



IGNORANTIA NOCET

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 wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Vertex Pharmaceuticals (Polska) Sp. z o. o.

Warszawa, 31.01.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Wnioski końcowe

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vertex Pharmaceuticals (Polska) Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Kontakt do zleceniodawcy: [Redacted]

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy.....	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	24
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	24
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	25
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	25
2.6. Analiza kosztów	26
2.6.1. Koszt leku.....	27
2.6.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym	30
2.6.3. Koszt opieki standardowej (BSC)	31
2.6.4. Koszt leczenia zaostrzeń.....	33
2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	33
2.6.6. Koszt przeszczepienia płuc	34
2.6.7. Koszty pośrednie.....	34

2.6.8. Podsumowanie kosztów	34
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	36
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	36
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	37
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	37
3. Analiza wrażliwości	50
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	59
5. Aspekty etyczne i społeczne	59
6. Założenia i ograniczenia	62
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	62
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	63
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	64
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	68
8.5. Wyniki badania ankietowego.....	70
9. Spis tabel	71
10. Spis rysunków	74
11. Bibliografia.....	75

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza leczenie wspomagające
CF	ang. <i>cystic fibrosis</i> – zwłóknienie torbielowate, mukowiscydoza
CFRD	ang. <i>Cystic fibrosis-related diabetes</i> – cukrzyca współistniejąca z mukowiscydozą
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECFS	ang. <i>European Cystic Fibrosis Society</i> – Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
IWA	iwakaftor
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ppFEV1	ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> – przewidywana nasilona objętość wydechowa w ciągu jednej sekundy wyrażona w procentach
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
r.ż.	rok życia
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kalydeco® (iwakaftor, IWA) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją genu CFTR.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy na mukowiscydozę z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: ankiety przeprowadzonej w ośrodkach leczenia mukowiscydozy, danych epidemiologicznych oraz danych dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której iwakaftor nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której iwakaftor stosowany w leczeniu mukowiscydozy u chorych mutacjami bramkowania genu CFTR będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leku (technologii wnioskowanej); kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym; kosztu opieki standardowej (BSC); kosztu leczenia zaostrzeń, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztu przeszczepienia płuc.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. [REDACTED]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu iwakaftoru (Kalydeco®) do projektowanego *Programu lekowego Leczenia mukowiscydozy iwakaftorem*.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia 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. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować jedynie leczenie objawowe teraz będą mogli skorzystać z terapii lekiem Kalydeco®, jako pierwszego leku wpływającego na mechanizm choroby.

W konsekwencji finansowanie leku Kalydeco® zapewni chorym na mukowiscydozę z wymienionymi powyżej mutacjami bramkowania genu CFTR dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Obecnie nie stosuje się jednak żadnej innej terapii stanowiącej leczenie przyczynowe, która byłaby skuteczna w leczeniu mukowiscydozy u chorych z określonymi mutacjami bramkowania genu CFTR.

Zakwalifikowanie iwakaftoru do *Programu lekowego* zapewni pacjentom lepszą kontrolę choroby (funkcji spirometrycznych i stanów zaostrzeń objawów płucnych) oraz istotnie wpłynie na poprawę jakości życia tych chorych. Kalydeco® stosowany będzie w grupie chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kalydeco® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 (Rozporządzenie *MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 12, 21].
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: danych epidemiologicznych na podstawie rozprawy doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011* oraz publikacji *Ziętkiewicz 2014* i *Sands 2018*, a także danych refundacyjnych NFZ dla tobramycyny oraz badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w ośrodkach leczenia mukowiscydozy w Polsce.
-

3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2019 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (BSC).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz

co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 12].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2019 do sierpnia 2021 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [12].

W niniejszym opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, w celu rozpatrzenia korzyści osiągniętych przez sektor finansów publicznych wynikających z obniżenia kosztów pośrednich na skutek zastosowania ocenianej technologii medycznej.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz*

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [22]

wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r., zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [10].

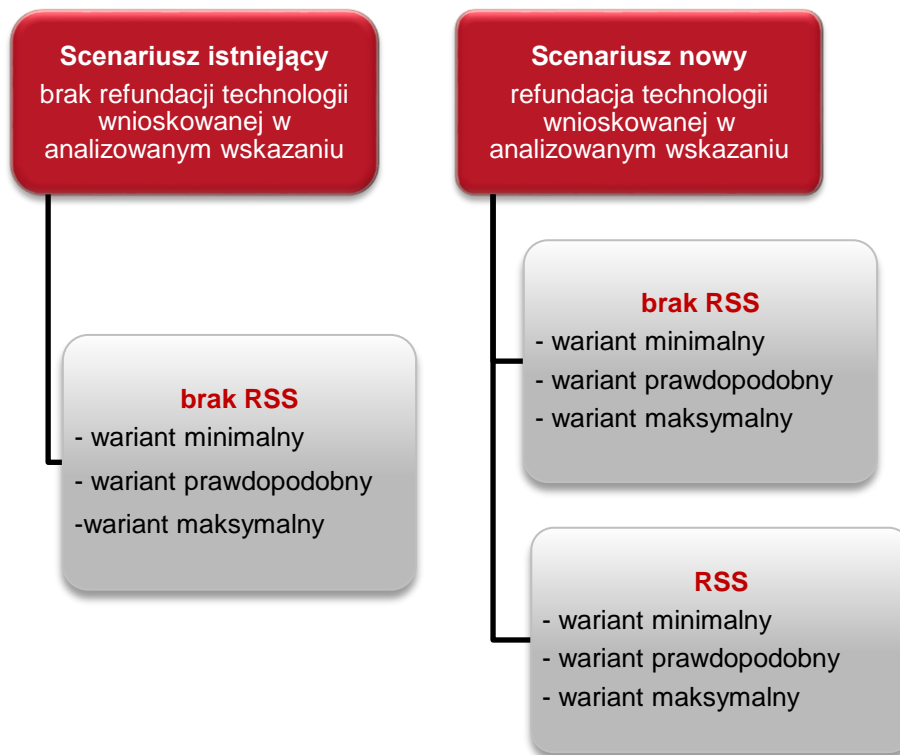
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu mukowiscydozy u chorych z określonymi mutacjami bramkowania genu CFTR w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [12]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Kalydeco®*, lek wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy u następujących chorych [3]:

- ⊕ na mukowiscydozę w wieku 6. r.ż. i starszych oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R oraz chorzy na CF w wieku 18. r.ż. i starsi z mutacją R117H genu CFTR - dla prezentacji leku w postaci tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru;
- ⊕ na mukowiscydozę dzieci w wieku 1. r.ż. i starszych oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III): G551D,

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R - dla prezentacji leku w postaci granulatu zawierającego iwakaftor w dawce 50 mg lub 75 mg.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym zawiera się zatem w populacji, w której produkt leczniczy jest zarejestrowany.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: na podstawie ankiety przeprowadzonej w ośrodkach leczenia mukowiscydozy (załącznik, rozdział 8.5.), danych epidemiologicznych (*Stężowska-Kubiak 2011* [17], *Ziętkiewicz 2014* [24], *Sands 2018* [14]) oraz danych refundacyjnych NFZ dla tobramycyny.

2.5.1.1. Chorzy na mukowiscydozę

Obecnie nie funkcjonuje już w Polsce krajowy rejestr chorych na mukowiscydozę. Polska dołączyła do Europejskiego Rejestru chorych na mukowiscydozę - *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ale nie ma jeszcze danych z tego rejestru, na których można by oprzeć oszacowanie populacji [6, 18]. W literaturze można odnaleźć jednak kilka źródeł, które określają szacunkową liczbę chorych na mukowiscydozę. W rozprawie doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2011* [17] dotyczącej charakterystyki epidemiologiczno-klinicznej polskiej populacji chorych na mukowiscydozę autorka przywołuje dane z polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę z końca września 2010 roku, określając, że zarejestrowanych w tamtym czasie w rejestrze było 1 440 żyjących chorych. Zgodnie z danymi podanymi w *Internie Szczeklika* z 2014 roku [7], chorych na mukowiscydozę jest ok. 1 500. Na potrzeby analizy weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® z 2015 r. analitycy Agencji dokonali oszacowania liczby chorych na podstawie zrealizowanych świadczeń związanych z mukowiscydozą [2]. Po usunięciu powtarzających się numerów PESEL, analitycy określili, że liczba chorych na mukowiscydozę wynosi 2 752 osób. Oszacowanie to cechuje się jednak pewną niepewnością ze względu na możliwość przeszacowania liczby chorych związanego z występowaniem jednorazowych świadczeń, które służyły potwierdzeniu diagnozy mukowiscydozy oraz

dublowaniu chorych przez uwzględnianie numerów PESEL rodziców². Ze względu na niepewność przedstawionych danych zdecydowano się na oszacowanie liczby chorych na mukowiscydozę z wykorzystaniem danych epidemiologicznych oraz danych refundacyjnych.

We wspomnianej rozprawie doktorskiej *Stężowska-Kubiak 2014* [17] określono liczbę chorych przyjmujących tobramycynę w ciągu wcześniejszego roku kalendarzowego (czyli w 2010 roku). Spośród przeanalizowanych 439 chorych tylko 5,2% stosowało ten lek. W warunkach polskiej praktyki klinicznej tobramycyna dostępna jest w leczeniu chorych z mukowiscydozą i towarzyszącymi przewlekłymi zakażeniami *Pseudomonas aeruginosa* w ramach programu lekowego *Leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*. W ramach wspomnianego programu leczeniu poddawani są chorzy powyżej 6. roku życia, którzy oprócz przewlekłego zakażenia wspomnianą bakterią wykazują także odporność na inną substancję służącą leczeniu zakażeń bakteryjnych – kolistynę. Założono, że odsetek chorych stosujących tobramycynę pozostaje na stałym, niskim poziomie (ze względu na zapisy programu ograniczające stosowanie leku) i wykorzystano go do oszacowania liczby wszystkich chorych na mukowiscydozę na podstawie danych refundacyjnych dla tobramycyny (z okresu od 2014 roku do sierpnia 2018 roku włącznie). Stosowanie tobramycyny w ramach programu lekowego odbywa się w 28-dniowych naprzemiennych cyklach aktywnego leczenia (przy dawkowaniu 300 mg dwa razy na dobę) i 28-dniowych cyklach przerw w leczeniu. Po uwzględnieniu rocznego zużycia leku przypadającego na jednego chorego, danych refundacyjnych dla tobramycyny (liczby zrefundowanych opakowań), odsetka 5,20% chorych na CF stosującego tobramycynę oraz liczby dni (365,25) przypadających na rok kalendarzowy określono roczną liczbę chorych przyjmujących tobramycynę i ujęto ją w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Liczba chorych na mukowiscydozę stosujących tobramycynę w latach 2014 - 2018

Rok	Ilość zrefundowanych opakowań	Liczba chorych stosujących tobramycynę	Liczba chorych na mukowiscydozę
2014	374,00	57	1 103
2015	449,68	69	1 326

² Dzieci, które nie posiadały swojego numeru PESEL w trakcie udzielania świadczenia przyporządkowane miały numer PESEL rodziców, a w późniejszym czasie otrzymywały świadczenia już ze swoim numerem.

Rok	Ilość zrefundowanych opakowań	Liczba chorych stosujących tobramycynę	Liczba chorych na mukowiscydozę
2016	511,00	78	1 507
2017	508,25	78	1 499
2018*	414,00	95	1 831

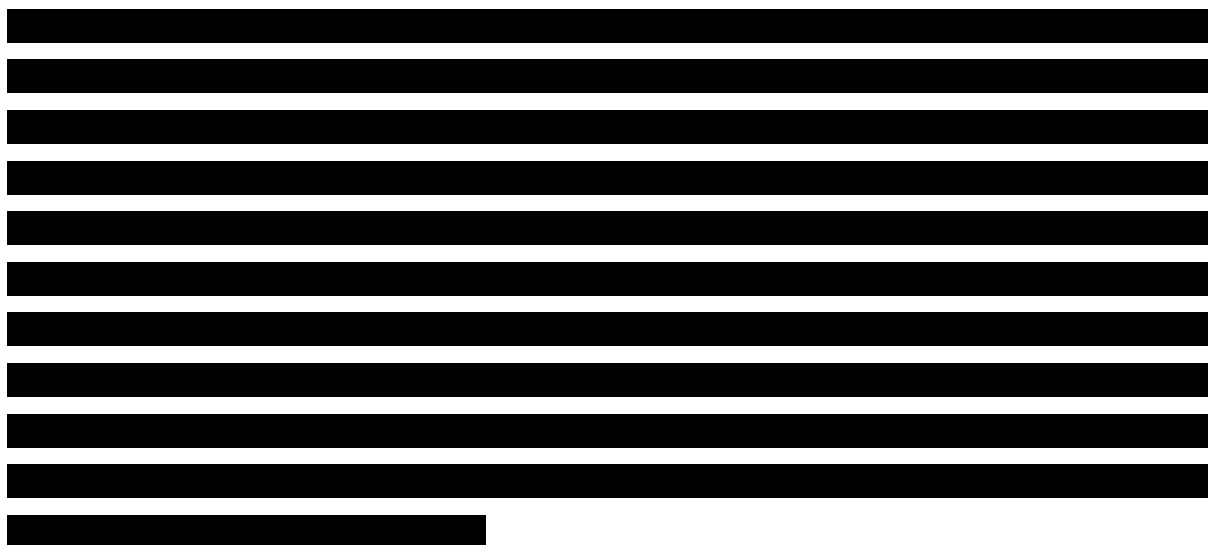
*Dane od stycznia do sierpnia 2018 włącznie



Liczebność chorych na mukowiscydozę począwszy od 2018 r. została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Liczba chorych na mukowiscydozę w latach 2018 - 2021

2.5.1.2. Rozpowszechnienie mutacji bramkowania genu CFTR (klasy III)



W poniższej tabeli przedstawiono zebraną w publikacjach częstość występowania mutacji G551D wśród analizowanych chorych oraz oszacowany maksymalny odsetek chorych z daną mutacją. Dane z przeprowadzonej ankiety zawarto w załączniku (rozdział 8.5.).

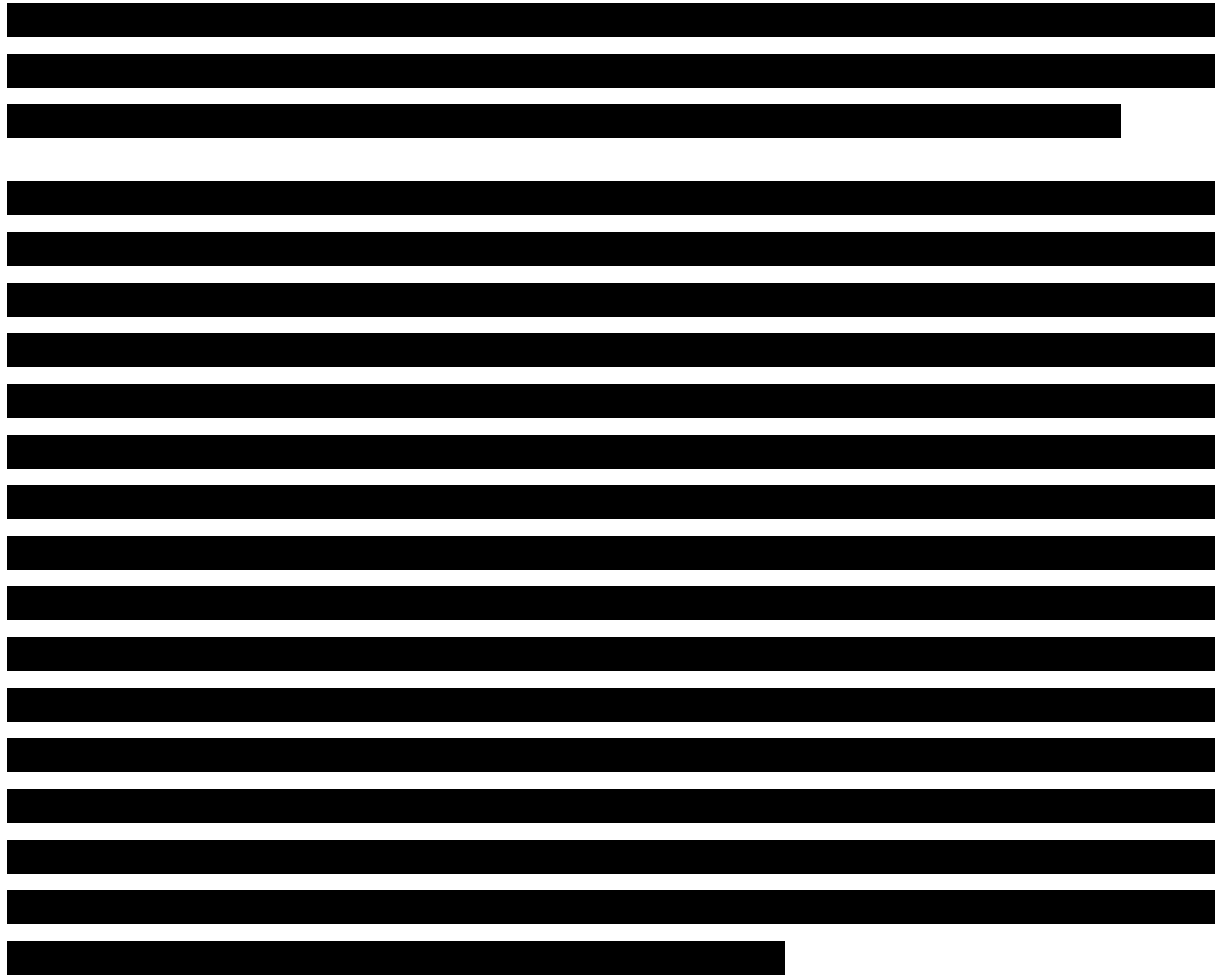
Tabela 3.
Częstość występowania mutacji G551D na podstawie danych literaturowych wraz z oszacowanym odsetkiem pacjentów z daną mutacją wśród wszystkich chorych na mukowiscydozę

Parametr	Wartość parametru ze źródła	Liczba pacjentów z mutacją	Liczba wszystkich przebadanych pacjentów	Źródło	Oszacowany parametr	Wartość oszacowanego parametru
Mutacja G551D						
Częstość występowania mutacji G551D	0,34%	b/d	738	Ziętkiewicz 2014 [24]	Odsetek pacjentów z mutacją G551D wśród wszystkich chorych na mukowiscydozę	0,68%
Liczba wykrytych alleli z mutacją G551D	4	b/d	1379	Stężowska-Kubiak 2011 [17]		0,29%
Odsetek pacjentów z mutacją G551D spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę	0,48%	n/d	n/d	AWA Kalydeco [2]		n/d

[Redacted content]

2.5.1.3. Program lekowy

[Redacted content]



Z kolei istnieją wiarygodne dane dotyczące liczby przeszczepień płuc w Polsce u chorych z mukowiscydozą³. Przeanalizowano statystyki grup JGP dla świadczenia *Przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą* z lat 2015 – 2017 [16]. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę wykonanych zabiegów.

³ Zgodnie z danymi literaturowymi u chorych z mukowiscydozą wykonuje się najczęściej przeszczepienia płuc. Wykonywane są także przeszczepienia innych narządów (poniżej 5 zabiegów w 2017 wśród chorych w Wielkiej Brytanii, według raportu na podstawie rejestru CF), nie istnieją jednak dane związane z przeszczepieniami innymi niż przeszczepienia płuc u chorych z mukowiscydozą w Polsce.

Tabela 4.
Liczba wykonanych zabiegów przeszczepienia obu płuc u chorych z mukowiscydozą

Rok	Liczba hospitalizacji związana z wykonaniem świadczenia <i>Przeszczepienie obu płuc u pacjenta z mukowiscydozą</i>
2015	6
2016	11
2017	7

[Redacted content]

2.5.1.4. Liczebność populacji

Populacja w wieku 2+

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Całkowitą liczbę chorych u których technologia może być zastosowana (populacja 2+) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Liczba chorych na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR w wieku 2+

Populacja w wieku powyżej 12 miesiąca życia do ukończenia 2 roku życia



Populacja w wieku powyżej 12 miesiąca życia

Całkowitą liczbę chorych u których technologia może być zastosowana (populacja 1+) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Liczba chorych na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR w wieku 1+

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Kalydeco®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [3]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1.3, Tabela 5).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie IWA nie jest w Polsce stosowany.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populacja w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Kalydeco® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku



2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Wielkość dostaw leku Kalydeco®, konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji Kalydeco®, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 7.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 1 ust. 1pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted] II rok refundacji: wariant prawdopodobny: [redacted]	art. 1 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 1 ust. 1pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [9]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty

występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego, perspektywie wspólnej oraz perspektywie społecznej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku (technologii wnioskowanej);
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym;
- ⊗ koszt opieki standardowej (BSC) z wykluczeniem leczenia zaostrzeń;
- ⊗ koszty leczenia zaostrzeń;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach perspektywy społecznej uwzględniono także koszty pośrednie, tj. koszty utraty produktywności wynikające z absenteizmu wśród pracujących chorych, opieki nieformalnej nad dziećmi chorymi na mukowiscydozę oraz przedwczesnych zgonów.

Koszty opieki standardowej (BSC) oraz koszt leczenia zaostrzeń rozpatrywane są w ramach obu ramion komparatorów w tej samej wielkości. Różnice w skumulowanej wartości dla tych kategorii kosztowej wynikają ze skuteczności technologii wnioskowanej wpływającej na różnice w długości życia chorego (parametry zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej*) oraz liczbę zaostrzeń.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania leku ze względu na formę prezentacji leku – tabletki lub granulat podawane doustnie. Nie uwzględniono także kosztów przepisania leku ponieważ założono, że choremu na mukowiscydozę, który jest pod ciągłą kontrolą lekarzy, w trakcie rutynowych wizyt monitorujących stan zdrowia lub wizyt monitorujących stan leczenia w Programie lekowym, zostaną przepisane kolejne dawki leku.

Ze względu na brak wiarygodnych i aktualnych źródeł dotyczących zużycia zasobów opieki zdrowotnej u chorych na mukowiscydozę w Polsce, w niniejszej analizie wykorzystano koszty opieki standardowej chorych na mukowiscydozę oraz leczenia zaostrzeń występujących u tych chorych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® [2]. Dodatkowo w celu zróżnicowania kosztu ze względu na wiek chorych oraz poziom ppFEV1 wykorzystano publikację *Jackson 2017* [8], w której analizowano koszty terapii wśród chorych na mukowiscydozę na podstawie rekordów z irlandzkiego rejestru z lat 2008 – 2012.

Zużycie zasobów w projektowanym programie lekowym określono na podstawie ChPL Kalydeco®, a ich wycenę przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia Nr 94/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [23].

Cenę jednostkową IWA otrzymano od Zamawiającego [4].

2.6.1. Koszt leku

2.6.1.1. Dawkowanie leków

IWAKAFTOR

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kalydeco®* określono, że w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacją genu CFTR iwakaftor podawany jest w dawce uzależnionej od wieku oraz masy ciała chorego. Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, powinny przyjmować iwakaftor w postaci tabletek 150 mg co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg) z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ale większej niż 14 kg powinny przyjmować granulat zawierający 75 mg co 12 godzin z posiłkiem zawierającym tłuszcze (całkowita dawka dobową: 150 mg). Dzieci w wieku 12 miesięcy i starsze, które nie przekroczyły 14 kg masy ciała, powinny przyjmować granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze (całkowita dawka dobową: 100 mg). Dzieci w tym wieku, które przekroczyły masę 25 kg powinny przyjmować iwakaftor w postaci tabletek w dawkowaniu jak dla starszych chorych.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Waga	Dobowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu
	(mg)	(mg)
W 1. r.ż. i starsze oraz o masie mniejszej niż 25 kg		
O masie ciała <14 kg	100	2 800,00
O masie ciała 14 - <25 kg	150	4 200,00

Waga	Dobowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu
	(mg)	(mg)
W 6. r.ż. i starsze oraz o masie nie mniejszej niż 25 kg		
O masie ciała ≥ 25 kg	300	8 400,00

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.1.2. Ceny leków

IWAKAFTOR

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [21].



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 9.).

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

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



[REDACTED] Koszty oszacowane w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, a także w perspektywie społecznej są tożsame. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

[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]

2.6.2. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w Programie lekowym

Opis doboru oraz wyceny badań, które będą wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia iwakaftorem zgodnie z projektem Programu lekowego zawarte zostały w *Analizie ekonomicznej* [9]. Poniższa tabela przedstawia ostateczne koszty kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 11.
Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym

Zakres	Koszt (PLN)
Kwalifikacja	
Diagnostyka	121,00
Wizyty lekarskie	33,00
Łączny koszt kwalifikacji	154,00
Monitorowanie	
Diagnostyka – I. rok	308,00
Diagnostyka – II. rok i kolejne	121,00
Wizyty lekarskie – I. rok	33,00
Wizyty lekarskie – II. rok i kolejne	33,00
Łączny koszt monitorowania w I. roku	341,00
Łączny koszt monitorowania w II. roku i latach kolejnych	154,00

2.6.3. Koszt opieki standardowej (BSC)

Zgodnie z definicją opieki standardowej u chorych na mukowiscydozę przedstawioną w *Analizie ekonomicznej* [9] w niniejszej analizie przyjęto, że w ramach opieki standardowej

chorzy korzystają z leczenia farmakologicznego (leków mukolitycznych, rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów, enzymów trzustkowych oraz antybiotyków⁴) oraz niefarmakologicznego (rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii oraz diety).

W *Analizie ekonomicznej* [9] przedstawiono dokładny opis szacowania kosztów zaczerpniętych z Analizy weryfikacyjnej dla wcześniejszego raportu dla leku *Kalydeco*® (skorygowanych o współczynniki inflacji) oraz zróżnicowanych ze względu na wiek oraz poziom ppFEV1 na podstawie publikacji *Jackson 2017* [8].

W poniższej tabeli przedstawiono zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej* koszty wraz z oszacowaniem i przyjętym w niniejszej analizie kosztem BSC.

Tabela 12.
Oszacowanie rocznego kosztu leczenia BSC dla chorych z daną mutacją w określonym wieku i poziomie ppFEV

[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]

⁴ Oprócz antybiotyków podawanych w ramach leczenia zaostrzeń

Tabela 13.
Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym

[REDACTED]					
[REDACTED]					

2.6.4. Koszt leczenia zaostrzeń

Ze względu na brak wiarygodnych danych związanych ze zużyciem zasobów w leczeniu zaostrzeń u chorych z mukowiscydozą przyjęto analogiczne podejście jak w przypadku kosztów opieki standardowej wykorzystując wartości zawarte w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® [2] i uwzględnione również w *Analizie ekonomicznej* [9]. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty leczenia zaostrzeń po uwzględnieniu inflacji.

Tabela 14.
Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, które bazują na minimalnym oraz maksymalnych wartościach kosztów wykorzystanych we wcześniejszym raporcie dla leku Kalydeco® [2]. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie wrażliwości koszty.

Tabela 15.

Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości

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

2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Opis szacowania prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń oraz ich wycena zawarte zostały w Analizie ekonomicznej [9].

2.6.6. Koszt przeszczepienia płuc

W niniejszej analizie uwzględniono koszt przeszczepienia płuc oraz leczenie po zabiegu. Dokładny opis prawdopodobieństwa wykonania zabiegu oraz wyceny kosztów związanych z przeszczepieniem płuc zawarto w Analizie ekonomicznej [9].

2.6.7. Koszty pośrednie

W niniejszej analizie, w perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie choroby. Wybór składowych tych kosztów oraz opis metodyki ich szacowania został zawarty w Analizie ekonomicznej [9].

2.6.8. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w zaprezentowano w tabeli poniższej tabeli.

Parametr	Wartość	Źródło
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Liczebność populacji docelowej	Tabela 7.	Oszacowania własne
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Oszacowanie własne
Koszty	Rozdział 2.6., Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna [9]

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne), w perspektywie wspólnej oraz perspektywie społecznej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

W niniejszej analizie wykorzystano wartości kosztów oszacowane w ramach modelowania przedstawionego w *Analizie ekonomicznej*. Wszystkie rozpatrywane kategorie kosztów zostały zsumowane w całym horyzoncie czasowym analizy a następnie podzielone przez zagregowane wartości lat życia tak, aby uzyskać średni roczny koszt każdej z kategorii kosztowych. W wyniku przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane m.in. ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych w populacji docelowej oszacowaną dla 1. roku refundacji (w wariantcie maksymalnym wzięto pod uwagę wartość dla pełnego roku 2019). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego.

[Redacted content]

Obecnie IWA nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i społecznej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 18.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

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

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 19.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						
Kategoria						

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 20.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS

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

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 22.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS

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

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 23.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						

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

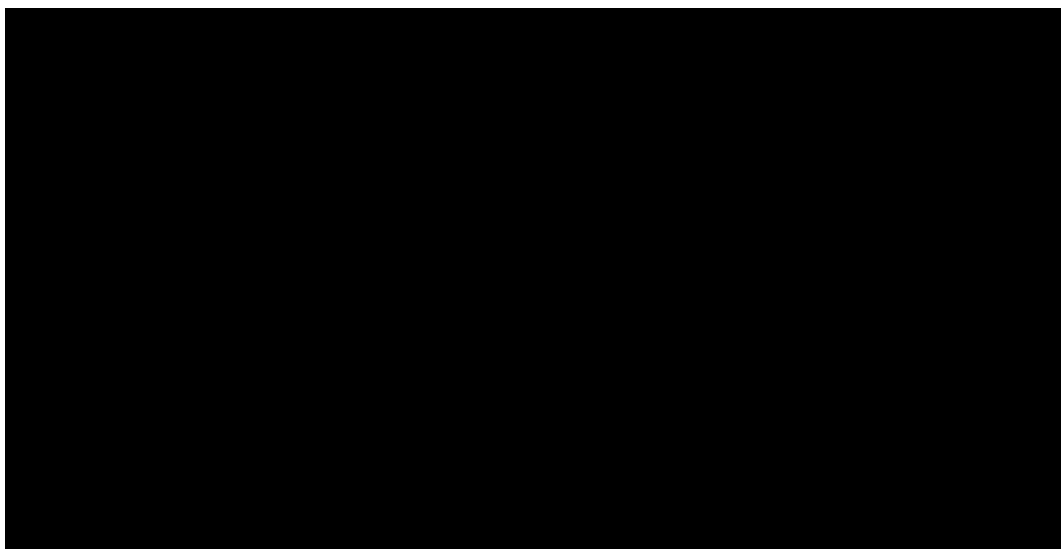
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

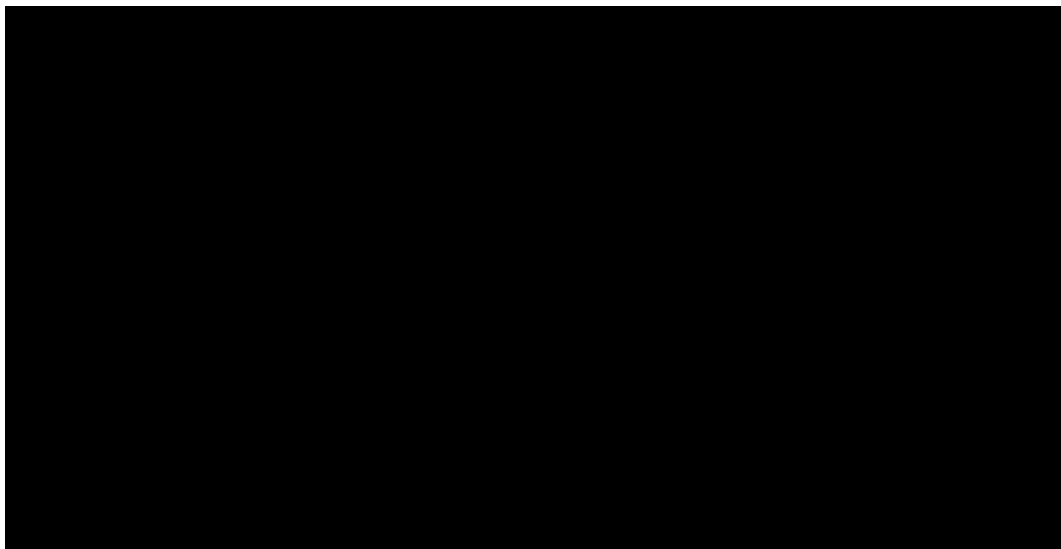
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



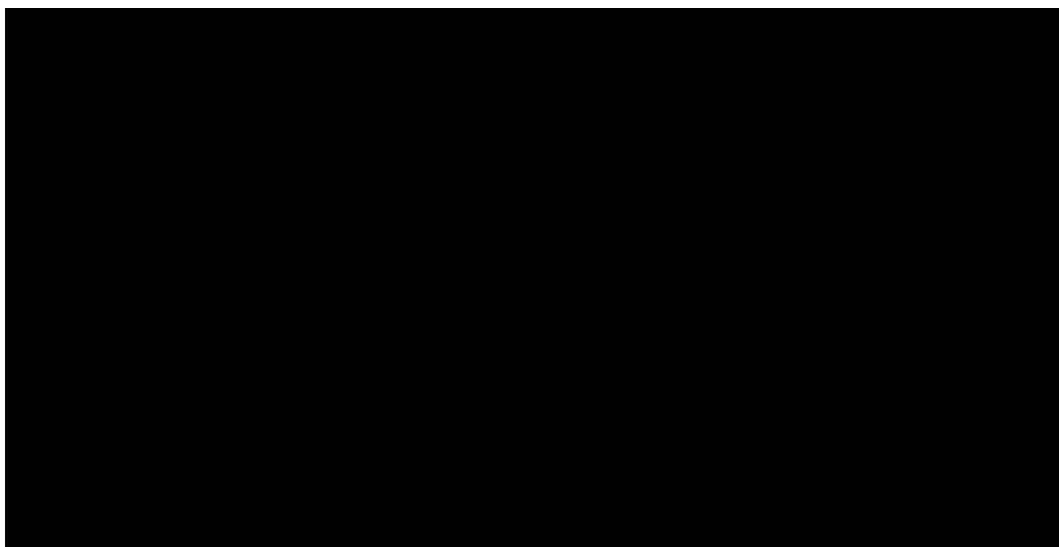
Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



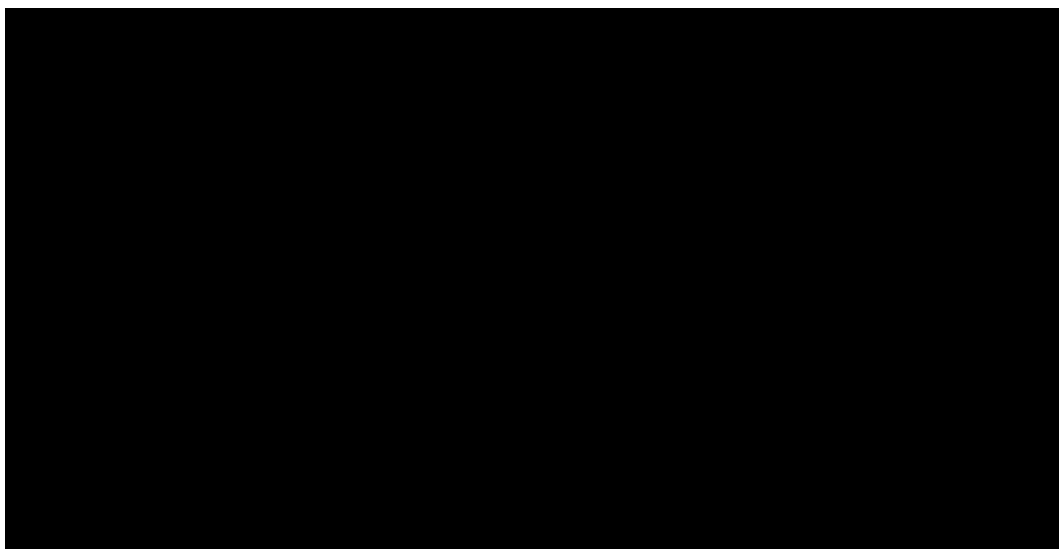
Rysunek 4.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN)



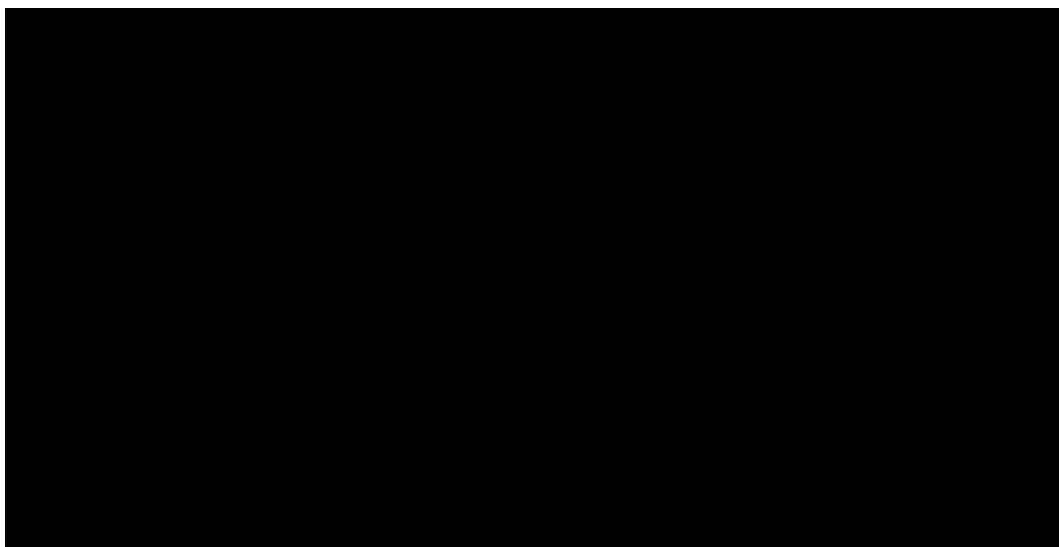
Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN)



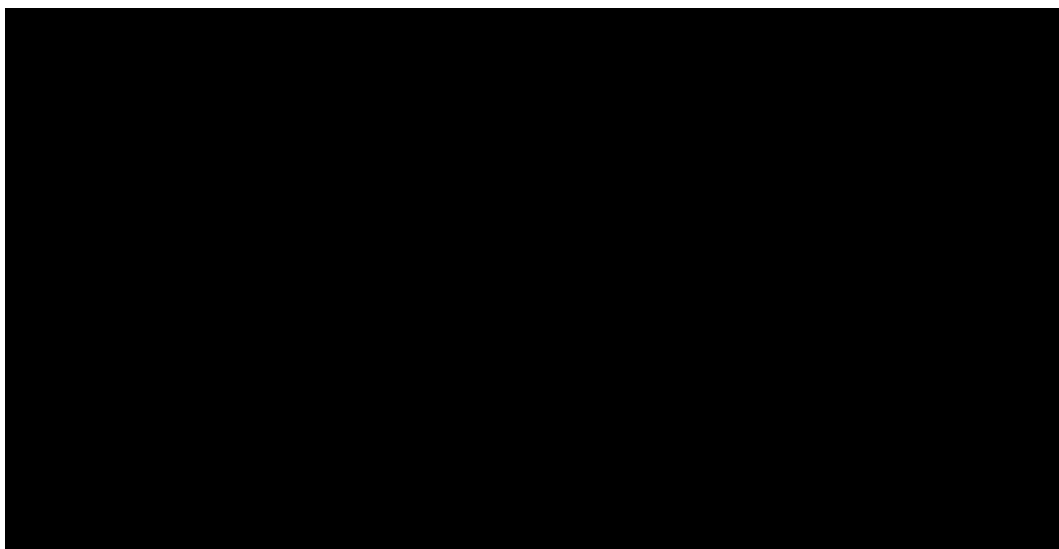
Rysunek 6.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy społecznej, w wersji z RSS (PLN)



Rysunek 7.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy społecznej, w wersji bez RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności przedstawiono w poniższej tabeli. Opis wariantów wraz z uzasadnieniem oraz źródłami oszacowań został zawarty w Analizie ekonomicznej, ze względu na fakt, że większość wariantów ma związek z

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

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu mukowiscydozy u chorych z mutacjami bramkowania genu CFTR, w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Wprowadzenie nowej terapii do leczenia chorych z mukowiscydozą nie przyczyni się do konieczności dodatkowych szkoleń i kształcenia personelu medycznego. Chorzy przyjmujący IWA zostaną poddani dokładnemu monitorowaniu leczenia w celu określenia dynamiki stanu jego zdrowia (badania spirometryczne, konsultacje okulistyczne czy też testy potowe), nie będzie się to jednak wiązało z zatrudnieniem dodatkowego personelu bądź zwiększeniem liczebności odpowiedniej aparatury medycznej. Ponadto w Polsce chorymi na mukowiscydozę zajmują się wysoko wykwalifikowani specjaliści w tej dziedzinie, opracowane są również szczegółowe wytyczne leczenia mukowiscydozy, w których zebrano procedury opieki nad tą grupą chorych [13].

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Kalydeco® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia poprawia wyniki badań spirometrycznych oraz wpływa na redukcję zaostrzeń objawów płucnych [5], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej standardowej opieki wspomagającej. W zakresie profilu bezpieczeństwa, na podstawie badań *KONNECTION*, *KONDUCT* oraz *KIWI* stwierdzono, że stosowanie iwakaftoru ma akceptowalny poziom ryzyka (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż

mukowiscydoza jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że IWA ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego, co umożliwia szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Mutacje bramkowania genu CFTR powodują, że wraz z wiekiem pogarsza się stan zdrowia pacjenta, ponadto zwiększa się liczba zaostrzeń i powikłań związanych z mukowiscydozą, jak np. rozwój cukrzycy lub osteoporozy. Dostępność leczenia przyczynowego pozwoli utrzymać wskaźnik masy ciała do wieku oraz wskaźnik BMI na prawidłowym poziomie, co wpłynie na redukcję długookresowych komplikacji związanych z chorobą oraz wydłuży spodziewaną długość życia chorych.

Należy zaznaczyć, iż mukowiscydoza jest chorobą, której objawy są trudne do przewidzenia oraz ma znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych. Stan kliniczny utrudnia aktywności dnia codziennego oraz często uniemożliwia realizację życiowych planów. Leczenie wymaga częstych wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej oraz ośrodkach rehabilitacyjnych przez co chorzy odczuwają także skutki choroby pod kątem sytuacji materialnej i finansowej ograniczając możliwość znalezienia stabilnej i pełnoetatowej pracy lub zdobycia odpowiedniego wykształcenia. Chorzy z mukowiscydozą w większości przypadków są zobowiązani do stosowania wysokotłuszczowej lub wysokokalorycznej diety, a presja związana z koniecznością przybrania na wadze może także prowadzić do napięć emocjonalnych prowadzących do obniżonej pewności siebie, niepokoju lub depresji. Symptomy te, towarzyszące chorym na CF, pojawiają się kilkakrotnie częściej niż w populacji generalnej i uwidaczniają się przez całe życie chorego. Przyczyną ich pojawienia się jest także poczucie bycia obciążeniem dla rodziny (konieczność wykonywania codziennych zabiegów fizjoterapeutycznych angażuje najczęściej najbliższe osoby), brak samodzielności w codziennych czynnościach oraz świadomość tego, iż choroba jest nieuleczalna. Chorzy często mają także trudności w utrzymywaniu kontaktów towarzyskich przez co wzrasta u nich poczucie izolacji i wykluczenia.

Chorzy z mukowiscydozą często umierają w wieku młodzieńczym, mediana czasu przeżycia nie przekracza 33 lat. Związane jest to w głównej mierze z tym, iż nie ma obecnie dostępnego

w systemie refundacji skutecznego leku na mukowiscydozę, działającego na przyczynę choroby. Pozytywna decyzja związana z refundacją leku Kalydeco® wychodzi naprzeciw znaczącej grupie chorych na mukowiscydozę i daje im szansę na istotną poprawę ich jakości życia.

Poniższa tabela (Tabela 27.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 27.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezakończonym postępowaniem przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należą:

[Redacted content]

⊕ Uwzględnienie wszystkich rozpatrywanych kategorii kosztowych na podstawie modelowania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy. W wyniku

przyjęcia takiego podejścia kalkulacja uwzględnia zmniejszone wartości kosztów ponoszone w czasie spowodowane ryzykiem zgonu lub dyskontynuacji leczenia.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Kalydeco® (iwakافتor) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *lek stosowany w programie lekowym*.

Chorzy z mutacjami bramkowania genu CFTR obecnie nie mają dostępu do żadnej terapii systemowej dedykowanej ich chorobie. Finansowanie IWA w ramach programu lekowego umożliwi zastosowanie pierwszej terapii ukierunkowanej na podłoże choroby i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór skutecznego i bezpiecznego sposobu leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Kalydeco® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [21]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Kalydeco® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

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

[Redacted text block consisting of six horizontal black bars of varying lengths]

8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 28.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.5. Wyniki badania ankietowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych z ośrodków leczących chorych na mukowiscydozę w zakresie występujących mutacji bramkowania genu CFTR oraz ograniczeń związanych z wiekiem wskazano w poniższej tabeli. Ekspertów zapytano także o liczebność chorych z określonymi mutacjami w Polsce, jednak żaden z nich nie oszacował takich danych.

Tabela 35.
Wyniki badania ankietowego

Mutacja	Wiek		
	Ograniczenia		
	12-17 lat	18-64 lat	65 lat i więcej
G551D	■	■	■
G1244E	■	■	■
G1349D	■	■	■
G178R	■	■	■
G551S	■	■	■
S1251N	■	■	■
S1255P	■	■	■
S549N	■	■	■
S549R	■	■	■
inne	■	■	■

[Redacted content]

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych na mukowiscydozę stosujących tobramycynę w latach 2014 - 2018.....	17
Tabela 2. Liczba chorych na mukowiscydozę w latach 2018 - 2021	18
Tabela 3. Częstość występowania mutacji G551D na podstawie danych literaturowych wraz z oszacowanym odsetkiem pacjentów z daną mutacją wśród wszystkich chorych na mukowiscydozę.....	19
Tabela 4. Liczba wykonanych zabiegów przeszczepienia obu płuc u chorych z mukowiscydozą.....	21
Tabela 5. Liczba chorych na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR w wieku 2+.....	23
Tabela 6. Liczba chorych na mukowiscydozę z mutacjami bramkowania genu CFTR w wieku 1+.....	24
Tabela 7. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	25
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	28
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	29
Tabela 10. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	30
Tabela 11. Koszt kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w proponowanym Programie lekowym.....	31
Tabela 12. Oszacowanie rocznego kosztu leczenia BSC dla chorych z daną mutacją w określonym wieku i poziomie ppFEV	32
Tabela 13. Koszty BSC wykorzystane w liczeniu wariantów minimalnym oraz maksymalnym	32
Tabela 14. Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji.....	33
Tabela 15. Koszty leczenia zaostrzeń (za zdarzenie) przedstawione w Analizie weryfikacyjnej dla leku Kalydeco® oraz po uwzględnieniu inflacji wykorzystane w analizie wrażliwości	33
Tabela 16. Koszty różniące porównywane technologie (PLN)	34
Tabela 17. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	38
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	39
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	41
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	42
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS	45
Tabela 24. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	51
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji z RSS	53
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz w wersji bez RSS.....	55
Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne.....	61
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
Tabela 29. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 150 mg (IWA), 56 tabl. w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	68
Tabela 30. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 150 mg (IWA), 56 tabl. w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	68
Tabela 31. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 75 mg (IWA), granulat 56 saszetek w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	68
Tabela 32. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 75 mg (IWA), granulat 56 saszetek w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach).....	68

Tabela 33. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 50 mg (IWA), granulat 56 saşetek w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	69
Tabela 34. Określenie wielkości dostaw prezentacji Kalydeco® 50 mg (IWA), granulat 56 saşetek w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	69
Tabela 35. Wyniki badania ankietowego	70

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	15
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	48
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN).....	48
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN).....	49
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN).....	49
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy społecznej, w wersji z RSS (PLN).....	50

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. Analiza weryfikacyjna dla leku Kalydeco®, Nr: AOTMiT-OT-4351-21/2015 z dnia 12 czerwca 2015 r.
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kalydeco® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 5. ██████████ *Kalydeco® (iwakaftor) w leczeniu w leczeniu 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 kliniczna, MAHTA 2019*
 6. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, <https://www.ecfs.eu/ecfspr>, (data dostępu 06.11.2018)
 7. Gajewski P. (red), *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
 8. Jackson A.D., Jackson A.L. and Fletcher G. i in. *Estimating Direct Cost of Cystic Fibrosis Care Using Irish Registry Healthcare Resource Utilisation Data, 2008-2012*, *Pharmacoeconomics* 2017, 10;35(10):1087-1101
 9. ██████████ *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*
 10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.
 11. Olszowiec-Chlebna M., Koniarek-Maniecka A., Stelmach W. i in., *Predictors of deterioration of lung function in Polish children with cystic fibrosis*, *Arch Med Sci.* 2016, 12(2):402-7
-

12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
13. Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., *Rekomendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2*, *Pediatrics polska* 2017: 1-13
14. Sands D., *Mukowiscydoza choroba wieloukładowa*. Populacja chorych na mukowiscydozę w Polsce, Termedia 2018
15. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
16. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
17. Stężowska-Kubiak S., *Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna polskiej populacji chorych na mukowiscydozę*, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2011
18. Strona fundacji Oddech życia, <https://oddechzycia.pl/ufaq/jak-czesta-jest-mukowiscydoza-ilu-chorych-zyje-w-polsce/> (data dostępu 06.11.2018)
19. Szwed A., John A., Goździk-Spychalska J. i in., *Survival of Patients with Cystic Fibrosis Depending on Mutation Type and Nutritional Status*, *Adv Exp Med Biol* 2018, 1023:65-72
20. UK Cystic Fibrosis Registry's Annual Data Report 2017, <https://www.cysticfibrosis.org.uk/news/registry-report-2017>
21. 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, z poz. zm.)
22. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
23. Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

-
24. Ziętkiewicz E., Rutkiewicz E., Pogorzelski A. i in., *CFTR Mutations Spectrum and the Efficiency of Molecular Diagnostics in Polish Cystic Fibrosis Patients*, PLoS One. 2014 Feb 26;9(2)
-