choroby, zapewniając tym samym długoterminowe korzyści kliniczne i związane z przeżyciem.

Rozpoczęcie leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA we wczesnym stadium choroby (≥ 2 lat) może zapobiec poważnym długotrwałym powikłaniom i przewiduje się, że doda od trzech do czterech dekad korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z samą SoC, umożliwiając pacjentom z mukowiscydozą osiągnięcie oczekiwanej długości życia zbliżonej do tej występującej w populacji ludzi zdrowych.

Pomimo niedawnego zatwierdzenia i dostępności IVA/TEZ/ELX + IVA, kilka badań RWE wykazało wczesny wpływ IVA/TEZ/ELX + IVA na kluczowe kliniczne punkty końcowe. Wykazano, że IVA/TEZ/ELX + IVA znacząco obniżył ryzyko zgonu - pacjenci leczeni IVA/TEZ/ELX + IVA mieli o 72% niższe ryzyko zgonu w porównaniu z kohortą nieleczoną. Co więcej, początkowy wzrost ppFEV₁ po rozpoczęciu leczenia utrzymywał się przez 2-letni okres obserwacji [Bower 2023]. Badanie IVA/TEZ/ELX PASS wykazało również wpływ wnioskowanej terapii na ryzyko przeszczepu płuc - pacjenci leczeni IVA/TEZ/ELX + IVA mieli o 85% niższe ryzyko niż kohorta porównawcza [Bower 2023]. Ponadto w prospektywnym

obserwacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym we Francji zaobserwowano, że spośród 15 pacjentów, którzy znajdowali się na liście oczekujących na przeszczep płuc przed rozpoczęciem leczenia IVA/TEZ/ELX + IVA (grudzień 2019 r.), 11 zostało usuniętych z listy oczekujących pod koniec badania (sierpień 2020 r.) [Burgel 2021]. Ponadto badacze zaobserwowali, że tylko 33 pacjentów z mukowiscydozą otrzymało pierwszy przeszczep płuc w 2020 r., co odpowiada spadkowi liczby przeszczepów o 56,5% w porównaniu z latami 2018-2019 (średnia liczba przeszczepów rocznie: 76) [Burgel 2021]. Podobnie w badaniu Ringshausen 2022 zaobserwowano około 83% spadek liczby przeszczepów płuc u osób z mukowiscydozą w Niemczech w 2021 r. w porównaniu z latami poprzedzającymi rejestrację terapii IVA/TEZ/ELX + IVA (2012-2019). Wyniki przedstawione w tych badaniach RWE wykazały wczesny trend, który jest zgodny z prognozami przedstawionymi w modelu efektywności kosztowej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, w których oceniano IVA/TEZ/ELX + IVA stosowany w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Dotyczyły one pacjentów o genotypach F/MF oraz F/RF. Nie odnaleziono analiz dotyczących młodszych subpopulacji pacjentów. W ramach obu analiz otrzymano współczynnik ICER, który przekraczał próg opłacalności. Wyniki odnoszą się do Stanów Zjednoczonych. Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

[REDACTED] Do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: dyskontowanie wyłącznie kosztów i krótszy horyzont czasowy (40 lat).

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski.

6 Wnioski końcowe

Mukowiscydoza jest ciężką i przewlekłą postępującą chorobą, która rozpoczyna się już na etapie życia płodowego w macicy matki, jest obecna przy urodzeniu i prowadzi do przedwczesnej śmierci. Jak najwcześniejsza interwencja ma kluczowe znaczenie dla poprawy długoterminowych wyników klinicznych chorujących na nią pacjentów.

Modulatory CFTR, takie jak Kaftrio® + Kalydeco®, są jedynymi lekami, które przywracają aktywność CFTR i modyfikują przebieg choroby u dorosłych i dzieci. Największe korzyści obserwuje się, gdy leczenie rozpoczyna się tak wcześnie, jak to jest możliwe.

Oczekuje się, że rozpoczęcie stosowania leku Kaftrio® i Kalydeco® od najmłodszego dopuszczalnego wieku spowoduje, że oczekiwana długość życia będzie zbliżona do tej w populacji zdrowej.

Biorąc pod uwagę, że leczenie Kaftrio® i Kalydeco® znacznie poprawia wyniki leczenia, gdy jest rozpoczynane we wczesnych stadiach choroby, kiedy można uniknąć poważnych długoterminowych powikłań, niezwykle ważne jest, aby wszyscy kwalifikujący się pacjenci w wieku 2 lat i starsi otrzymali natychmiastowy, nieograniczony dostęp do tej terapii.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że zastosowanie terapii IVA/TEZ/ELX w skojarzeniu z IVA w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa CFTR we wszystkich badanych subpopulacjach pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści w postaci wzrostu liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Równocześnie analiza wykazała, że współczynnik efektywności kosztowej (ICUR) waha się pomiędzy [REDACTED] w zależności od wybranej subpopulacji pacjentów. Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone również w analizie wrażliwości, zarówno jednokierunkowej, jak i w analizie probabilistycznej.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z CF z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.03.2024.

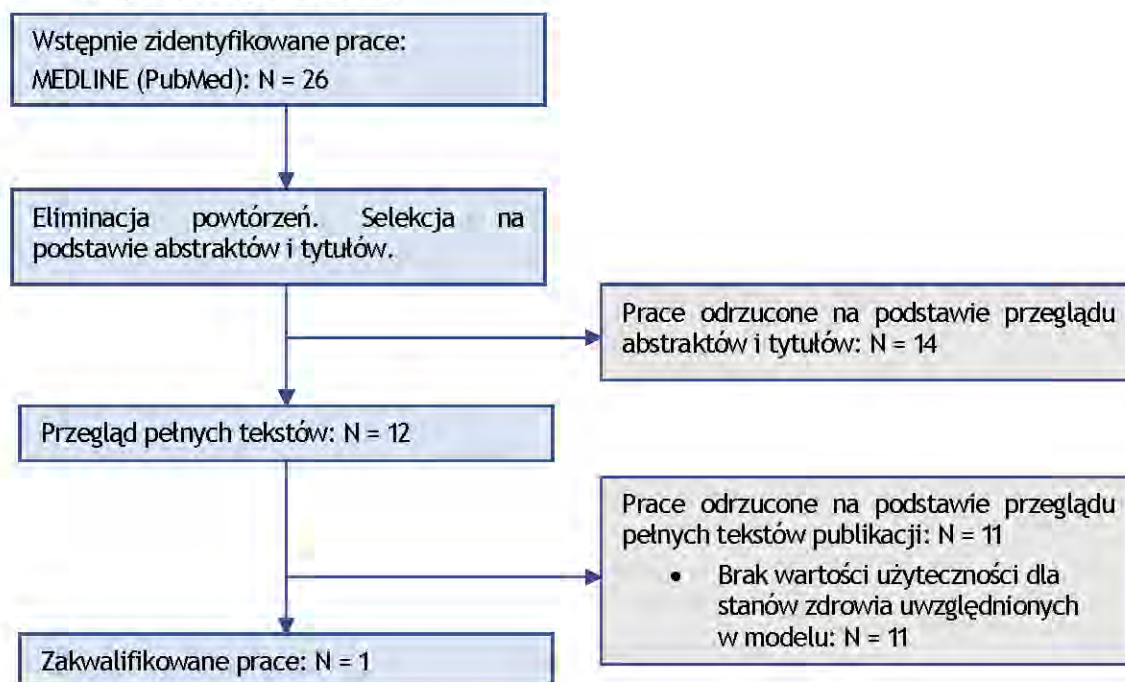
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	40 634
#2	Cystic Fibrosis [text word]	59 126
#3	Mucoviscidosis [text word]	1 445
#4	Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]	30
#5	Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]	352
#6	Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	59 210
#8	Euroqol[tw]	8 718
#9	EQ-5D[tw]	13 411
#10	#8 OR #9	17 255
#11	#7 AND #10	26

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.G., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 26 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 12 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 1 pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 21.

Rys. 21 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 31. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Perez 2020	Perez AA, Hays SR, Soong A, Gao Y, Greenland JR, Leard LE, Shah RJ, Golden J, Kukreja J, Venado A, Kleinhenz ME, Singer JP. Improvements in frailty contribute to substantial improvements in quality of life after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2020 Jun;55(6):1406-1413

W poniższej tabeli zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Hvidberg	Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, Alava MH. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. <i>MDM Policy Pract.</i> 2023 Apr 9;8(1):23814683231159023	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Gold 2019	Gold LS, Patrick DL, Hansen RN, Beckett V, Goss CH, Kessler L. Correspondence between symptoms and preference-based health status measures in the STOP study. <i>J Cyst Fibros.</i> 2019 Mar;18(2):251-264	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Bleisch 2019	Bleisch B, Schuurmans MM, Klaghofer R, Benden C, Seiler A, Jenewein J. Health-related quality of life and stress-related post-transplant trajectories of lung transplant recipients: a three-year follow-up of the Swiss Transplant Cohort Study. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2019 Feb 24;149:w20019	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Chevreul 2016	Chevreul K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Taruscio D, Schieppati A, Iskrov G, Péntek M, von der Schulenburg JM, Kanavos P, Persson U, Fattore G; BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. <i>Eur J Health Econ.</i> 2016 Apr; 17 Suppl 1:7-18	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Singer 2015	Singer LG, Chowdhury NA, Faughnan ME, Granton J, Keshavjee S, Marras TK, Tullis DE, Waddell TK, Tomlinson G. Effects of Recipient Age and Diagnosis on Health-related Quality-of-Life Benefit of Lung Transplantation. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015 Oct 15;192(8):965-73	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Angelis 2015	Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2015 Sep 28;15:428	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Chevreul 2015	Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G; BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015 May; 14(3):384-91	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Iskrov 2015	Iskrov GG, Stefanov RS, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P; BURQOL-RD Research Network. Economic Burden And Health-Related Quality Of Life Of Patients With Cystic Fibrosis In Bulgaria. <i>Folia Med (Plovdiv).</i> 2015 Jan-Mar;57(1):56-64.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Bradley 2013	Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. <i>Eur Respir J.</i> 2013 Mar;41(3):571-7	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Johnson 2000	Johnson JA, Connolly M, Zuberbuhler P, Brown NE. Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. <i>Pharmacotherapy.</i> 2000 Oct;20(10):1167-74	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Busschbach 1994	Busschbach JJ, Horikx PE, van den Bosch JM, Brutel de la Rivière A, de Charro FT. Measuring the quality of life before and after bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. <i>Chest.</i> 1994 Mar;105(3):911-7	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 publikację zawierającą dane dotyczące wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 49. Omówienie badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.

Badanie	Wynik
Perez 2020	<p>Wartości użyteczności po transplantacji płuc dla pacjentów z CF. EQ-5D [średnia (±SD)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość wyjściowa (przed przeszczepem): 0,56 (±0,29), 3 miesiące po przeszczepie: 0,90 (±0,09), 6 miesięcy po przeszczepie: 0,90 (±0,16).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania IVA/TEZ/ELX w połączeniu z IVA z kosztami i efektami stosowania obecnie dostępnych metod leczenia w populacji pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz EMBASE.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania skojarzenia z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- komparatora;
- horyzontu czasowego;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 03.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	40 668
#2	Cystic Fibrosis [text word]	59 200
#3	Mucoviscidosis [text word]	1 445
#4	Pulmonary Cystic Fibrosis [text word]	30
#5	Pancreatic Cystic Fibrosis [text word]	352
#6	Pancreas Fibrocystic Disease* [text word]	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	59 284

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination [text word]	38
#9	"elexacaftor" [Supplementary Concept]	239
#10	elexacaftor [text word]	546
#11	#9 OR #10	546
#12	"ivacaftor" [Supplementary Concept]	850
#13	ivacaftor [text word]	1 492
#14	#12 OR #13	1 492
#15	"tezacaftor" [Supplementary Concept]	289
#16	tezacaftor [text word]	659
#17	#15 OR #16	659
#18	#11 AND #14 AND #17	533
#19	#8 OR #18	533
#20	#7 AND #19	520
#21	"lumacaftor" [Supplementary Concept]	259
#22	lumacaftor [text word]	594
#23	#21 OR #22	594
#24	tezacaftor, ivacaftor drug combination [text word]	32
#25	lumacaftor, ivacaftor drug combination [text word]	136
#26	#17 OR #14 OR #23 OR #24 OR #25	1 635
#27	#26 AND #7	1 556
#28	#20 AND #27	520
#29	Economics [MeSH]	672 555
#30	Economic* [Text Word]	819 662
#31	cost [Text Word]	691 403
#32	#29 OR #30 OR #31	1 507 262
#33	#28 AND #32	22

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE, 03.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis'	111 953
#2	'mucoviscidosis'	1 679

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	'pulmonary cystic fibrosis'	60
#4	'pancreatic cystic fibrosis'	227
#5	'pancreas fibrocystic disease**'	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	112 096
#7	'elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination'	1
#8	'elexacaftor'	2 028
#9	'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'	1 591
#10	'ivacaftor'	5 586
#11	'tezacaftor'	2 588
#12	#8 AND #10 AND #11	1 965
#13	#7 OR #9 OR #12	1 965
#14	#6 AND #13	1 932
#15	'lumacaftor'	2 547
#16	'tezacaftor, ivacaftor drug combination'	2
#17	'lumacaftor ivacaftor drug combination'	11
#18	'ivacaftor plus lumacaftor'	1 236
#19	'ivacaftor plus tezacaftor'	1 924
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 962
#21	#20 AND #6	3 767
#22	#14 AND #21	1 716
#23	cost	1 139 089
#24	economic	557 313
#25	#23 OR #24	1 547 489
#26	#22 AND #25	79

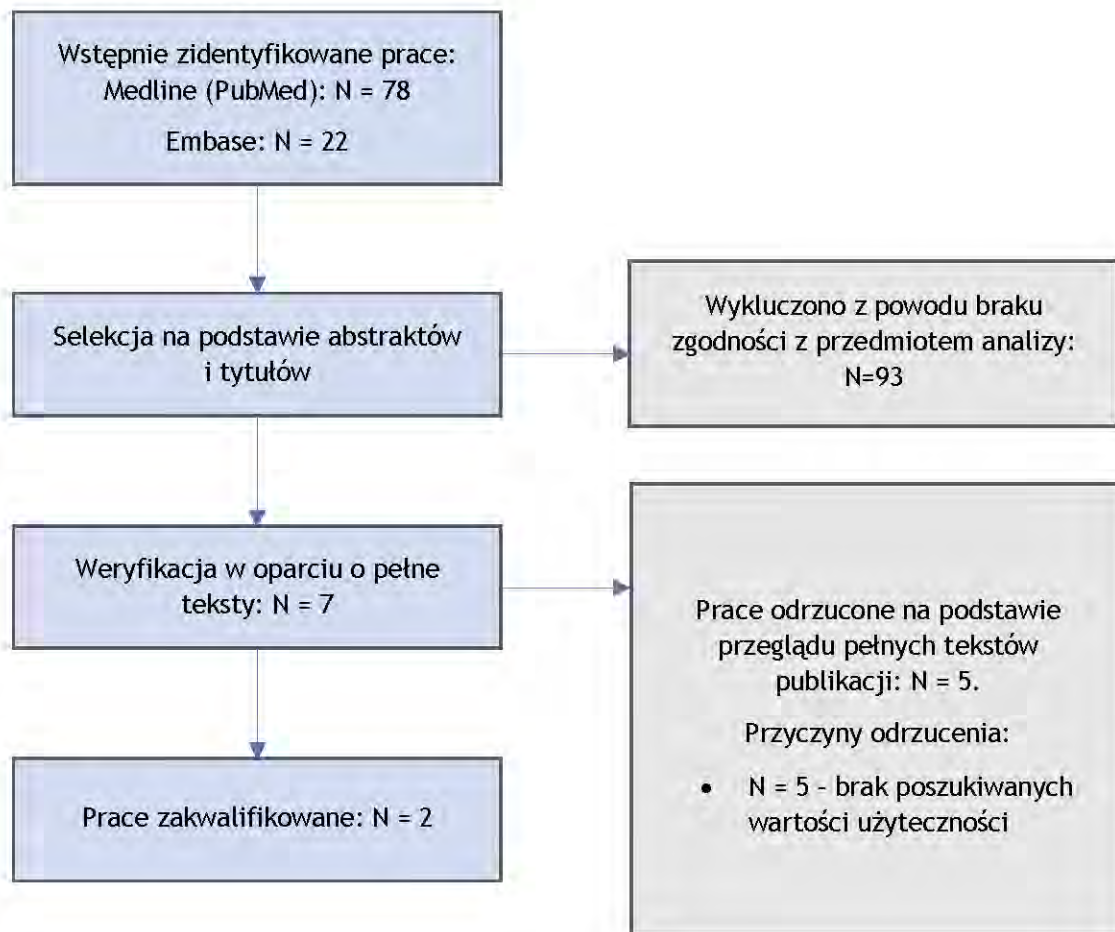
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.G., M.K.). W toku przeszukiwań baz danych 100 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Zweryfikowanych zostało 7 prac, które przeanalizowano w oparciu o pełne teksty. Ostatecznie w wyniku systematycznego przeglądu baz danych zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac (K.G., M.K.).

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 22.

Rys. 22 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 52. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Rubin 2022	Rubin, J. L., Lopez, A., Booth, J., Gunther, P., & Jena, A. B. (2022). Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. <i>Journal of Medical Economics</i> , 25(1), 783-791. https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2077550
Tice 2021	Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2021 Feb;27(2):276-280. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276. PMID: 33506736; PMCID: PMC10391049.

Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Smith 2022	Smith S, Borchardt M. Analyzing the use and impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on total cost of care and other health care resource utilization in a commercially insured population. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2022 Jul;28(7):721-731. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.7.721. PMID: 35737861; PMCID: PMC10372948.	Brak danych dotyczących wartości użyteczności.
Guo 2022	Guo J, Wang J, Zhang J, Fortunak J, Hill A. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. <i>J Cyst Fibros</i> . 2022 Sep;21(5):866-872. doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.007. Epub 2022 Apr 16. PMID: 35440408.	Brak danych dotyczących wartości użyteczności.
Marshall 2023	Marshall LZ, Espinosa R, Stamer CI, Gleason PP. Real-world outcomes and direct care cost before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation in commercially insured members with cystic fibrosis. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2023 Jun;29(6):599-606. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.6.599. PMID: 37276039; PMCID: PMC10388005.	Brak danych dotyczących wartości użyteczności.
Schechter 2023	Schechter MS, Sabater-Anaya N, Oster G, Weycker D, Wu H, Arteaga-Solis E, Bagal S, McGarry LJ, Van Brunt K, Geiger JM. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Healthcare Resource Utilization and Associated Costs Among People With Cystic Fibrosis in the US: A Retrospective Claims Analysis. <i>Pulm Ther</i> . 2023 Dec;9(4):479-498. doi: 10.1007/s41030-023-00241-z. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37874528; PMCID: PMC10721580.	Brak danych dotyczących wartości użyteczności.
Gold 2024	Gold LS, Hansen RN, Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Gifford AH, Kloster M, Goss CH, Kessler L. The cost of simplifying treatments for cystic fibrosis: Implications of the SIMPLIFY trial. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2024 Jan;30(1):26-33. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.1.26. PMID: 38153868; PMCID: PMC10775778.	Brak danych dotyczących wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań i wnioski

Zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia. Obie dotyczyły subpopulacji pacjentów ≥ 12 . roku życia. Analiza Rubin 2022 dotyczyła pacjentów o genotypie F/MF, a publikacja Tice 2021 - F/RF. Nie odnaleziono analiz dotyczących młodszych subpopulacji pacjentów. W jednej z analiz (Tice 2021) współczynnik ICER wyniósł 1 100 000/QALY i jest znacznie wyższy niż progi opłacalności w Stanach Zjednoczonych oraz reszcie świata. W analizie Rubin 2022 współczynnik ICER wyniósł 482 000 USD/QALY i przerósł próg opłacalności obowiązujący w Stanach Zjednoczonych ponad trzykrotnie (150 000 USD/QALY).

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 54 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Badanie	Kraj	Komparator	Perspektywa	Horyzont obserwacji	Wyniki (ICUR/ICER)
Rubin 2022	Stany Zjednoczone	Opieka wspomagająca	Amerykański system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: 150 000 USD/QALY ICER/QALY: 482 000 USD
Tice 2021	Stany Zjednoczone	Opieka wspomagająca	Amerykański system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: 1 000 000 USD/QALY ICER/QALY: 1 160 000 USD

Wynik analiz oznaczonych kolorem zielonym znajduje się poniżej progu opłacalności, oznaczonych kolorem czerwonym - powyżej progu opłacalności, a oznaczonych kolorem żółtym - mieści się w progu opłacalności.

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. Incremental Cost Effectiveness Ratio); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost Utility Ratio); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years); USD - Dolar amerykański.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Pacjenci w wieku co najmniej 2 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydowego przezłonowego regulatora przewodnictwa CFTR	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	Obecnie dostępne leczenie	Nie	Komparator zgodny z praktyką kliniczną, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	Genotyp F/F: 20,3 Genotyp F/MF: 20,4 Genotyp F/G: 21,4 Genotyp F/RF: 28,5	Nie	Rozdział 1.3
Odsetek kobiet [%]	Genotyp F/F: 50,7 Genotyp F/MF: 50,6 Genotyp F/G: 52,9 Genotyp F/RF: 54,5		
ppFEV ₁	Genotyp F/F: 68,9 Genotyp F/MF: 70,6 Genotyp F/G: 71,8 Genotyp F/RF: 69,5		
Wskaźnik z-score	Genotyp F/F: -0,34 Genotyp F/MF: -0,33 Genotyp F/G: -0,10 Genotyp F/RF: 0,29		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Indywidualny model symulacyjny przejścia pacjenta pomiędzy stanami (tj. mikrosymulacja)	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.2
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
AE	Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia AE zostały przedstawione w Tab. 18, Tab. 19 i Tab. 20	Nie	Rozdział 2.3.4.4
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności związane ze stanami zdrowia	Stan zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> ppFEV₁ ≥70: 0,74, ppFEV₁ 40-70: 0,70, ppFEV₁ <40: 0,54. 	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.4.1
Inkrement użyteczności związany z leczeniem	Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> LUM/IVA - 0, IVA - 0, TEZ/IVA w genotypie F/F - 0, TEZ/IVA w genotypie F/RF - 0,05, 	Nie	Rozdział 2.4.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> IVA/TEZ/ELX + IVA - 0,09. 		
Użyteczności związane z transplantacją	Lata po transplantacji: <ul style="list-style-type: none"> 1 rok - 0,81, 2 rok - 0,81, 3 rok - 0,81, 4+ lata - 0,81. 	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.4.4
Dekrement użyteczności związany z występowaniem epizodów PEx	-0,07	Nie	Rozdział 2.4.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszty terapii farmakologicznych	Roczne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego. [Redacted]	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.1
Koszty monitorowania leczenia	Roczny koszt: <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym roku - 1 044,68 PLN, w kolejnych latach - 1 044,68 PLN. 	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.3
Koszty opieki zdrowotnej	[Redacted]	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości (jedynie ramię SoC)	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> • Grypa - 298,14 PLN, • Zapalenie zatok przynosowych - 429,46 PLN, • Wzrost stężenia bilirubiny - 126,18 PLN. 		
Koszt przeszczepu płuc	508 455 PLN/przeszczep	Nie	Rozdział 2.5.5
Koszt leczenia epizodów PEx	17 802 PLN/epizod	Nie	Rozdział 2.5.4

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginianowa; PEx - zaostrzenia płucne (ang. *pulmonary exacerbation*); IVA - iwakافتor; TEZ- tezakaftor; LUM - lumakaftor; ELX - eleksakaftor; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie Kaftrio® + Kalydeco® względem obecnie dostępnego leczenia. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane Polska”, a następnie podpięto w arkuszu „Cost”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „Mortality”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe oraz podsumowujące wyniki (oznaczone kolorem fioletowym):
 - *Country Level Adaptation, Overview* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu, itd.;
 - *Results, DSA, PSA, SA* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej (wykres tornado), probabilistycznej oraz scenariuszowej analizy wrażliwości;
 - *Dashboard, PatientPopulation, Mortality, Efficacy, Utility* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Cost* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych uwzględnionych w modelu;
 - *Patient Data* - arkusz zawierający dane wejściowe pacjentów;
 - *Sensitivity Inputs* – arkusz zawierający podsumowanie danych analizy wrażliwości;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem żółtym):
 - *Dane Polska* – arkusz zawierający polskie dane kosztowe oraz populacyjne;
 - *Dane DGL* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w programach lekowych;
- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem granatowym):
 - *Cohorts* – arkusz zawierający podsumowanie danych dla poszczególnych kohort pacjentów;
 - *Pomocniczy* – arkusz kontrolny z definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
 - *Parameters, General* - arkusze zawierające parametry modelu;
 - *Patient General, PatientProfiles* - arkusze zawierające dane pacjentów;

- *CEAC* - arkusz zawierający dane oraz obliczenia dotyczące granicy efektywności;
- *PE_FEV_Summary, Plotting, RNG, Baseline Adjustment* - arkusze zawierające dane i obliczenia;
- *DSA Variables, DSA_Result* - arkusze zawierające dane i szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości;
- *PSA Variables, PSA_Result* - arkusze zawierające dane i szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
- *Tx-Tx1, FEV-Tx1, PE-Tx1, Tx-Tx2, FEV-Tx2, PE-Tx2* – arkusze zawierające dane i wyniki na poziomie poszczególnych pacjentów.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową analizę wrażliwości (uruchamiane w arkuszach „PSA” i „SA”). Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr. W modelu, w arkuszu „DSA” uwzględniono jednokierunkową analizę wrażliwości przygotowaną przez autorów modelu. W ramach tej analizy nie generowano wszystkich wyników, ważnych z punktu widzenia niniejszej analizy. Ponadto nie wszystkie scenariusze uwzględnione przez autorów modelu dotyczą polskich warunków. W związku z powyższym, w arkuszu „SA”, przygotowano własną jednokierunkową analizę wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako „Refresh PSA”) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu „PSA” w komórce L11 należy podać liczbę iteracji (domyślnie 1 000). Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na złożoność modelu czas takiej analizy może wynieść nawet kilka dni.

Probabilistyczną analizę wrażliwości należy przeprowadzać na oddzielnie zapisanej kopii modelu ekonomicznego. Jest to związane z jej konstrukcją, która powoduje nadpisywanie wartości liczbowych w komórkach zawierających formuły.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako „Run SA”) umieszczono w arkuszu „SA”. Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na złożoność modelu czas takiej analizy może wynieść nawet kilka godzin.

Aneks 5. Korzystanie z liczb losowych

Liczby losowe są generowane w niniejszym modelu w taki sam sposób, jak w innych modelach farmakoekonomicznych modulatorów CFTR. W przypadku parametrów opartych na zdarzeniach (tj. występowanie lub rozwój infekcji, występowanie lub rozwój cukrzycy, występowanie PEx, przerwanie leczenia, przeszczep płuc, zdarzenia niepożądane i zgon) model farmakoekonomiczny wykorzystuje liczby losowe do określenia, czy (lub ile) wystąpią określone zdarzenia. Na początku symulacji model generuje liczby losowe dla każdej potencjalnej decyzji, którą model musi podjąć dla danego pacjenta w danym cyklu (np. Czy pacjent umiera w tym cyklu? Czy pacjent doświadcza PEx w tym cyklu? Jeśli tak, to ile?). Dla każdej decyzji model porównuje prawdopodobieństwo p , że zdarzenie wystąpi, w oparciu o dane wejściowe modelu, z wygenerowaną liczbą losową r . Jeśli r jest mniejsze niż p , model zakłada, że zdarzenie wystąpi; w przeciwnym razie zdarzenie nie jest przewidywane. W przypadku zdarzeń binarnych (np. zgon) model losuje liczby z rozkładu jednostajnego o zakresie od 0 do 1; w przypadku częstości zdarzeń (np. częstości PEx) model zakłada, że liczba zdarzeń występujących w danym cyklu ma rozkład Poissona.

Dwie kohorty leczenia wykorzystują te same zestawy liczb losowych, aby zapewnić, że jedyną różnicą między kohortami jest efekt leczenia. Oznacza to, że dla danego zdarzenia i cyklu modelu oba klony pacjentów używają tej samej liczby losowej r do porównania z prawdopodobieństwem zdarzenia p specyficznym dla ramienia leczenia.

Dodatkowo, gdy PSA jest uruchamiany, liczby losowe są używane do generowania wartości wejściowych parametrów wybranych do uwzględnienia w PSA (np. parametrów funkcji użyteczności). Wbudowane rozkłady normalne i gamma programu Excel są używane do wyboru danych wejściowych dla każdego przebiegu, w oparciu o wcześniej określoną średnią i błąd standardowy oraz liczbę losową. Analizy probabilistyczne zostały stworzone tak, aby umożliwić powtarzalność wyników.

Aneks 6. Skala CFQ-R-8D

Tab. 55 Dekrementy użyteczności związane z poszczególnymi stanami zdrowia wg skali CFQ-R-8D.

Domena i referencja	Odpowiedź	Dekrement użyteczności
Sprawność fizyczna Pokonanie jednego stopnia schodów (ref.: bez trudności)	Niewielkie trudności	0,0409*
	Pewne trudności	0,0593***
	Duża trudność	0,1036***
Funkcjonowanie Zdolny do wykonywania codziennych czynności (ref: zawsze)	Często	0,0482**
	Czasem/Nigdy	0,0883***
Emocje Czuleś się zmartwiony lub smutny (ref: nigdy)	Czasem	0,1081***
	Często	0,0631***
	Zawsze	0,0960***
Witalność Czuleś się wyczerpany (ref: nigdy)	Czasem	0,1041***
	Często	0,0396**
	Zawsze	0,0708***
Trudności z oddychaniem Miałeś trudności z oddychaniem (ref: nigdy)	Czasem	0,1083***
	Często	0,0515**
	Zawsze	0,0700***
Kaszel Kaszel w ciągu dnia (ref: wcale)	Niewiele	0,1268***
	Czasem	0,0250
	Bardzo dużo	0,0426**
Ból brzucha Odczuwałeś ból brzucha (ref.: nigdy)	Czasem	0,1003***
	Często/Zawsze	0,0586***
Obraz ciała Czujesz się źle ze swoim wyglądem (ref: fałsz)	Prawda	0,0586***

*** $P < 0,01$;

** $P < 0,05$;

* $P < 0,1$.

Spis rysunków

Rys. 1 Schemat modelu.	17
Rys. 2 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z CF [Trust 2009].	21
Rys. 3 Zestawienie dopasowanych modeli parametrycznych do krzywej przeżycia całkowitego dla kohort z lat 1985-2008 [Trust 2009].	23
Rys. 4 Krzywa przeżycia całkowitego wykorzystana w analizie podstawowej (model Weibulla).	24
[REDACTED]	72
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
[REDACTED]	82
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98

Rys. 21 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	105
Rys. 22 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	110

Spis tabel

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów ≥ 2 lat.	10
Tab. 2. Ceny preparatów Kaftrio [®] i Kalydeco [®] - bez RSS.	12
.....	13
Tab. 4 Częstość występowania genotypów i udział komparatorów w rynku w Polsce.....	19
Tab. 5 Mediany przewidywanego przeżycia oraz wartości statystyczne kryteriów dopasowania.	22
Tab. 6 Parametry dopasowanego modelu parametrycznego Weibulla.....	23
Tab. 7 Zmienne oraz współczynniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (CPH).....	25
Tab. 8 Średnie charakterystyki wyjściowe kohort wyróżnionych w modelu.	27
Tab. 9 Wartości szybkiego wzrostu ppFEV ₁ związane z rozpoczęciem aktywnego leczenia.	29
Tab. 10 Roczny spadek wartości ppFEV ₁ [Sawicki 2022].	30
Tab. 11 Redukcja spadku ppFEV ₁ względem placebo dzięki zastosowaniu leczenia aktywnego.....	32
Tab. 12 Ryzyko względne częstości występowania epizodów zaostrzeń płucnych (populacja od 12 lat).....	34
Tab. 13 Skorygowana względem placebo poprawa w zakresie wartości wskaźnika z-score wynikająca z zastosowania aktywnego leczenia.....	35
Tab. 14 Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą [Adler 2008; Volkova 2020].	36
Tab. 15 Częstość przerwania leczenia w okresie objętym obserwacją w badaniach klinicznych i ich fazach rozszerzonych.....	38
Tab. 16 Parametry dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (<i>compliance</i>) - początkowa faza leczenia (zgodnie z badaniami klinicznymi).....	41
Tab. 17 Obliczenia dotyczące odsetka przypadków zakończonych przeszczepem, spośród wszystkich przypadków raportowanych w ramach biuletynów Poltransplant 2017-2022.	42
Tab. 18 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja od 12 lat.	43
Tab. 19 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja 6-11 lat.	45
Tab. 20 Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych - populacja 2-5 lat.	45
Tab. 21 Użyteczności stanu zdrowia wykorzystane w modelu [Acaster 2015].	47
Tab. 22 Modele MMRM zmiany wyników CFQ-R-8D w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów leczonych IVA/TEZ/ELX + IVA lub placebo w Study 102.....	49
Tab. 23 Ceny jednostkowe opakowań Kaftrio [®] , Kalydeco [®] , Orkambi [®] oraz Symkevi [®]	51
Tab. 24 Koszty poszczególnych prezentacji wnioskowanej terapii.	52
Tab. 25 Średni koszt jednostkowy opakowań poszczególnych terapii.	52
Tab. 26 Koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi lekami w wariancie z i bez RSS.....	52

Tab. 27 Średni koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w podziale na stan nasilenia objawów choroby [Perkins 2021].	54
Tab. 28 Przyjęty w analizie roczny koszt opieki zdrowotnej nad pacjentem z CF w Polsce.	54
Tab. 29 Podział kosztów opieki zdrowotnej nad pacjentami z mukowiscydozą na kategorie według stanu zdrowia [Lambrelli 2014].	55
.....	55
Tab. 31 Redukcja zużycia zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu mukowiscydozy dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia.	56
.....	57
Tab. 33 Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia mukowiscydozy (B.112.).	57
Tab. 34 Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z epizodem PEx.	58
Tab. 35 Koszt pojedynczej procedury przeszczepu płuc.	59
Tab. 36 Średnie koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.	60
Tab. 37 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	61
Tab. 38. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.	64
Tab. 39. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 2-5 lat.	66
Tab. 40 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie (komparator) - subpopulacja pacjentów 2-5 lat.	69
Tab. 41 Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs dostępne obecnie leczenie - subpopulacja pacjentów 6-11 lat.	75
Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 6-11 lat.	77
Tab. 43. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów 2-11 lat.	83
Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie (komparator) - subpopulacja pacjentów 2-11 lat.	85
Tab. 45 Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów ≥12 lat.	91
Tab. 46 Wyniki analizy scenariuszowej: Kaftrio® + Kalydeco® vs obecnie dostępne leczenie - subpopulacja pacjentów ≥12 lat.	93
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.03.2024.	104
Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	105
Tab. 49. Omówienie badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	106
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 03.04.2024.	107

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE, 03.04.2024.	108
Tab. 52. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	111
Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	111
Tab. 54 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	112
Tab. 55 Dekreenty użyteczności związane z poszczególnymi stanami zdrowia wg skali CFQ-R-8D.	120

Bibliografia

- Acaster 2015** Acaster, S., Pinder, B., Mukuria, C., & Copans, A. (2015, Mar 12). Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*, 13, 33
- Acaster 2022** Acaster, S., Mukuria, C., Rowen, D., Brazier, J. E., Wainwright, C. E., Quon, B. S., Duckers, J., Quittner, A. L., Lou, Y., Sosnay, P. R., & McGarry, L. J. (2022, 2022/12/09/). Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-8 Dimensions: Estimating Utilities From the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. *Value in Health*.
- AE Kalydeco 2014** Analiza Ekonomiczna leku Kalydeco, 2014 - Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Kraków, listopad 2014 r.
- AE Kalydeco 2019** Analiza Ekonomiczna leku Kalydeco, 2019 - Mahta. Kalydeco (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Analiza ekonomiczna. Warszawa 31.01.2019 r.
- AE Orkambi 2019** Analiza Ekonomiczna leku Orkambi, 2019 - Mahta. Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR. Analiza ekonomiczna. Warszawa 06.08.2019 r.
- AEK Kaftrio 2024** Analiza Efektywności Klinicznej leku Kaftrio, 2024
- American Thoracic Society 1998** International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):335-9
- Anyanwu 2001** Anyanwu, A. C., McGuire, A., Rogers, C. A., & Murday, A. J. (2001, Mar). Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*, 56(3), 218-222
- Anyanwu 2002** Anyanwu, A. C., McGuire, A., Rogers, C. A., & Murday, A. J. (2002, Mar). An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123(3), 411-418; discussion 418-420
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Kaftrio 2024** Analiza Problemu Decyzyjnego leku Kaftrio, 2024
- AWA 67/2021** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) i Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy przy zastosowaniu iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem i eleksakaftorem” Analiza weryfikacyjna, nr OT.4231.16.2021, Data ukończenia: 26.05.2021 r.
Dostęp online:
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/067/AWA/67_AW_A_OT.4231.16.2021_Kaftrio_BIP_REOPTR.pdf
- AWA 89/2022** Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84) Analiza weryfikacyjna, nr OT.4231.43.2022, Data ukończenia: 17.11.2022 r. Dostęp online:

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/090/AWA/90_OT.4231.43.2022_Kaftrio_Kalydeco_2022.11.17_BIP_REOPTR.pdf

- Barry 2021** Barry, P. J., Mall, M. A., Alvarez, A., Colombo, C., de Winter-de Groot, K. M., Fajac, I., McBenntett, K. A., McKone, E. F., Ramsey, B. W., Sutharsan, S., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Ahluwalia, N., Jun, L. S., Moskowitz, S. M., Prieto-Centurion, V., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., Zhang, Y., Rowe, S. M., Polineni, D., & Group, V. X. S. (2021, Aug 26). Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*, 385(9), 815-825
- Bourgani 2019** Bourgani, E., Stagaki, E., Gioka, M., Nakou, A., Antonogiannaki, E.-M., Papadopoulou, D., & Diamantea, F. (2019). P267 Two years' experience of lumacaftor/ivacaftor treatment at an adult cystic fibrosis centre in Athens, Greece. *Journal of Cystic Fibrosis*, 18, S132
- Bower 2023** Bower, J. K., Volkova, N., Ahluwalia, N., Sahota, G., Xuan, F., Chin, A., Weinstock, T. G., Ostrenga, J., & Elbert, A. (2023, Mar 22). Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros*
- Burgel 2021** Burgel, P.-R., Durieu, I., Chiron, R., Ramel, S., Danner-Boucher, I., Prevotat, A., Grenet, D., Marguet, C., Reynaud-Gaubert, M., Macey, J., Mely, L., Fanton, A., Quetant, S., Lemonnier, L., Paillasseur, J.-L., Da Silva, J., Martin, C., Andrejak, C., Becourt, A., Mounard, J., Poulet, C., Rames, C., Talleux, M., Chevalier, M.-C., Darvot, E., Jouvenot, M., Marien, C., Paris, A., Pelatan, C., Person, C., Priou, P., Troussier, F., Urban, T., Dalphin, M.-L., Dalphin, J.-C., Ladaurade, A., Pernet, D., Richaud-Thiriez, B., Roux-Claude, P., Blanc, N., Boisserie-Lacroix, V., Bui, S., Collet, C., Debelleix, S., Macey, J., Bergot, E., Brouard, J., Campbell, K., Laurans, M., Ribault, V., Borderon, C., Heraud, M.-C., Labbe, G., Montcouquiol, S., Petit, I., Ruivard, M., Delestrain, C., Douvry, B., Epaud, R., Maitre, B., Remus, N., Beltramo, G., Fanton, A., Houzel, A., Huet, F., Perez, S., Boldron-Ghaddar, A., Scalbert, M., Bouzioukh, R., Mely, L., Simon, C., Camara, B., Hamidfar, R., Llerena, C., Pin, I., Quetant, S., Deschildre, A., Gicquello, A., Le Rouzic, O., Leroy, C., Paris, N., Perez, T., Prevotat, A., Thumerelle, C., Turck, D., Wizla, N., Dupuy-Grasset, M., Languépin, J., Masson-Rouchaud, A., Menetrey, C., Durieu, I., Durupt, S., L'Excellent, S., Nove-Josserand, R., Ohlmann, C., Reix, P., Reynaud, Q., Werck-Gallois, M.-C., Baravalle, M., Coltey, B., Desmazes-Dufeu, N., Dubus, J.-C., Gautier, C., Rey, J.-B., Reynaud-Gaubert, M., Stremmer, N., Caimmi, D., Chiron, R., Devrait, M., Moreau, J., Billon, Y., Blondé, A., Guillaumot, A., Kiefer, S., Peretti, L., Tatopoulos, A., Tiotiu, A., Benhamida, M., Bihouée, T., Danner-Boucher, I., Eschapasse, E., Tissot, A., Giannantonio, M., Leroy, S., Piccini-Bailly, C., Pradelli, J., Messika, J., Boussaud, V., Burgel, P.-R., Carlier, N., Honoré, I., Hubert, D., Kanaan, R., Martin, C., Bailly-Botuha, C., Chedeveigne, F., De Blic, J., Delacourt, C., Drummond, D., Fauroux, B., Karila, C., Le Bourgeois, M., Sermet, I., Delaisi, B., Gerardin, M., Houdouin, V., Leclainche, L., Aubertin, G., Berdah, L., Clement, A., Corvol, H., Nathan, N., Prevost, B., Richard, N., Tamalet, A., Taytard, J., Thouvenin, G., Tourniaire, B., Abely, M., Bessaci-Kabouya, K., Dury, S., Ravoninjatovo, B., Dabadie, A., Dagorne, M., Deneuille, E., Jamin, M., Ribault, M., Vigier, C., Belleguic, C., Brinchault, G., Desrues, B., Barzic, A., Dirou-Prigent, A., Le Bihan, J., Ramel, S., Revert, K., Ropars, T., Couderc, L., Dominique, S., Marguet, C., Morisse-Pradier, H., Pramit, S., Thiberville, L., Allou, N., Enaud, L., Gachelin, E., Huchot, E., Payet, A., Perisson, C., Piyaraly, S., Valois, S., Herzog, A., Kessler, R., Porzio, M., Weiss, L., Beaumont, L., Brugiére, O., Colin, S., Verdier, d., Cuquemelle, E., De Miranda, S., Grenet, D., Monem Hamid, A., Parquin, F., Picard, C., Roux, A., Roy, C., Bremont, F., Didier, A., Dupuis, M., Faviez, G., Labouret, G., Mittaine, M., Murriss-Espin, M., Roditis,

- L., Cosson, L., Diot, P., Flament, T., Giraut, C., Mankikian, J., Arnouat, B., Mousset, G., Storni, V., Vigneron, P., Coirier-Duet, E., & Gabsi, A. (2021, 2021/07/01). Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(1), 64-73
- Chmiel 2022** Chmiel, J., Barry, P. J., Colombo, C., Wachter, E. D., Fajac, I., Mall, M., McBennett, K., McKone, E., Mondejar-Lopez, P., Quon, B., Ramsey, B., Robinson, P., Sutharsan, S., Ahluwalia, N., Lu, M., Moskowitz, S., Prieto-Centurion, V., Tian, S., Waltz, D., Weinstock, T., Xuan, F., Zelazoski, L., Zhang, Y., & Polineni, D. (2022, 2022/12/05). 185 Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating or residual function mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21, S108-S109
- ChPL Kaftrio** Charakterystyka produktu leczniczego Kaftrio; Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf
- Collet 2018** Collet, C., Bui, S., Mittaine, M., Bremont, F., Galode, F., & Fayon, M. (2018). P025 Lumacaftor/ivacaftor in real life for Phe508del homozygous, adolescents with severe and normal lung function. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17, S66
- Daines 2023** Daines CL, Tullis E, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Rowe SM, Selvadurai H, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Ahluwalia N, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tan YV, Tian S, Weinstock T, Xuan F, Zhang Y, Ramsey B, Griese M; VX17-445-105 Study Group. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J*. 2023 Dec 7;62(6):2202029.
- Davies 2008** Davies, J. C. (2008). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: state of the art. *Breathe*, 5(2), 163
- Davies 2013** Davies, J. C., Wainwright, C. E., Canny, G. J., Chilvers, M. A., Howenstine, M. S., Munck, A., Mainz, J. G., Rodriguez, S., Li, H., Yen, K., Ordonez, C. L., Ahrens, R., & Group, V. X. S. (2013, Jun 1). Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(11), 1219-1225
- Davies 2016** Davies, J. C., Cunningham, S., Harris, W. T., Lapey, A., Regelmann, W. E., Sawicki, G. S., Southern, K. W., Robertson, S., Green, Y., Cooke, J., & Rosenfeld, M. (2016, 2016/01/21). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*, 4(2), 107-115
- Davies 2021** Davies, J. C., Sermet-Gaudelus, I., Naehrlich, L., Harris, R. S., Campbell, D., Ahluwalia, N., Short, C., Haseltine, E., Panorchan, P., Saunders, C., Owen, C. A., Wainwright, C. E., & Group, V. X. I. (2021, Jan). A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros*, 20(1), 68-77
- De Boeck 2014** De Boeck, K., Munck, A., Walker, S., Faro, A., Hiatt, P., Gilmartin, G., & Higgins, M. (2014, Dec). Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gat-ing mutation. *J Cyst Fibros*, 13(6), 674-680
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.

- Duckers 2021** Duckers, J., Leshner, B., Thorat, T., Lucas, E., McGarry, L. J., Chandarana, K., & De Iorio, F. (2021, Apr 6). Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med*, 10(7)
- ECFSPR 2021** ECFSPR Annual Report 2021, Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J et al, 2023.
- Ejiofor 2020** Ejiofor LCK, Mathiesen IHM, Jensen-Fangel S, Olesen HV, Skov M, Philipsen LKD, Pedersen CL, Pressler T. Patients with cystic fibrosis and advanced lung disease benefit from lumacaftor/ivacaftor treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3364-3370
- Feng 2018** Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018 May;37(5):773-779.
- Flume 2021** Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, De Boeck K, Sawicki GS, Chang P, Paz-Diaz H, Rubin JL, Yang Y, Hu X, Pasta DJ, Millar SJ, Campbell D, Wang X, Ahluwalia N, Owen CA, Wainwright CE; VX14-661-110 study group. Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):733-746
- Gaines 2021** Gaines, H., Jones, K. R., Lim, J., Medhi, N. F., Chen, S., & Scofield, R. H. (2021, Jan 5). Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *J Diabetes Complications*, 107845
- Girón 2022** Girón RM, Peláez A, Ibáñez A, Martínez-Besteiro E, Gómez-Punter RM, Martínez-Vergara A, Ancochea J, Morell A. Longitudinal Study of Therapeutic Adherence in a Cystic Fibrosis Unit: Identifying Potential Factors Associated with Medication Possession Ratio. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 16;11(11):1637
- Gold 2024** Gold LS, Hansen RN, Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Gifford AH, Kloster M, Goss CH, Kessler L. The cost of simplifying treatments for cystic fibrosis: Implications of the SIMPLIFY trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 Jan;30(1):26-33. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.1.26. PMID: 38153868; PMCID: PMC10775778.
- Goralski 2023** Goralski, J. L., Hoppe, J. E., Mall, M. A., McColley, S. A., McKone, E., Ramsey, B., Rayment, J. H., Robinson, P., Stehling, F., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Ahluwalia, N., Chin, A., Chu, C., Lu, M., Niu, T., Weinstock, T., Ratjen, F., & Rosenfeld, M. (2023, 2023/07/01). Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 208(1), 59-67.
- Goss 2007** Goss, C. H., & Burns, J. L. (2007, Apr). Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 62(4), 360-367
- Griese 2021** Griese, M., Costa, S., Linnemann, R. W., Mall, M. A., McKone, E. F., Polineni, D., Quon, B. S., Ringshausen, F. C., Taylor-Cousar, J. L., Withers, N. J., Moskowitz, S. M., & Daines, C. L. (2021, Feb 1). Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 203(3), 381-385
- Gu 2015** Gu Y, García-Pérez S, Massie J, van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur J Health Econ*. 2015 Sep;16(7):709-17
- Guo 2022** Guo J, Wang J, Zhang J, Fortunak J, Hill A. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep;21(5):866-872. doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.007. Epub 2022 Apr 16. PMID: 35440408.

- GUS 2022** Tablica trwania życia w 2022 r.; GUS; Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- GUS CPI** Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2023-roku,2,146.html>; <https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica>
- Hassan 2016** Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Suthoff ED, Sawicki GS. Reduction in pulmonary exacerbations (PE_x) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15
- Heijerman 2019** Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948
- Hoppe 2021** Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, Zahigian R, Cornell AG, McColley SA. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;9(9):977-988
- Horsley 2009** Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009 Jun;103(6):793-9.
- Hu 2019** Hu, X., Sawicki, G. S., Bonafede, M., Jariwala-Parikh, K., & Yang, Y. (2019, October 29-November 1). An Early View of Characteristics and Treatment Patterns of Patients Initiated on Tezacaftor/Ivacaftor in the United States: An Administrative Claims Data Analysis. *Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Nexus 2019 National Harbord, MD*
- Ishak 2013** Ishak, K. J., Kreif, N., Benedict, A., & Muszbek, N. (2013, Aug). Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*, 31(8), 663-675
- Jackson 2017** Jackson AD, Jackson AL, Fletcher G, Doyle G, Harrington M, Zhou S, Cullinane F, Gallagher C, McKone E. Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012. *Pharmacoeconomics*. 2017 Oct;35(10):1087-1101
- Janssen 2014** Janssen, B., & Szende, A. (2014). Population Norms for the EQ-5D. In A. Szende, B. Janssen, & C. J. (Eds.), *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Springer, Dordrecht
- Kaplan 1958** Kaplan EL, & P, M. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc*, 53(282), 457-481
- Kerem 2014** Kerem, E., Viviani, L., Zolin, A., MacNeill, S., Hatziagorou, E., Ellemunter, H., Drevinek, P., Gulmans, V., Krivec, U., Olesen, H., & Group, E. P. R. S. (2014, Jan). Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*, 43(1), 125-133
- Knox 2019** Knox, C., Volkova, N., Han, Z., Wu, R., Wang, L. T., Elbert, A., & Tian, S. (2019, June 5-8). Real-World Outcomes Among Patients With CF Treated With Lumacaftor/Ivacaftor in 2017: an Interim Analysis of Data From the US CF Foundation Patient Registry. *European Cystic Fibrosis Conference (ECFS)*, Liverpool, UK
- Konstan 2017** Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, Huang X, Lubarsky B, Rubin J, Millar SJ, Pasta DJ, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Morgan

- W, Sawicki GS. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):107-118.
- Lambrelli 2014** Lambrelli D, Rubin J, Cox A, Ramagopalan S, MacLachlan S. Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom. 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making; 2014; Antwerp, Belgium
- Liou 2001** Liou, T. G., Adler, F. R., Fitzsimmons, S. C., Cahill, B. C., Hibbs, J. R., & Marshall, B. C. (2001, Feb 15). Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 153(4), 345-352.
- Liou 2015** Liou, T. G., & Adler, F. R. (2015). Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14, S33
- Liou 2020** Liou, T. G., Kartsonaki, C., Keogh, R. H., & Adler, F. R. (2020, Apr 20). Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep*, 10(1), 6602.
- Loukou 2020** Loukou, I., Moustaki, M., Plyta, M., & Douros, K. (2020). Longitudinal changes in lung function following initiation of lumacaftor/ivacaftor combination. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(4), 534-539.
- Mall 2022** Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1361-1369
- Marshall 2023** Marshall LZ, Espinosa R, Starner CI, Gleason PP. Real-world outcomes and direct care cost before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation in commercially insured members with cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Jun;29(6):599-606. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.6.599. PMID: 37276039; PMCID: PMC10388005.
- McGarry 2023** McGarry LJ, Bhaiwala Z, Lopez A, Chandler C, Pelligra CG, Rubin JL, Liou TG. Calibration and validation of modeled 5-year survival predictions among people with cystic fibrosis treated with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using United States registry data. *PLoS One*. 2023 Apr 12;18(4):e0283479
- McKone 2003** McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003 May 17;361(9370):1671-6
- McKone 2014** McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, Jiang Y, Gilmartin G, Davies JC; VX08-770-105 (PERSIST) Study Group. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014 Nov;2(11):902-910
- McNamara 2019** McNamara, J. J., McColley, S. A., Marigowda, G., Liu, F., Tian, S., Owen, C. A., Stiles, D., Li, C., Waltz, D., Wang, L. T., & Sawicki, G. S. (2019). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(4), 325-335

- Merlo 2022** Merlo, C., Scirica, C., Thorat, T., McGarry, L., Dersarkissian, M., Nguyen, C., Gu, Y. M., Muthukumar, A., Healy, J., Brookhart, M. A., & Rubin, J. (2022). Long-term durability of ivacaftor (IVA) treatment benefit in people with cystic fibrosis (PwCF). *European Respiratory Journal*,
- Middleton 2019** Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1809-1819
- Milla 2017** Milla, C. E., Ratjen, F., Marigowda, G., Liu, F., Waltz, D., Rosenfeld, M., & *, V. X. P. B. I. G. (2017, Apr 1). Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(7), 912-920
- Moss 2015** Moss, R. B., Flume, P. A., Elborn, J. S., Cooke, J., Rowe, S. M., McColley, S. A., Rubenstein, R. C., Higgins, M., & Group, V. X. S. (2015, Jul). Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 3(7), 524-533
- Muilwijk 2020** Muilwijk, D., Zomer, D. D., Gulmans, V. A. M., & van der Ent, C. K. (2020). P055 Real-world trends in long-term clinical outcomes of lumacaftor/ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19, S70-S71
- Nichols 2022 (PROMISE)** Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Daltsen JM, Kloster MH, Rowe SM; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial, *Am J Respir Crit Care Med*, 2022 Mar 1;205(5):529-539,
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- Olivier 2023** Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Straßburg S, Sutharsan S, Stehling F, Steindor M, Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis, *Front Pharmacol*, 2023 May 9;14:1176815,
- Perez 2020** Perez AA, Hays SR, Soong A, Gao Y, Greenland JR, Leard LE, Shah RJ, Golden J, Kukreja J, Venado A, Kleinhenz ME, Singer JP. Improvements in frailty contribute to substantial improvements in quality of life after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jun;55(6):1406-1413
- Perkins 2021** Perkins RC, Shah M, Sawicki GS. An evaluation of healthcare utilization and clinical charges in children and adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May;56(5):928-938
- Petousi 2019** Petousi N, Talbot NP, Pavord I, Robbins PA. Measuring lung function in airways diseases: current and emerging techniques. *Thorax*. 2019 Aug;74(8):797-805.
- Quittner 2012** Quittner, A. L., Sawicki, G. S., McMullen, A., Rasouliyan, L., Pasta, D. J., Yegin, A., & Konstan, M. W. (2012, Sep). Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. *Qual Life Res*, 21(7), 1267-1278
- Ramsey 2011** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102

- Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663-72.
- Ratjen 2017** Ratjen, F., Hug, C., Marigowda, G., Tian, S., Huang, X., Stanojevic, S., Milla, C. E., Robinson, P. D., Waltz, D., Davies, J. C., & group, V. X. i. (2017, Jul). Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 5(7), 557-567
- Rees 2005** Rees, J., Clarke, M. G., Waldron, D., O'Boyle, C., Ewings, P., & MacDonagh, R. P. (2005, Mar 30). The measurement of response shift in patients with advanced prostate cancer and their partners. *Health Qual Life Outcomes*, 3, 21.
- Ringshausen 2022** Ringshausen, F. C., Sauer-Heilborn, A., Büttner, T., Dittrich, A.-M., Schwerk, N., Ius, F., Nährlich, L., Welte, T., & Greer, M. (2022). Lung transplantation for end-stage cystic fibrosis before and after the accessibility of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Germany, 2012-2021. *European Respiratory Journal*, 2201402
- Rosenfeld 2019** Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Chilvers M, Higgins M, Tian S, Cooke J, Davies JC; KLIMB study group. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):838-843
- Rowe 2017** Rowe, S. M., Daines, C., Ringshausen, F. C., Kerem, E., Wilson, J., Tullis, E., Nair, N., Simard, C., Han, L., Ingenito, E. P., McKee, C., Lekstrom-Himes, J., & Davies, J. C. (2017, Nov 23). Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 377(21), 2024-2035.
- Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team 2020** Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. (2020). *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rubin 2022** Rubin, J. L., Lopez, A., Booth, J., Gunther, P., & Jena, A. B. (2022). Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *Journal of Medical Economics*, 25(1), 783-791. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2077550>
- Sawicki 2015** Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, Konstan MW. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 1;192(7):836-42
- Sawicki 2017** Sawicki, G. S., McKone, E. F., Millar, S. J., Pasta, D. J., Konstan, M. W., Lubarsky, B., & Wagener, J. S. (2017, Jun 15). Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(12), 1673-1676.
- Sawicki 2022** Sawicki, G. S., Konstan, M. W., McKone, E. F., Moss, R. B., Lubarsky, B., Suthoff, E., Millar, S. J., Pasta, D. J., Mayer-Hamblett, N., Goss, C. H., Morgan, W. J., Duncan, M. E., & Yang, Y. (2022, 2022/11/01). Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation. *Pulmonary therapy*, 8(4)

- Schechter 2023** Schechter MS, Sabater-Anaya N, Oster G, Weycker D, Wu H, Arteaga-Solis E, Bagal S, McGarry LJ, Van Brunt K, Geiger JM. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Healthcare Resource Utilization and Associated Costs Among People With Cystic Fibrosis in the US: A Retrospective Claims Analysis. *Pulm Ther.* 2023 Dec;9(4):479-498. doi: 10.1007/s41030-023-00241-z. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37874528; PMCID: PMC10721580.
- Smith 2022** Smith S, Borchardt M. Analyzing the use and impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on total cost of care and other health care resource utilization in a commercially insured population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022 Jul;28(7):721-731. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.7.721. PMID: 35737861; PMCID: PMC10372948.
- Solem 2014** Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A535
- Solem 2016** Solem, C. T., Vera-Llonch, M., Liu, S., Botteman, M., & Castiglione, B. (2016, 2016/04/21). Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 14(1), 63
- Solem 2016B** Solem, CT et al.; Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, And Eq-5d Measures In Adolescents And Adults With Cystic Fibrosis And Homozygous For The F508del-Cftr Mutation; *Value in Health*, Volume 19, Issue 3, A116 - A117
- Stahl 2022** Stahl, M., Roehmel, J., Eichinger, M., Doellinger, F., Nährlich, L., Kopp, M., Dittrich, A. M., Sommerburg, O., Ray, P., Maniktala, A., Duncan, M. E., Xu, T., Wu, P., Joshi, A., Mascia, M., Tian, S., Wielpütz, M., & Mall, M. (2022, 06/01). WS17.02 Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F): a phase 2, open-label extension study. *European Cystic Fibrosis Conference*
- Stelmach 2004** Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Koszty leczenia farmakologicznego i ich uwarunkowania w opiece ambulatoryjnej nad chorymi na mukowiscydoze. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(9-10):415-9.
- Sutharsan 2020** Sutharsan, S., Van Braeckel, E., Duckers, J., MacGregor, G., Tullis, E., Wainwright, C., Watson, D., Ahluwalia, N., Bruinsma, B. G., Harris, C., Lam, A., Lou, Y., Moskowitz, S. M., Waltz, D., McKone, E. F., & Mall, M. A. (2020, November 18-21, 2020). 24-week efficacy and safety of IVA/TEZ/ELX in people with CF homozygous for F508del-CFTR: A phase 3b randomized controlled study. *Digital Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT)*
- Sutharsan 2021** Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall MA; VX18-445-109 study group. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267-277
- Sutton 2022** Sutton, S., Hayden, J., Howlett, M., Davies, J., Fleming, A., Elnazir, B., Williamson, M., McKone, E., Cox, D., Linnane, B., Quittner, A., McNally, P., & Lester, K. (2022). ePS6.10 A real-world study evaluating the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment on medication adherence in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21, S60
- Taylor-Cousar 2017** Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21):2013-2023

- Taylor-Cousar 2019** Taylor-Cousar, J. L., Mall, M. A., Ramsey, B. W., McKone, E. F., Tullis, E., Marigowda, G., McKee, C. M., Waltz, D., Moskowitz, S. M., Savage, J., Xuan, F., & Rowe, S. M. (2019, Apr). Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*, 5(2)
- Taylor-Robinson 2012** Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, Diggle P. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax*. 2012 Oct;67(10):860-6
- Tice 2021** Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Feb;27(2):276-280. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276. PMID: 33506736; PMCID: PMC10391049.
- Tierney 2007** Tierney, J. F., Stewart, L. A., Ghersi, D., Burdett, S., & Sydes, M. R. (2007, Jun 7). Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*, 8, 16.
- Tong 2020** Tong, K., Barker, D., France, M., Burr, L., Greville, H., Visser, S., Middleton, P., Wainwright, C., Dorahy, D., & Wark, P. (2020). Lumacaftor/ivacaftor reduces exacerbations in adults homozygous for Phe508del mutation with severe lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(3), 415-420.
- Trust 2009** Trust, U. C. F. (2009). UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2008.
- Ustawa refundacyjna 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) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023 r..
- Volkova 2020** Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68-79
- Wahl 2005** Wahl, A. K., Rustoen, T., Hanestad, B. R., Gjengedal, E., & Moum, T. (2005, Sep-Oct). Living with cystic fibrosis: impact on global quality of life. *Heart Lung*, 34(5), 324-331
- Wainwright 2015** Wainwright, C. E., Elborn, J. S., Ramsey, B. W., Marigowda, G., Huang, X., Cipolli, M., Colombo, C., Davies, J. C., De Boeck, K., Flume, P. A., Konstan, M. W., McColley, S. A., McCoy, K., McKone, E. F., Munck, A., Ratjen, F., Rowe, S. M., Waltz, D., Boyle, M. P., Group, T. S., & Group, T. S. (2015, Jul 16). Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 373(3), 220-231
- Wainwright 2022** Wainwright, C., McColley, S., McNally, P., Powers, M., Ratjen, F., Rayment, J., Retsch-Bogart, G., Roesch, E., Ahluwalia, N., Chin, A., Chu, C., Lu, M., Menon, P., Moskowitz, S., Waltz, D., Weinstock, T., Xuan, F., Zelazoski, L., & Davies, J. (2022, 2022/10/01). 163 Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 years and older with cystic fibrosis and at least one F508del alleles: 96-week interim results from an open-label extension study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21, S96
- Walker 2019** Walker, S., Flume, P., McNamara, J., Solomon, M., Chilvers, M., Chmiel, J., Harris, R. S., Haseltine, E., Stiles, D., Li, C., Ahluwalia, N., Zhou, H., Owen, C. A., Sawicki, G., & Group, V. X. I. (2019, Sep). A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 18(5), 708-713
- Whiting 2014** Whiting, P., Al, M., Burgers, L., Westwood, M., Ryder, S., Hoogendoorn, M., Armstrong, N., Allen, A., Severens, H., & Kleijnen, J. (2014, Mar). Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a

systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 18(18), 1-106

Witt 2021

Witt, E., Broadus, A., McElya, B., Hira, N., & Kirkham, H. (2021). 232: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator adherence across age groups in pharmacy data. *Journal of Cystic Fibrosis*, 20, S112; Dostęp online: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(21\)01657-X](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(21)01657-X)

Woods 2020

Woods JC, Wild JM, Wielpütz MO, Clancy JP, Hatabu H, Kauczor HU, van Beek EJR, Altes TA. Current state of the art MRI for the longitudinal assessment of cystic fibrosis. *J Magn Reson Imaging*. 2020 Nov;52(5):1306-1320

Zemanick 2021

Zemanick, E. T., Taylor-Cousar, J. L., Davies, J., Gibson, R. L., Mall, M. A., McKone, E. F., McNally, P., Ramsey, B. W., Rayment, J. H., Rowe, S. M., Tullis, E., Ahluwalia, N., Chu, C., Ho, T., Moskowitz, S. M., Noel, S., Tian, S., Waltz, D., Weinstock, T. G., Xuan, F., Wainwright, C. E., McColley, S. A., & Group, V. X. S. (2021, Mar 18). A Phase 3 Open-Label Study of IVA/TEZ/ELX in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>