

# **Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2015

Data ukończenia prac nad dokumentem: 12 października 2015 r.

**Autorzy raportu:**

[REDAKTOR] - HealthQuest  
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOR]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności, formułowanie wniosków
- [REDAKTOR]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [REDAKTOR]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDAKTOR]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 6990-504  
Fax: +48 (22) 6990-998

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>4</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>12</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	12
2.2 Perspektywa analizy .....	12
2.3 Horyzont czasowy.....	12
2.4 Model .....	12
2.5 Dane wejściowe .....	14
2.5.1 Charakterystyka chorych.....	14
2.5.2 Rozkład pacjentów na wejściu do modelu .....	16
2.5.3 Prawdopodobieństwa przejść.....	17
2.5.3.1 Ogólne informacje dotyczące analiz przeżycia .....	17
2.5.3.2 Przeżycie całkowite .....	18
2.5.3.3 Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia .....	25
2.5.3.4 Powtórne zaostrzenie .....	29
2.5.3.5 Utrata funkcji czynnościowej płuc.....	29
2.5.4 Bezpieczeństwo i zaprzestanie leczenia .....	33
2.5.4.1 Działania niepożądane .....	33
2.5.4.2 Zaprzestanie leczenia.....	35
2.5.5 Użyteczności stanów zdrowia.....	37
2.5.5.1 Stany FVC%.....	38
2.5.5.2 Stan po zaostrzeniu.....	39
2.5.5.3 Działania niepożądane .....	40
2.5.6 Koszty .....	42
2.5.6.1 Koszt leków .....	42
2.5.6.2 Koszt programu.....	46

2.5.6.3	Koszt leczenia w zależności od FVC% .....	52
2.5.6.4	Koszt zaostrzenia.....	63
2.5.6.5	Koszt tlenoterapii .....	64
2.5.6.6	Koszt opieki paliatywnej.....	65
2.5.6.7	Koszt działań niepożądanych .....	68
2.6	Analiza wrażliwości .....	69
2.7	Analiza progowa.....	75
2.8	Dyskontowanie .....	76
2.9	Walidacja.....	76
<b>3</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>77</b>
3.1	Porównanie z BSC.....	77
3.1.1	Scenariusz podstawowy.....	77
3.1.2	Analiza wrażliwości .....	78
3.2	Porównanie z pirfenidonem .....	81
3.2.1	Scenariusz podstawowy.....	81
3.2.2	Analiza wrażliwości .....	82
<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>92</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	92
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności.....	95
7.3	Proponowany program lekowy dla nintedanibu.....	103
7.4	Metodologia ekstrapolacji parametrycznej .....	106
7.5	Porównanie pośrednie nintedanib vs pirfenidon .....	107
7.5.1	Dane dla pirfenidonu .....	107
7.5.2	Dane dla nintedanibu .....	109
7.5.3	Wyniki porównania pośredniego .....	110
7.6	Do porównania z badaniami obserwacyjnymi .....	111
7.7	Koszty innych leków stosowanych w badaniu INPULSIS.....	111
7.8	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	119

<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>122</b>
<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>127</b>
<b>PIŚMIENICTWO.....</b>	<b>129</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>akaike information criterion</i> )
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCEND	Akronim badania randomizowanego pirfenidonu NCT01366209
ATR	American Thoracic Society
BSC	Leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CTC	Kryteria toksyczności (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
DL <sub>co</sub>	Pojemność dyfuzyjna płuc
EKG	Elektrokardiogram
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
Hb	Hemoglobina
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
INPULSIS	akronim badań randomizowanych nintedanibu NCT01335464 i NCT01335477
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NDB	Nintedanib
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PAP	Dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. <i>Positive Airway Pressure</i> )
PBO	Placebo
PL	Program lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
TKWR	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
TOMORROW	Akronim badania randomizowanego nintedanibu NCT00514683
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji nintedanibu (Ofev®) w ramach programu lekowego dla chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc.

### Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Nintedanib porównano z leczeniem objawowym – BSC (brak aktywnego leczenia) oraz z pirfenidonem. Porównanie z pirfenidonem zakładało, że nintedanib oraz pirfenidon będą refundowane w ramach programu lekowego.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dane kliniczne dla nintedanibu i BSC pochodziły z badania randomizowanego nintedanibu, natomiast dane dla pirfenidonu pochodziły z porównania pośredniego. Dane dotyczące przeżycia całkowitego, czasu do wystąpienia zmniejszenia FVC% o 10% oraz czasu do wystąpienia zaostrzenia ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Dane kosztowe określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zużycie zasobów pochodziło z badania randomizowanego nintedanibu. Użyteczności stanów zdrowia poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego. Ostatecznie w modelu uwzględniono użyteczności wyznaczone w badaniu randomizowanym nintedanibu. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjenta wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Model poddano walidacji.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc.

### Wyniki

#### *Porównanie z leczeniem objawowym (brak aktywnego leczenia)*

W horyzoncie analizy stosowanie nintedanibu wiąże się z uzyskaniem dodatkowych [REDACTED] w porównaniu z leczeniem objawowym. Terapia nintedanibem wiąże się z większym całkowitym kosztem leczenia (o ok. [REDACTED]) z czego większość stanowią koszty nabycia nintedanibu. Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka powoduje zmniejszenie kosztu nabycia preparatu Ofev® i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia różnicy w całkowitych kosztach do [REDACTED]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 887 950 zł/QALY i [REDACTED] odpowiednio bez i z RSS.



### *Porównanie z pirfenidonem*

Wyniki porównania wskazują na przewagę nintedanibu nad pirfenidonem zarówno pod względem efektów zdrowotnych jak i kosztów leczenia. Liczba zyskanych dodatkowych QALY wyniosła [REDACTED]. Różnica w koszcie całkowitym to ok. [REDACTED] i ok. [REDACTED] odpowiednio bez RSS i z RSS. Biorąc pod uwagę powyższe nintedanib dominuje nad pirfenidonem.

### **Wnioski**

Nintedanib pozwala na uzyskanie dodatkowych QALY w porównaniu z leczeniem objawowym (brak aktywnego leczenia), a także w porównaniu z pirfenidonem.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania nintedanibu z leczeniem objawowym przekroczyła wartość progu efektywności kosztów określonego ustawą refundacyjną, tj. 119 577 zł/QALY.

Terapia nintedanibem dominuje nad terapią pirfenidonem, co oznacza że terapia nintedanibem generuje większe korzyści zdrowotne przy mniejszych kosztach leczenia.

### **Słowa kluczowe**

nintedanib, Ofev<sup>®</sup>, idiopatyczne włóknienie płuc, IPF, analiza ekonomiczna

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji nintedanibu w ramach programu lekowego dla chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
<b>Interwencja</b>	Nintedanib (stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pirfenidon*</li><li>• Placebo (BSC)†</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszt leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

\* na potrzeby analizy ekonomicznej wykonano porównanie z pirfenidonem z założeniem, że pirfenidon jak i nintedanib są refundowane w ramach programu lekowego; † jako komparator w analizie przyjęto brak aktywnego leczenia, tj. leczenie objawowe – BSC (obecnie w Polsce pirfenidon nie jest refundowany)

## 2 METODY

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami<sup>1</sup> analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Z uwagi, że wszystkie koszty uwzględnione w modelu ponoszone są przez płatnika wyniki z perspektywy wspólnej są takie same jak wyniki z perspektywy NFZ.

### 2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Horyzont ten umożliwia uwzględnienie wszystkich korzyści i kosztów wynikających z zastosowania technologii do wystąpienia zgonu.

### 2.4 Model

Analizę wykonano za pomocą modelu przekazanego przez zleceniodawcę. Jest to kohortowy model Markowa z dyskretnymi zdarzeniami. Horyzont czasowy jest podzielony na 3-miesięczne cykle.

Stany zdrowia zostały wyróżnione z uwagi na poziom FVC%. Parametr ten jest uznanym i szeroko stosowanym wskaźnikiem w badaniach klinicznych w populacji z IPF.<sup>2</sup> Autorzy modelu wybrali ten parametr jako główny wskaźnik progresji choroby. W modelach Markowa w szczególności preferowany jest FVC w postaci procentowej (FVC%), w porównaniu z FVC w ml z uwagi, że FVC% odzwierciedla absolutny stan pacjenta uwzględniający masę ciała, wiek, płeć, wzrost. Pozwala to na usunięcie heterogeniczności wśród pacjentów znajdujących się w wyróżnionym stanie zdrowia. Ponadto FVC% determinował stany zdrowia również w modelu zbudowanym dla NICE do oceny rehabilitacji pacjentów z IPF.<sup>4</sup>

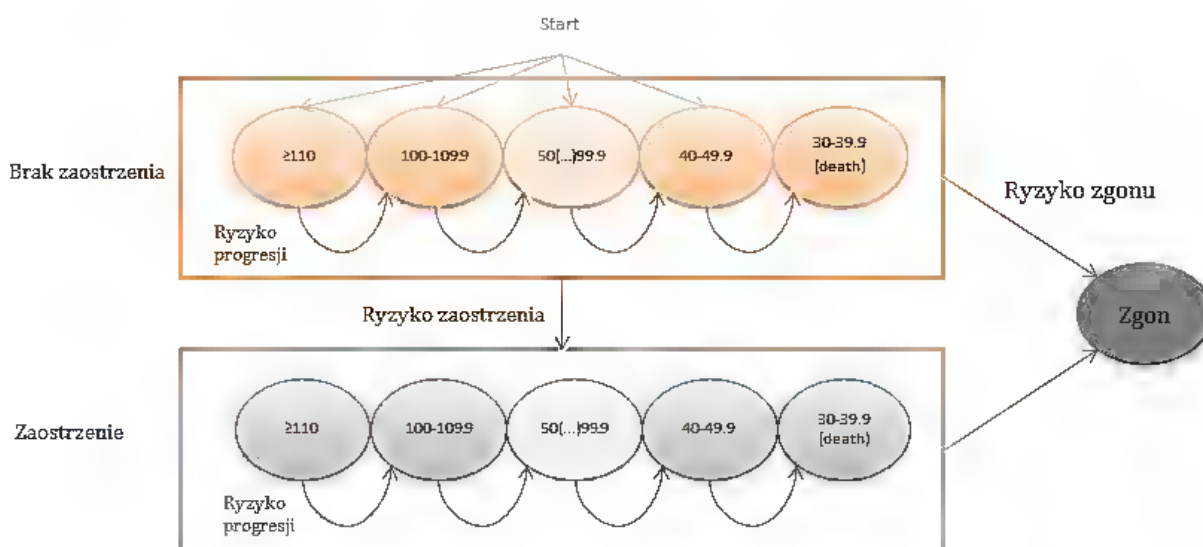
Zgodnie z badaniami minimalna klinicznie istotna różnica dla FVC% waha się w zakresie 2-6%<sup>2</sup> lub wynosi 10%<sup>2,3</sup>. Różnica wynosząca 5-10% jest również sugerowana jako czynnik predykcyjny wyników długookresowych, w tym przeżycia. Autorzy pierwotnego modelu wnioskodawcy biorąc pod uwagę powyższe i po konsultacjach z klinicystami

uznali, że wyróżnienie w modelu zakresów FVC% różniących się o 10 punktów procentowych jest właściwe dla przeprowadzanej analizy.

Oprócz zmiany FVC%, w modelu uwzględniono również ostre zaostrzenia. Uwzględnienie tych zdarzeń wynikało z ich dramatycznego przebiegu. Ostre zaostrzenia często kończą się zgonem i uważane są za główną przyczynę śmierci chorych na IPF.

Podsumowując struktura modelu została zaprojektowana by określać stan pacjenta biorąc pod uwagę funkcję czynnościową płuc oraz występujące zaostrzenia (Ryc. 1).

Ryc. 1 Struktura modelu.



W modelu kohortę analizowano poprzez zależne od czasu i stałe prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia, które opisywały zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc oraz występowanie pierwszego ostrego zaostrzenia w horyzoncie dożywotnym.

Na wejściu do modelu pacjenci mogli być w różnych stanach FVC% ( $FVC\% \geq 50\%$ ) bez zaostrzenia. W kolejnym cyklu pacjenci mogli:

- umrzeć;
- doświadczyć progresji do stanu o mniejszym FVC%;
- doświadczyć zaostrzenia;
- doświadczyć zaostrzenia i jednocześnie progresji do stanu o mniejszym FVC%;
- pozostać w tym samym stanie zdrowia.

Przejścia pomiędzy stanami zdrowia odbywały się co 3 miesiące (1 cykl modelu). Okres ten był tożsamy z występującą w badaniu cykliczną oceną stanu zdrowia pacjenta.<sup>8</sup>

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Założono brak możliwości powrotu pacjenta do stanu o wyższym FVC% (brak możliwości poprawy funkcji czynnościowej płuc). Dodatkowo po wystąpieniu zaostrzenia pacjent nie mógł wrócić do stanów FVC% bez wcześniejszego zaostrzenia.

Podobne założenia przyjęto również w modelu dla pirfenidonu i modelu opracowanym przez NICE.<sup>4,6</sup>

Zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc określono jako zmniejszenie o 10% FVC% w ciągu 3 miesięcy.<sup>3,5</sup>

Zgon mógł nastąpić:

- w każdym stanie modelu i w każdym cyklu - zgodnie z analizą przeżycia w badaniu INPULSIS;
- w momencie gdy FVC% pacjenta osiągnie poziom 30%. Założono, że poziom ten odpowiada niestabilności funkcji czynnościowej płuc.<sup>6</sup>

Autorzy modelu analizowali powiązania między stanami zdrowia oraz niezależność zdarzeń i przejść na podstawie danych z badania klinicznego. W szczególności sprawdzano zależność śmiertelności i zaostrzenia oraz śmiertelności i funkcji czynnościowej płuc (FVC%). Finalna struktura przejść w modelu z przeżyciem całkowitym i zaostrzeniami zależnymi od stosowanego leczenia oraz funkcją czynnościową płuc zależną od wielu czynników została uznana za najlepsze rozwiązanie uwzględniające dostępność danych z badania oraz elastyczność modelu w kontekście analizy wrażliwości.

Podsumowanie źródeł danych wejściowych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tab. 2 Opis danych wejściowych oraz źródeł dla prawdopodobieństw przejść występujących w modelu**

Zdarzenie	Opis danych wejściowych	Źródło
Zgon	Analiza przeżycia dla czasu do zgonu. Progresja do FVC% 30% kończąca się zgonem	Dane z badania TOMORROW <sup>7</sup> i INPULSIS <sup>8</sup>
Zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc (progresja choroby)	Analiza przeżycia dla progresji FVC% (zmniejszenie FVC% o 10%)	Dane z badania INPULSIS
Zaostrzenie	Analiza przeżycia dla czasu do wystąpienia zaostrzenia	Dane z badania INPULSIS

## 2.5 Dane wejściowe

### 2.5.1 Charakterystyka chorych

Dane kliniczne uwzględnione w modelu pochodziły w większości z badania INPULSIS.<sup>8</sup>

W badaniu INPULSIS porównano nintedanib z placebo. Charakterystykę populacji tego badania zamieszczono w Tab. 3.

**Tab. 3 Charakterystyka populacji badania INPULSIS.<sup>8</sup>**

Parametr	Placebo	Nintedanib 150 mg 2x dziennie
Liczba pacjentów	423	638
Płeć męska, n (%)	334 (79,0)	507 (79,5)
Wiek, średnia (SD)	67,0 (7,9)	66,6 (8,1)
Nigdy nie palił/paliła, n (%)	122 (28,8)	174 (27,3)
Osoby palące tytoń w przeszłości, n (%)	283 (66,9)	435 (68,2)
Osoby aktualnie palące tytoń, n (%)	18 (4,3)	29 (4,5)
Czas od diagnozy IPF [w latach], średnia (SD)	1,57 (1,31)	1,65 (1,36)
FVC [mL], średnia (SD)	2727,7 (810,2)	2713,5 (757,0)
FVC%, średnia (SD)	79,27 (18,22)	79,74 (17,57)
FEV1/FVC, średnia (SD)	81,66 (5,97)	81,66 (5,83)
DL <sub>co</sub> , średnia, mmol/min/kPa (SD)	3,85 (1,23)	3,87 (1,22)

Dane dla pirfenidonu pochodziły z badania CAPACITY.<sup>5</sup> Charakterystykę populacji w tym badaniu zamieszczono w Tab. 4.

W analizie ekonomicznej nie wykorzystano danych z badania ASCEND<sup>9</sup> (pirfenidon) z uwagi na różnice pomiędzy populacjami badania CAPACITY i ASCEND. Do badania ASCEND włączeni zostali pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela (FEV1/FVC < 0,8) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życiowej płuc oraz DL<sub>co</sub>. Szczegółowe porównanie charakterystyki badań INPULSIS, TOMORROW, CAPACITY i ASCEND zamieszczono w dyskusji do analizy klinicznej.<sup>10</sup>

**Tab. 4 Charakterystyka populacji badania CAPACITY.<sup>5</sup>**

Parametr	Badanie 004		Badanie 006	
	Placebo	Pirfenidon 2403 mg/dzień	Placebo	Pirfenidon 2403 mg/dzień
Liczba pacjentów	174	174	173	171
Płeć męska, n (%)	128 (74%)	118 (68%)	124 (72%)	123 (72%)
Wiek, średnia (SD)	66,3 (7,5)	65,7 (8,2)	67,0 (7,8)	66,8 (7,9)
Nigdy nie palił/paliła, n (%)	51 (29%)	56 (32%)	64 (37%)	59 (35%)
Palił/paliła w przeszłości, n (%)	114 (66%)	110 (63%)	101 (58%)	112 (65%)
Osoby aktualnie palące tytoń, n (%)	9 (5%)	8 (5%)	8 (5%)	0 (0%)
≤ 1 roku od diagnozy, n (%)	81 (47%)	83 (48%)	107 (62%)	100 (58%)
FVC%, średnia (SD)	76,2 (15,5)	74,5 (14,5)	73,1 (14,2)	74,9 (13,2)
DLco%, średnia (SD)	46,1 (10,2)	46,4 (9,5)	47,4 (9,2)	47,8 (9,8)

### 2.5.2 Rozkład pacjentów na wejściu do modelu

Rozkład pacjentów pomiędzy wyodrębnione grupy FVC% na wejściu do modelu określono na podstawie danych z badania INPULSIS. Dodatkowo wykonano korektę tak by uwzględnić kryterium kwalifikacji do programu lekowego, tj. nie uwzględniono pacjentów z FVC<50%. Dane te można zmienić w arkuszu 'Control' modelu poprzez modyfikację wartości w zakresie K8:K15.

**Tab. 5 Rozkład pacjentów wg funkcji czynnościowej płuc na wejściu do modelu na podstawie badania INPULSIS.<sup>8</sup>**

Stan zdrowia	Rozkład pacjentów (w badaniu INPULSIS) [%]*	Rozkład pacjentów na wejściu do modelu [%]†
FVC% ≥110	■	■
FVC% 100-109,9	■	■
FVC% 90-99,9	■	■
FVC% 80-89,9	■	■
FVC% 70-79,9	■	■
FVC% 60-69,9	■	■
FVC% 50-59,9	■	■
FVC% 40-49,9	■	■

\* niepublikowane dane zleceniodawcy zamieszczone w modelu (analiza post-hoc danych z badania INPULSIS); † skorygowano rozkład z badania INPULSIS tak by był zgodny z kryterium włączenia pacjentów do programu lekowego, tj. FVC ≥ 50% (patrz aneks 7.3).

### 2.5.3 Prawdopodobieństwa przejść

W modelu uwzględniono 3 typy przejść:

- wynikający ze śmiertelności;
- wynikający z ostrego zaostrzenia;
- wynikający z progresji funkcji czynnościowej płuc.

Przeżycie całkowite oraz czas do zaostrzenia są ekstrapolowane poza horyzont badania poprzez analizę przeżycia. Progresja jest analizowana jako log-logistyczny model biorący pod uwagę czynniki wpływające na zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc.

Ekstrapolacja przeżycia całkowitego dla nintedanibu i BSC była wykonana na podstawie danych z badania TOMORROW<sup>7</sup> i INPULSIS.<sup>8</sup> Pozostałe analizy (czas do zaostrzenia, progresja funkcji czynnościowej płuc) wykonano na podstawie danych z badania INPULSIS.

Do określenia parametrów dla pirfenidonu wykorzystano dane z badania CAPACITY.<sup>5</sup>

#### 2.5.3.1 Ogólne informacje dotyczące analiz przeżycia

Do określenia prawdopodobieństwa przejść wykorzystano dane pojedynczych pacjentów, do których dopasowano model parametryczny. Stosowanie modeli parametrycznych jest uznanym i powszechnym podejściem, gdy analiza wymaga ekstrapolowania danych poza horyzont obserwacyjny badania klinicznego. W analizie podstawowej założono, że dopasowany model parametryczny jest wykorzystany w oszacowaniach w pełnym horyzoncie analizy (również w okresie, gdy dostępne są dane



z badania klinicznego). Pozwala to na uwzględnienie niepewności dla wyników z badania ułatwiając przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

W analizie przeżycia dla śmiertelności, zaostrzenia i progresji funkcji czynnościowej płuc testowano zastosowanie 5 różnych modeli parametrycznych:

- wykładniczego;
- Gompertza;
- log-normalnego;
- log-logistycznego;
- Weibulla.

Wszystkie modele parametryczne zostały dopasowane poprzez polecenie „streg” w programie STATA.

Dopasowanie określono na podstawie informacyjnego kryterium Akaikego (AIC). Im mniejsza wartość AIC tym lepsze dopasowanie modelu do danych. Rozważany był model o najmniejszym AIC oraz modele, które różniły się o 2-3 punkty AIC od najlepiej dopasowanego wg AIC modelu. Podsumowanie metody wyboru modelu parametrycznego znajduje się w aneksie 7.4.

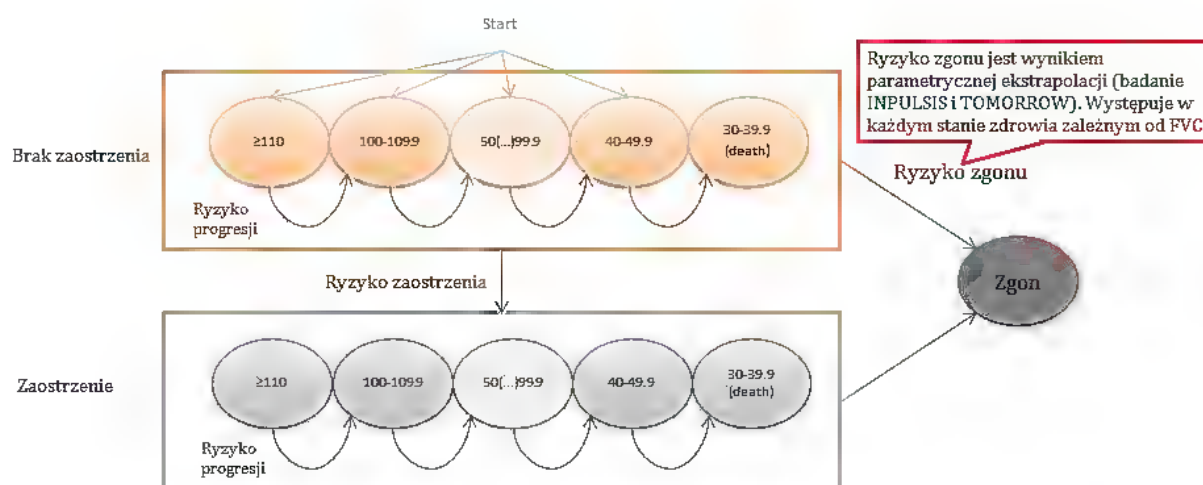
Wynik modelowania porównywano z opublikowanymi dowodami (ocena wizualna/trafność fasadowa). Podsumowując w procesie wyboru odpowiedniego modelu parametrycznego brano pod uwagę:

- wartość AIC;
- trafność fasadową/ocenę wizualną;
- precedensy w literaturze (o ile były dostępne);
- stopień skomplikowania modelu.

### 2.5.3.2 Przeżycie całkowite

W tym rozdziale opisano parametry i dane służące ocenie przeżycia całkowitego (Ryc. 2).

Ryc. 2 Struktura modelu z uwzględnieniem opisu dla przeżycia całkowitego.



### 2.5.3.2.1 Ekstrapolacja modelu parametrycznego

Ekstrapolacja modelu parametrycznego została wykonana na podstawie danych z badań TOMORROW<sup>7</sup> i INPULSIS.<sup>8</sup> Wykorzystano dane z dwóch badań w celu zwiększenia wielkości badanej próby a tym samym zwiększenia wiarygodności oszacowania. Wartości AIC dla testowanych modeli parametrycznych zamieszczono w Tab. 6.

**Tab. 6** Wartości AIC dla testowanych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego.

Model	Wykładniczy	Gompertza	Logarytmicznie-logistyczny	Logarytmicznie-normalny	Weibulla
AIC	830,60	792,22	799,19	807,19	798,29

Najmniejsze wartości AIC stwierdzono dla modelu Gompertza. Model Weibulla i log-logistyczny miały nieznacznie większe wartości AIC.

Przeżycie całkowite dla ramienia nintedanibu i placebo ekstrapolowano w horyzoncie 10-letnim. Wynik ekstrapolacji zamieszczono na Ryc. 3.

**Ryc. 3** Przeżycie całkowite: 10-letnia ekstrapolacja na podstawie danych z badań TOMORROW<sup>7</sup> i INPULSIS.<sup>8</sup>



Współczynniki dla wyznaczonych krzywych zamieszczono w Tab. 7.

**Tab. 7 Współczynniki dla modeli parametrycznych: przeżycie całkowite.**

Model	Zmienna	Współczynnik	SE	Z	P>z	95% CI	
Gompertza	BIBF	████	████	████	████	████	████
	constant	████	████	████	████	████	████
	gamma	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	BIBF	████	████	████	████	████	████
	constant	████	████	████	████	████	████
	ln_gamma	████	████	████	████	████	████
Weibulla	BIBF	████	████	████	████	████	████
	constant	████	████	████	████	████	████
	ln_p	████	████	████	████	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania ninte danibu

Macierze wariancyjno-kowariancyjne dla modeli parametrycznych wymienionych w Tab. 7 zamieszczono w Tab. 8.

**Tab. 8 Macierze wariancyjno-kowariancyjne: przeżycie całkowite.**

Model	Zmienna	BIBF	Constant	gamma
Gompertza	BIBF	████		
	constant	████	████	
	gamma	████	████	████
Log-logistyczny		BIBF	Constant	ln_gamma
	BIBF	████		
	constant	████	████	
	ln_gamma	████	████	████
Weibulla		BIBF	Constant	ln_p
	BIBF	████		
	constant	████	████	
	ln_p	████	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania ninte danibu

### 2.5.3.2.2 Równania dla analizy przeżycia

Model wykorzystuje współczynniki wymienione w Tab. 7 oraz funkcje wymienione poniżej:

- dla modelu Gompertza:

Placebo: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(\text{constant}) * 1/\text{gamma} * (\exp(\text{gamma} * \text{time\_in\_days}) - 1))$
--

Nintedanib: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(\text{constant} + \text{BIBF}) * 1/\text{gamma} * (\exp(\text{gamma} * \text{time\_in\_days}) - 1))$
---

- dla modelu log-logistycznego:

Placebo: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = 1 / \{1 + (\exp(-\text{constant}) * \text{time\_in\_days})^{1/\text{gamma}}\}$
---

Nintedanib: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = 1 / \{1 + (\exp(-(\text{constant} + \text{BIBF})) * \text{time\_in\_days})^{1/\text{gamma}}\}$
--

- dla modelu Weibulla:

Placebo: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(-p * \text{constant}) * (\text{time\_in\_days})^p)$
---

Nintedanib: $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(-p * (\text{constant} + \text{BIBF})) * (\text{time\_in\_days})^p)$
--

### 2.5.3.2.3 Dopasowanie modelu parametrycznego

Ryc. 4 i Ryc. 5 pozwalają na wizualną ocenę stopnia dopasowania modeli parametrycznych do danych empirycznych (krzywa Kaplana-Meiera). Przebieg krzywych jest zbliżony przez co krzywe nakładają się na siebie.

**Ryc. 4 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania (krzywa Kaplana-Meiera) dla ramienia placebo: przeżycie całkowite.**



**Ryc. 5 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania (krzywa Kaplana-Meiera) dla ramienia nintedanibu: przeżycie całkowite.**



#### 2.5.3.2.4 Walidacja zewnętrzna

Mediana przeżycia dla ekstrapolowanych krzywych wynosi [redacted] dla ramienia placebo i [redacted] dla ramienia nintedanibu. Mediana przeżycia całkowitego jest najmniejsza w modelu Gompertza, natomiast największa w modelu log-logistycznym (Tab. 9).

**Tab. 9 Mediana przeżycia całkowitego dla ekstrapolowanych modeli parametrycznych.**

Interwencja	Model	Mediana przeżycia [lata]
Placebo	Gompertza	[redacted]
	Weibulla	[redacted]
	Log-logistyczny	[redacted]
Nintedanib	Gompertza	[redacted]
	Weibulla	[redacted]
	Log-logistyczny	[redacted]

Wymienione wyżej modele parametryczne są zbieżne z danymi obserwacyjnymi, które szacują, że ok. 50% chorych na IPF umrze 2-3 lata po postawieniu diagnozy,<sup>3</sup> podczas gdy ok. 20% przeżyje 5 lat lub dłużej.<sup>4</sup>

W celu bardziej szczegółowej walidacji zewnętrznej porównano wyniki ekstrapolacji modelami parametrycznymi z opublikowanymi danymi dla podobnych populacji z IPF.. Autorzy modelu przeprowadzili przegląd literatury w bazie MEDLINE (PubMed). Poszukiwali najnowszych badań obserwacyjnych w populacji IPF o co najmniej 2-letnim horyzoncie. Zidentyfikowano 7 publikacji:

- Kondoh 2010;<sup>17</sup>
- Nathan 2011;<sup>11</sup>
- Raghu 2004;<sup>12</sup>
- Douglas 1998;<sup>13</sup>
- Lederer 2006;<sup>14</sup>
- Hamada 2007;<sup>15</sup>
- Manali 2008.<sup>16</sup>

Zidentyfikowane badania obejmowały populacje od 25 do 1500 chorych. Wyniki badań były przedstawione dla różnych podgrup: z/bez zaostrzenia, z uwagi na rasę, funkcję czynnościową płuc oraz otrzymywane leczenie. Charakterystyka populacji w odnalezionych badaniach obserwacyjnych była porównywalna do populacji w badaniach klinicznych nintedanibu (patrz aneks Tab. 89). Badanie Kondoh 2010<sup>17</sup> z uwagi na długi okres obserwacji (>3 lata) zostało wykorzystane do porównania wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego. W badaniu retrospektywnym Kondoh 2010<sup>17</sup> oceniano częstość, czynniki ryzyka i wpływ zaostrzeń na przeżycie 74 pacjentów ze zdiagnozowanym IPF.

Do szczytania danych z wykresu z badania Kondoh 2010<sup>17</sup> autorzy modelu wykorzystali program Grafula 3 (wersja 2.10). W porównaniu z danymi obserwacyjnymi model Gomperta niedoszacowuje przeżycie całkowite. Model Weibulla oraz model logarytmicznie-logistyczny znajdują się pomiędzy krzywymi z badania Kondoh 2010. Z uwagi, że w badaniach klinicznych nintedanibu częstość ostrych zaostrzeń nie była duża, bardziej odpowiedni do analizy przeżycia będzie model log-logistyczny (bliższy krzywej z badania Kondoh 2010 bez zaostrzenia). Porównanie przebiegu krzywych dla modeli parametrycznych oraz krzywych z badaniami Kondoh 2010 zamieszczono na Ryc. 6, Ryc. 7 oraz Ryc. 8.

Biorąc pod uwagę wyniki AIC, dopasowanie do danych z badań klinicznych oraz wynik walidacji zewnętrznej (badania obserwacyjne) w scenariuszu podstawowym do szacowania przeżycia całkowitego wykorzystano model log-logistyczny.

**Ryc. 6 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu log-logistycznego oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010.<sup>17</sup>**



**Ryc. 7 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu Weibulla oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010.<sup>17</sup>**



**Ryc. 8 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu Gompertza oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010.<sup>17</sup>**



#### 2.5.3.2.5 Przeżycie całkowite dla pirfenidonu

Przeżycie całkowite dla pirfenidonu określono poprzez wykonanie porównania pośredniego opisanego w aneksie 7.5. Oszacowany hazard względny dla porównania nintedanibu z pirfenidonom wyniósł [REDACTED].

**Tab. 10 Przeżycie całkowite dla pirfenidonu względem nintedanibu.**

Porównanie	HR dla OS	95%CI
Nintedanib vs pirfenidon	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.5.3.3 Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

Ryzyko zaostrzenia w modelu jest wynikiem parametrycznej ekstrapolacji na podstawie danych z badania INPULSIS. Ryzyko to zależy od interwencji i występuje u wszystkich pacjentów znajdujących się w stanach FVC bez wcześniejszego zaostrzenia.

#### 2.5.3.3.1 Źródło danych

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był ważnym drugorzędowym punktem końcowym badania INPULSIS. Dane były zbierane dwoma sposobami:

- bazując na działaniach niepożądanych raportowanych przez badaczy zgodnie z kryteriami selekcji opisanymi w protokole badania;
- bazując na ocenach niezależnej komisji, która dokonała przeglądu i oceny wszystkich przypadków kwalifikowanych przez badaczy jako zaostrzenie. Przejrzane przypadki zostały sklasyfikowane jako: potwierdzone, podejrzenie lub nie kwalifikujące się jako zaostrzenie.<sup>1</sup>

#### 2.5.3.3.2 Ekstrapolacja modelu parametrycznego: dane od badaczy

Podobnie jak dla przeżycia całkowitego w modelowaniu czasu do pierwszego zaostrzenia brano pod uwagę kilka modeli parametrycznych. Różnice dla AIC między ocenianymi modelami były niewielkie 1-2 punkty.

**Tab. 11 Wartości AIC dla testowanych modeli parametrycznych: czas do pierwszego zaostrzenia ocenione przez badaczy.**

Model	Wykładniczy	Gompertza	Logarytmicznie-logistyczny	Logarytmicznie-normalny	Weibulla
AIC	275,65	274,40	274,93	276,29	274,83

Do analizy wybrano model wykładniczy tym samym zakładając, że ryzyko wystąpienia zdarzenia jest stałe. Taki wybór zwalnia ze śledzenia czasu przebywania w stanie zdrowia bez zaostrzenia, co znacznie upraszcza model zwiększając jego przejrzystość.

Współczynniki oraz macierz wariancyjno-kowariancyjną dla modelu wykładniczego zamieszczono w Tab. 12 i Tab. 13.

**Tab. 12 Współczynniki modelu wykładniczego dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od badaczy.**

Zmienna	Współczynnik	SE	Z	P>z	95% CI	
BIBF	■	■	■	■	■	■

<sup>1</sup> Przypadki zostały zakwalifikowane jako potwierdzone jeśli spełniały wszystkie kryteria definicji zaostrzenia. Jako prawdopodobne określono przypadki pogorszenia stanu zdrowia, które nie spełniały definicji zaostrzenia z uwagi na brakujące dane.



Zmienna	Współczynnik	SE	Z	P>z	95% CI	
constant	████	████	████	████	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania nintedanibu

**Tab. 13** Macierz wariacyjno-kowariancyjna dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od badaczy.

Zmienna	BIBF	constant
BIBF	████	
constant	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania nintedanibu

Przewidywane stałe ryzyka zaostrzenia są zależne od stosowanego leczenia, jednak różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami nie jest istotna statystycznie ██████. Oszacowane ryzyko w cyklu modelu dla placebo to ██████ dla nintedanibu.

### 2.5.3.3 Ekstrapolacja modelu parametrycznego: dane niezależnej komisji

Metodyka ekstrapolacji modelu dla danych ocenianych przez niezależną komisję była analogiczna do opisanej dla danych pochodzących z oceny badaczy.

Podobnie jak w przeżyciu całkowitym w modelowaniu czasu do pierwszego zaostrzenia brano pod uwagę kilka modeli parametrycznych. Choć najmniejszą wartość AIC uzyskano dla modelu Gompertza, w analizie wykorzystano model wykładniczy. Model ten był dobrze dopasowany, a ponadto takie podejście zapewniało przejrzystość, konsekwentność i możliwość porównania z analizą dla zaostrzeń ocenionych przez badaczy. Współczynniki oraz macierz wariacyjno-kowariancyjną dla modelu wykładniczego zamieszczono w Tab. 15 i Tab. 16.

**Tab. 14** Wartości AIC dla modeli parametrycznych dla czasu do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez niezależną komisję.

Model	Wykładniczy	Gompertza	Logarytmicznie-logistyczny	Logarytmicznie-normalny	Weibulla
AIC	222,52	222,09	222,94	224,14	222,85

**Tab. 15** Współczynniki modelu parametrycznego wykładniczego dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od niezależnej komisji.

Zmienna	Współczynnik	SE	Z	P>z	95% CI	
BIBF	████	████	████	████	████	████

Zmienna	Współczynnik	SE	Z	P>z	95% CI	
constant	██████	██████	██████	██████	██████	██████

BIBF – kowariant dla stosowania nintedanibu

**Tab. 16** Macierz wariancyjno-kowariancyjna dla czasu do pierwszego zaostrzenia (na podstawie danych opartych na ocenie niezależnej komisji).

Zmienna	BIBF	constant
BIBF	██████	
constant	██████	██████

BIBF – kowariant dla stosowania nintedanibu

Przewidywane stałe ryzyka zaostrzenia są zależne od stosowanego leczenia, tj. różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami jest istotna statystycznie ████████. Oszacowane ryzyko w cyklu modelu dla placebo to ████████ dla nintedanibu.

#### 2.5.3.3.4 Równania funkcji

Model wykorzystuje współczynniki wymienione w Tab. 12 lub Tab. 15 oraz funkcje wymienione poniżej:

- Nintedanib:  $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(-(\text{constant} + \text{BIBF})) * (\text{time\_in\_days}))$
- Placebo:  $\text{survival}(\text{time\_in\_days}) = \exp(-\exp(-\text{constant}) * (\text{time\_in\_days}))$ .

#### 2.5.3.3.5 Dopasowanie modelu

Podobnie jak dla przeżycia całkowitego sprawdzono stopień dopasowania modeli do danych z badania klinicznego (patrz Ryc. 9, Ryc. 10).

**Ryc. 9 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania dla czasu do pierwszego zaostżenia ocenionego przez badaczy.**



**Ryc. 10 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania dla czasu do pierwszego zaostżenia ocenionego przez niezależną komisję.**



#### **2.5.3.3.6 Czas do wystąpienia zaostżenia dla pirfenidonu**

Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego do określenia czasu do wystąpienia zaostżenia dla pirfenidonu wykorzystano wyniki porównania pośredniego (patrz aneks 7.5). Oszacowane ryzyko względne między nintedanibem a pirfenidonem wyniosło [REDACTED] dla zaostżenia raportowanego przez badacza oraz [REDACTED] dla zaostżenia raportowanego przez niezależną komisję.

**Tab. 17 Czas do wystąpienia zaostrzenia: wynik porównania pirfenidonu z nintedanibem.**

Punkt końcowy	RR dla nintedanibu vs pirfenidon	95%CI
Zaostrzenie raportowane przez badaczy	■	■
Zaostrzenie raportowane przez niezależną komisję	■	■

#### 2.5.3.4 Powtórne zaostrzenie

W modelu założono, że chory doświadczający zaostrzenia jest narażony na wystąpienie powtórnego zaostrzenia. Ze względu na brak danych odnośnie częstości powtórnego zaostrzenia założono, że ryzyko tego zdarzenia będzie takie samo jak ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Założenie to można uznać za konserwatywne, biorąc pod uwagę, że stan pacjentów po zaostrzeniu jest generalnie zły. Dodatkowo częstość powtórnego zaostrzenia będzie mała z uwagi na małą częstość pierwszego zaostrzenia oraz krótki czas życia chorych.

#### 2.5.3.5 Utrata funkcji czynnościowej płuc

Utrata funkcji czynnościowej płuc została zdefiniowana jako zmniejszenie FVC% o 10%.

Utrata funkcji czynnościowej płuc w modelu jest opisana modelem logistycznym. Parametry modelu zostały określone na podstawie danych z badania INPULSIS.<sup>8</sup>

Prawdopodobieństwa zmiany FVC są zależne od braku lub wystąpienia zaostrzenia.

Zastosowany model logistyczny pozwolił określić czynniki wpływające na utratę funkcji czynnościowej płuc spośród następujących czynników:

- obecny stan FVC% (stan przed zmianą);
- stosowaną terapię (placebo lub nintedanib);
- zaostrzenie (stan przed czy stan po zaostrzeniu);
- zaostrzenie w analizowanym okresie (wystąpiło czy nie wystąpiło);
- interakcja pomiędzy czasem a FVC%.

Spośród wymienionych czynników istotność statystyczną stwierdzono dla trzech pierwszych. Wpływ czasu był nieistotny statystycznie. Tym samym zostały zbudowany model uwzględniający czynniki a), b) i c)

##### 2.5.3.5.1 Modelowanie zmniejszenia FVC%

Współczynniki dla modelu oraz macierz wariancyjno-kowariancyjną zamieszczono w Tab. 18 i Tab. 19.

**Tab. 18 Współczynniki logistycznego modelu parametrycznego dla utraty funkcji czynnościowej płuc.**

Zmienna	Współczynnik	SE	p-value	95% CI	
BIBF	████	████	████	████	████
fvcpp_prev~s	████	████	████	████	████
_lexa_1	████	████	████	████	████
Constant	████	████	████	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania nintedanibu; fvcpp\_prev~s to kowariant odpowiadający obecnemu FVC%; \_lexa\_1 kowariant odpowiadający zaostrzeniu.

**Tab. 19 Macierz wariancyjno-kowariancyjna utraty funkcji czynnościowej płuc.**

Zmienna	BIBF	fvcpp_prev~s	_lexa_1	constant
BIBF	████			
fvcpp_prev~s	████	████		
_lexa_1	████	████	████	
Constant	████	████	████	████

BIBF - kowariant dla stosowania nintedanibu; fvcpp\_prev~s to kowariant odpowiadający obecnemu FVC%; \_lexa\_1 kowariant odpowiadający zaostrzeniu.

Prawdopodobieństwa zmniejszenia FVC% w cyklu (3 miesiące) w zależności od obecnego stanu FVC% zamieszczono w Tab. 20 i na Ryc. 11. Prawdopodobieństwo zmniejszenia FVC% oraz absolutne ryzyko progresji jest większe po wystąpieniu zaostrzenia. Model korzysta z najmniejszej wartości prawdopodobieństwa dla danego zakresu FVC% (np. wartość dla zakresu 70-79,9% to wartość dla FVC 70%). Gdyby wykorzystać średnią wartość dla zakresu aktywne leczenie byłoby bardziej efektywne. Tym samym założenie o wyborze mniejszej wartości z zakresu jest założeniem konserwatywnym.

**Tab. 20 Prawdopodobieństwo zmniejszenia FVC% w cyklu**

FVC% stan obecny	Brak zaostrzenia na początku cyklu		Wcześniejsze zaostrzenie	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
110	████	████	████	████
100	████	████	████	████
90	████	████	████	████
80	████	████	████	████

FVC% stan obecny	Brak zaostrzenia na początku cyklu		Wcześniejsze zaostrzenie	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
70	■	■	■	■
60	■	■	■	■
50	■	■	■	■
40	■	■	■	■

Ryc. 11 Prawdopodobieństwa zmniejszenia FVC o 10% w cyklu.



Prawdopodobieństwo zmniejszenia FVC% o 10% zostało oszacowane z wykorzystaniem danych o zaostrzeniach ocenionych przez badaczy (63 zaostrzenia). Dane o zaostrzeniach ocenionych przez niezależną komisję nie zostały wykorzystane z uwagi na małą liczbę obserwacji (11).

### 2.5.3.5.2 Utrata funkcji czynnościowej płuc dla pirfenidonu

Parametr ten wyznaczono na podstawie wyników porównania pośredniego (patrz aneks 7.5). Ryzyko względne między nintedanibem a pirfenidonem dla zmniejszenia FVC% o 10% wyniosło [REDACTED].

**Tab. 21 Utrata funkcji czynnościowej płuc: wyniki porównania nintedanibu z pirfenidonem.**

Porównanie	RR	95%CI
Nintedanib vs pirfenidon	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.5.3.5.3 Walidacja

Autorzy modelu wykonali porównanie oszacowania modelu (w horyzoncie rocznym) z danymi na koniec badania klinicznego INPULSIS<sup>8</sup>. Wyniki porównania wskazują, że rozkład pacjentów pomiędzy stanami zdrowia FVC% w modelu jest zbliżony do stwierdzonego w badaniu (Ryc. 12 i Ryc. 13).

**Ryc. 12 Porównanie rozkładu pacjentów dla FVC% po roku dla badania klinicznego INPULSIS i modelu: grupa placebo.**



**Ryc. 13 Porównanie rozkładu pacjentów dla FVC% po roku dla badania klinicznego INPULSIS i modelu: grupa nintedanibu.**



## **2.5.4 Bezpieczeństwo i zaprzestanie leczenia**

### **2.5.4.1 Działania niepożądane**

#### **2.5.4.1.1 Nintedanib**

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nintedanibu określono na podstawie danych z badania INPULSIS.

Uwzględniono działania niepożądane spełniające poniższe kryteria:

- działania mające istotny wpływ na koszty i/lub efekty zdrowotne: założono, że są to ciężkie działania niepożądane;
- działania często występujące, tj. >5% w którymś z ramion badania;
- działania niepożądane występujące 1,5 razy częściej w grupie interwencji w porównaniu z grupą placebo.

Dodatkowo rozważano uwzględnienie w modelu następujących klinicznie istotnych działań niepożądanych:

- dla nintedanibu:
  - zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych oraz bilirubiny;
  - działań ze strony przewodu pokarmowego;
  - zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w tym zawałów serca;
  - perforacji przewodu pokarmowego;
- dla pirfenidonu:
  - reakcji nadwrażliwości na światło i wysypki.



Dane w modelu zostały wprowadzone poprzez określenie liczby pacjentów ze zdarzeniem oraz całkowitej liczby pacjentów w badaniu. Dane te zawarto w modelu na arkuszu 'AdverseEvents'.

Ryzyka z badań dotyczą całego okresu badania. Z tego względu w modelu wykonano przeszacowanie pozwalające na uzyskanie ryzyka uwzględniającego długość cyklu modelu (ryzyka 3 miesięcznego).

#### 2.5.4.1.1.1 Ciężkie działania niepożądane

Zgodnie z opisanymi wcześniej kryteriami zidentyfikowano:

- ciężkie zdarzenia sercowe;
- ciężkie zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Liczbę zdarzeń zarejestrowanych w badaniu INPULSIS zamieszczono w Tab. 22.

Na podstawie wartości zamieszczonych w Tab. 22 oszacowano 3-miesięczne ryzyko wystąpienia zdarzenia biorąc pod uwagę horyzont badania INPULSIS (52 tygodnie).

**Tab. 22 Liczba ciężkich działań niepożądanych w badaniu INPULSIS.**

Działanie niepożądane	Nintedanib		Placebo	
	n	N	n	N
Ciężkie zdarzenie sercowe	32	638	23	423
Ciężkie zdarzenie ze strony przewodu pokarmowego*	■	■	■	■

\* dane nieopublikowane zamieszczone w modelu zleceniodawcy

#### 2.5.4.1.1.2 Klinicznie istotne działania niepożądane

Klinicznie istotne działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych jest bezobjawowe a jego stwierdzenie wpływa na przerwanie leczenia. Tym samym uznano, że zdarzenie to nie ma znaczącego wpływu na koszty i efekty zdrowotne. ChPL zawiera ostrzeżenie przed możliwością zwiększonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego wynikającego z mechanizmu działania nintedanibu, jednocześnie wskazując, że nie stwierdzono zwiększonego ryzyka w badaniu INPULSIS.<sup>18</sup> Tym samym pominięto zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

W modelu uwzględniono dodatkowo perforacje przewodu pokarmowego. W badaniu nie raportowano odsetka pacjentów z perforacją żołądka. Taką informację zawarto w dokumencie FDA (*Food and Drug Administration*). Zgodnie z informacją perforacja żołądka wystąpiła u 0,3% pacjentów leczonych nintedanibem (Tab. 23).

**Tab. 23 Ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego na podstawie danych z dokumentu FDA<sup>19</sup> (badania INPULSIS i TOMORROW).**

Interwencja	Ryzyko wystąpienia zdarzenia w okresie 52 tyg.	N	Źródło
Nintedanib	0,3%	723	FDA – częstość na podstawie danych z badań INPULSIS i TOMORROW
Placebo	0,0%	508	

#### 2.5.4.1.2 Pirfenidon

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pirfenidonu określono na podstawie danych z badania CAPACITY (Tab. 24 i Tab. 25).

**Tab. 24 Liczba ciężkich działań niepożądanych w grupie pirfenidonu (w dawce 2403 mg/dzień) w badaniu CAPACITY.<sup>5</sup>**

Działanie niepożądane	Pirfenidon	
	n	N
Ciężkie zdarzenie sercowe	21	345
Ciężkie zdarzenie ze strony przewodu pokarmowego*	8	345

**Tab. 25 Liczba klinicznie istotnych działań niepożądanych w grupie pirfenidonu (2403 mg/dzień) w badaniu CAPACITY.<sup>5</sup>**

Działanie niepożądane	Pirfenidon	
	n	N
Nadwrażliwość na światło	42	345
Wysypka	111	345

#### 2.5.4.2 Zaprzestanie leczenia

W modelu rozważano wystąpienie zaprzestania leczenia:

1. zgodnie z ryzykiem z badania INPULSIS;<sup>8</sup>
2. wynikającego z progresji choroby (zmniejszenie FVC% o  $\geq 10\%$ ).

W badaniu INPULSIS wystąpienie progresji nie powodowało zaprzestania leczenia. W modelu wprowadzono tę możliwość z uwagi na kryteria wyłączenia z programu lekowego dla nintedanibu.

#### **2.5.4.2.1 Przerwanie leczenia zgodnie z badaniem INPULSIS**

Nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne lub umiarkowane, jednak skutkowały znacznym odsetkiem pacjentów zaprzestających leczenia. W badaniu INPULSIS leczenie przerwało 24,5% pacjentów stosujących nintedanib.<sup>B</sup>

Dane z badania INPULSIS analizowano przypisując im rozkład wykładniczy. Tym samym przyjęto założenie, że ryzyko (hazard) zaprzestania leczenia nie zmienia się w czasie. Z analizy wykluczono zaprzestania leczenia będące konsekwencją zgonu. Założono, że pacjenci zmarli przed zaprzestaniem terapii, jeżeli zgon nastąpił w przeciągu kilku dni od zaprzestania leczenia. Taka sytuacja dotyczyła 14 chorych.

Ryzyko zaprzestania leczenia pirfenidonem oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w złożonym do NICE raporcie dla pirfenidonu (str. 182).<sup>4</sup> Dane uwzględniały przypadki zaprzestania leczenia z powodu zgonu. Nie odnaleziono opublikowanych danych, które pozwoliłyby na wykluczenie tych pacjentów na potrzeby oszacowania ryzyka zaprzestania leczenia pirfenidonem.

Oszacowane prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia w cyklu zamieszczono w Tab. 26.

W analizie ekonomicznej założono, że zaprzestanie leczenia nie może wystąpić w grupie chorych otrzymujących leczenie objawowe. Takie założenie wynika z praktyki klinicznej. Leczenie objawowe stosowane w ramieniu grupy placebo to leczenie uwzględniające wiele leków. Rezygnacja pacjenta ze wszystkich stosowanych substancji czynnych wydaje się mało prawdopodobna. Ponadto zarejestrowany w badaniu INPULSIS odsetek dotyczy pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Badanie INPULSIS było badaniem zaślepionym, w którym pacjenci z ramienia komparatora razem z leczeniem objawowym otrzymywali placebo imitujące nintedanib. Zakończenie udziału w badaniu skutkowało zaprzestaniem stosowania placebo. Tym samym nie ma podstaw do stwierdzenia, że pacjenci rezygnujący z udziału w programie zaprzestają leczenie objawowe. Nie ma danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia objawowego.

**Tab. 26 Oszacowane prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia nintedanibem i pirfenidonem w cyklu.**

Stosowana terapia	Ryzyko zaprzestania leczenia (%)	Źródło
Nintedanib	6,30%	Badanie INPULSIS <sup>8</sup>
Pirfenidon	3,70%	NICE 2011 (str. 182) <sup>4</sup>

#### 2.5.4.2.2 Przerwanie leczenia z powodu progresji

Zgodnie z proponowanym programem lekowym terapię nintedanibem należy przerwać u pacjentów, u których zaobserwuje się progresję choroby.

W badaniu nie występowało ograniczenie czasu leczenia odpowiadające kryterium wyłączenia z programu lekowego. Jednakże w modelu zaimplementowano możliwość wprowadzenia warunku zaprzestania leczenia u pacjentów z progresją choroby, tj. zmniejszeniem FVC o minimum 10%.

Po wystąpieniu progresji pacjenci przerywali leczenie i przypisywano im brak skuteczności leczenia, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń jak w grupie leczonej objawowo.

#### 2.5.5 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wyróżniono stany zdrowia w zależności od FVC% oraz wystąpienia lub braku zaostrzenia. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. Szczegółowo metodykę przeglądu opisano w aneksie 7.2.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych publikacji zawierających użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu niż materiały przekazane przez zleceniodawcę. W większości publikacji odnalezionych w przeglądzie opisano jedynie występowanie korelacji jakości życia i FVC. W żadnej publikacji, poza analizą ekonomiczną Loveman 2014/Loveman 2015 (dwie publikacje dot. tej samej analizy), nie raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia, jednak w wymienionej analizie stany zdrowia dotyczące FVC% zostały inaczej zdefiniowane. W publikacji Loveman 2014/Loveman 2015 zamieszczono wartość spadku użyteczności związanego z zaostrzeniem, jednak wartość ta pochodziła z badań dla astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W materiałach zleceniodawcy znajdują się wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych zbieranych w trakcie badania INPULSIS.

Dodatkowo model uwzględniał zmniejszenie użyteczności spowodowane działaniami niepożądanymi.

### 2.5.5.1 Stany FVC%

Do określenia użyteczności wyróżnionych stanów FVC% wykorzystano wartości EQ-5D zebrane do momentu wystąpienia zaostrzenia. Przyjęto następujące założenia:

- dla wartości FVC% >90% założono tę samą użyteczność jak wyznaczona dla grupy z FVC% 90%. Założenie wynikało z obserwacji, że wartości użyteczności dla FVC% >90% oscylowały wokół wartości ██████
- dla wartości FVC% <40% założono wartość 0 (zgon).

Zestawienie przyjętych wartości użyteczności zamieszczono w Tab. 27.

**Tab. 27 Wartości użyteczności dla stanów zdrowia FVC% bez zaostżenia na podstawie badania INPULSIS (dane zleceniodawcy).**

FVC%	Średni indeks EQ-5D	SD	N
≥90	██████	██████	██
80-89,9	██████	██████	██
70-79,9	██████	██████	██
60-69,9	██████	██████	██
50-59,9	██████	██████	██
40-49,9	██████	██████	██

**Ryc. 14 Użyteczności stanu zdrowia w zależności od FVC% bez zaostżenia na podstawie badania INPULSIS (dane zleceniodawcy).**



### 2.5.5.2 Stan po zaostżeniu

Zmniejszenie użyteczności wynikające z zaostżenia zostało oszacowane na podstawie danych z badania INPULSIS biorąc pod uwagę:

- zaostżenia raportowane przez badaczy;
- lub zaostżenia raportowane przez niezależną komisję.

Zmiana EQ-5D była analizowana przy założeniu, że pacjenci będą znajdować się w fazie ostrej zaostżenia przez 1 miesiąc od wystąpienia zaostżenia, a następnie przejdą do fazy przewlekłej (od 2. miesiąca po zaostżeniu). Wyróżnienie fazy ostrej i przewlekłej pozwala na uwzględnienie znacznego wpływu zaostżenia na użyteczność bezpośrednio po jego zaistnieniu oraz mniejszego w kolejnych miesiącach – okres rekonwalescencji.

Wyniki wskazują, że zaostrzenia oceniane przez niezależną komisję miały większy wpływ na użyteczność stanu zdrowia (Tab. 28).

**Tab. 28 Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zaostrzenia na podstawie danych z badania INPULSIS (dane niepublikowane).**

Kto ocenił zaostrzenie	Czas od zaostrzenia	Średnia	SE	95%CI	
Badacz	1. miesiąc (faza ostra)	████	████	████	████
	Kolejne miesiące (faza przewlekła)	████	████	████	████
Niezależna komisja	1. miesiąc (faza ostra)	████	████	████	████
	Kolejne miesiące (faza przewlekła)	████	████	████	████

Uzyskane wartości użyteczności określono jako konserwatywne. Pacjenci w gorszym stanie zdrowia po zaostrzeniu mogli częściej zrezygnować lub nie być w stanie zjawić się na wizycie kontrolnej. Z tego względu autorzy modelu sugerują, że prawdopodobnie brakuje danych dot. EQ-5D dla pacjentów w gorszym stanie zdrowia po zaostrzeniu.

### 2.5.5.3 Działania niepożądane

#### *Ciężkie zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego*

Zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia wynikające z ciężkiego zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego oszacowano na podstawie danych z badania INPULSIS. Wyniki EQ-5D były dostępne dla 25 z 26 pacjentów z tym zdarzeniem niepożądanym (dla jednego pacjenta nie posiadano danych). Uwzględniono dane do wystąpienia zaostrzenia, gdyż zaostrzenie ma znaczący wpływ na użyteczność stanu zdrowia. Zmniejszenie użyteczności wyznaczono przy pomocy modelu regresji, biorąc pod uwagę wpływ następujących czynników: FVC% oraz stosowanego leczenia.

Założono, że zdarzenie ma charakter przejściowy, tj. podczas zdarzenia użyteczność zmniejsza się, a po jego zakończeniu wraca do wartości sprzed zdarzenia. Oszacowana wartość zmniejszenia użyteczności dla zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego wyniosła ██████████

#### *Ciężkie zdarzenia sercowe*

Zmniejszenie użyteczności wynikające z ciężkiego zdarzenia sercowego oszacowano na podstawie danych z publikacji Ara i Brazier 2011<sup>20</sup>. Oszacowano różnicę użyteczności pomiędzy następującymi stanami:

- stanem przed zdarzeniem 0,826 (0,802; 0,850) dla respondentów w podobnym wieku bez współistniejącej choroby;
- zawałem serca: 0,628 (0,602; 0,653).

Oszacowane zmniejszenie użyteczności wyniosło: -0,198.

#### *Perforacja przewodu pokarmowego*

Ze względu na brak danych dla zmniejszenia użyteczności z powodu perforacji przewodu pokarmowego w badaniu INPULSIS wykorzystano dane dla zmniejszenia użyteczności dla podobnych zdarzeń ze strony układu pokarmowego z publikacji Ara i Brazier 2011.<sup>20</sup>

Zmniejszenie oszacowano biorąc pod uwagę wartość użyteczności dla:

- stanu bez zdarzenia 0,806 (0,781; 0,830) dla respondentów w podobnym wieku bez współistniejącej choroby;
- stanu ze zdarzeniem (wrzód żołądka, przepuklina brzuszna) 0,688 (0,654; 0,720).

Oszacowane zmniejszenie użyteczności dla perforacji przewodu pokarmowego wyniosło -0,118.

#### *Zaburzenia skóry*

Zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zaburzeń dot. skóry (wysypki, reakcji nadwrażliwości na światło) określono na podstawie badania Ara i Brazier 2011.<sup>20</sup>

Zmniejszenie oszacowano biorąc pod uwagę wartość użyteczności dla:

- stanu bez zdarzenia 0,855 (0,834; 0,875) dla respondentów w podobnym wieku bez współistniejącej choroby;
- stanu ze zdarzeniem (problemy skórne) 0,773 (0,733; 0,812).

Oszacowane zmniejszenie użyteczności dla zaburzenia skóry wyniosło -0,082.

#### *Podsumowanie*

Podsumowanie wartości zmniejszenia użyteczności dla działań niepożądanych zamieszczono w Tab. 29.



Tab. 29 Zmniejszenia użyteczności wynikające z działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Ciężkie zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego	█	INPULSIS – analiza autorów modelu
Ciężkie zdarzenia sercowe	-0,198	Arai i Brazier 2011 <sup>20</sup>
Perforacje przewodu pokarmowego	-0,118	Arai i Brazier 2011 <sup>20</sup>
Zaburzenia skóry	-0,082	Arai i Brazier 2011 <sup>20</sup>

## 2.5.6 Koszty

### 2.5.6.1 Koszt leków

#### 2.5.6.1.1 BSC

Założono brak kosztów leków. Przyczyny nieuwzględnienia innych leków opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.6.1.4.

#### 2.5.6.1.2 Nintedanib

Koszt nintedanibu oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę analizy (Tab. 30). Zgodnie z przekazaną informacją nintedanib w populacji wnioskowanej będzie refundowany w ramach programu lekowego. Z tego względu świadczeniobiorca nie będzie obciążony kosztem nabycia preparatu Ofev®.

█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

**Tab. 30 Koszt opakowania nintedanibu bez uwzględnienia RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę).**

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

**Tab. 31 Koszt opakowania nintedanibu z uwzględnieniem RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę).**

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

**Tab. 32 Oszacowany koszt dawki nintedanibu na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.**

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

W toku badania klinicznego INPULSIS obserwowano zdarzenia powodujące zmniejszenie intensywności stosowanej dawki, tj.:

- zmniejszenie dawki 150 mg 2x dziennie do 100 mg 2x dziennie;
- czasowe przerwanie stosowania nintedanibu.

Informację o częstotliwości tych zdarzeń zamieszczono w aneksie do publikacji z badania INPULSIS.<sup>8</sup>

Na podstawie danych z badania INPULSIS wykonano oszacowanie odsetka pacjentów stosujących dawkę 150 mg. W oszacowaniu pominięto występowanie czasowych przerw w leczeniu. Takie założenie jest konserwatywne. Oszacowany odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg to 86,3% (Tab. 33).

**Tab. 33** Odszetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg oszacowany na podstawie danych z badania INPULSIS.<sup>8</sup>

Parametr	INPULSIS-1 (N=309)	INPULSIS-2 (N=329)	Grupa połączona (N=638)
Czas ekspozycji na lek [tygodnie], średnia (SD)	44,8 (14,6)	44,8 (14,8)	44,8 (14,7)
Czas ekspozycji na dawkę 150 mg 2x dziennie [tygodnie], średnia (SD)	38,8 (17,8)	38,5 (18,0)	38,65 (17,9)
Odszetek stosujących dawkę 150 mg (czas ekspozycji na dawkę 150 mg/czas ekspozycji na lek)			86,3%

#### 2.5.6.1.3 Pirfenidon

██
██
██
██
██
██
██
██
██
██
██

Założono, że pacjenci będą stosować pirfenidon w dawce 2403 mg/dzień.

**Tab. 34** Koszt pirfenidonu (preparat Esbriet) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę w dniu 17.03.2015 (dokument „Price\_MA\_Esbriet.xlsx”).

	Cena zbytu netto 1 dnia terapii [w walucie krajowej]	Cena zbytu netto za 30 dni terapii [zł]*	Cena hurtowa za 30 dni [zł]	Cena hurtowa za 1 dzień terapii [zł]
Czechy	██████	██████	██████	██████
Francja	██████	██████	██████	██████
Słowenia	██████	██████	██████	██████
Estonia	██████	██████	██████	██████
Portugalia	██████	██████	██████	██████
Finlandia	██████	██████	██████	██████

	Cena zbytu netto 1 dnia terapii [w walucie krajowej]	Cena zbytu netto za 30 dni terapii [zł]*	Cena hurtowa za 30 dni [zł]	Cena hurtowa za 1 dzień terapii [zł]
Grecja	████	████	████	████
Szwecja	████	████	████	████
Holandia	████	████	████	████
Belgia	████	████	████	████
Hiszpania	████	████	████	████
Norwegia	████	████	████	████
Niemcy	████	████	████	████
Włochy	████	████	████	████
Irlandia	████	████	████	████
UK	████	████	████	████
Dania	████	████	████	████
Austria	████	████	████	████
Luksemburg	████	████	████	████
Słowacja	████	████	████	████
Rumunia	████			
Chorwacja	████			
Bułgaria	████			
Węgry	████			
Polska	████			
Litwa	████			
Łotwa	████			

\* na podstawie kursu złotego względem waluty krajowej z lutego 2015 (Źródło: strona internetowa Narodowego Banku Polskiego <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch.a.html>); kurs: euro 4,1776 zł, korona czeska 0,1513 zł, korona szwedzka 0,4403 zł, korona szwedzka 0,4845 zł, funt szterling 5,633 zł, korona duńska 0,5609 zł

#### 2.5.6.1.4 Koszty innych leków

Autorzy modelu wykonali porównanie kosztów leków innych niż nintedanib między grupami na podstawie zużycia w badaniu INPULSIS. Porównanie wykazało niewielką

różnicę w kosztach leków na korzyść grupy stosującej nintedanib. Z uwagi na niewielką różnicę (oszacowana różnica w cyklu wynosiła 1,14 funta/cykl leczenia) autorzy modelu zrezygnowali z umieszczania w modelu kosztów innych leków niż nintedanib. Wykonano analogiczne oszacowanie dla polskich danych kosztowych. Oszacowana różnica wynosi ok. 8 zł. Szczegóły oszacowania opisano w aneksie 7.7.

### 2.5.6.2 Koszt programu

Koszt programu uwzględnia koszt porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki.

Model wymagał wprowadzenia kosztów dla 3 miesięcznego cyklu. Z tego względu założono, że częstość porad będzie taka sama w każdym kolejnym cyklu. Wynik oszacowań zamieszczono w Tab. 35. Szczegółowy opis oszacowania tych kosztów zamieszczono w dalszej części tego rozdziału.

Założono, że koszt programu dla pirfenidonu będzie taki sam.

**Tab. 35 Koszt programu (oszacowanie własne).**

Nazwa kosztu	Roczny koszt [zł]	3 miesięczny koszt [zł]
Porady w programie	728,00	182,00
Diagnostyka w programie	761,57	190,39
<b>SUMA</b>		<b>372,39</b>

#### *Koszt porad w programie*

Założono, że choremu udzielane są porady ambulatoryjne w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań w programie lekowym, tj. 7 porad rocznie (patrz Tab. 43). Koszt porady zamieszczono w Tab. 36.

Prawdopodobnie liczba porad w kolejnych latach leczenia zmniejszy się (brak porady inicjującej leczenie, rzadsze kontrole). W modelu konserwatywnie założono, że w kolejnych latach liczba porad nie zmieni się.

**Tab. 36 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2015/DGL<sup>23</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

\* 1 punkt = 52 zł

*Koszt diagnostyki*

Koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym dla idiopatycznego włóknienia płuc nie jest obecnie wyceniony. Z tego względu wykonano wycenę diagnostyki w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.<sup>24</sup>

Harmonogram badań w programie przyjęto na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę (Tab. 43).<sup>25</sup> Do wymienionych w harmonogramie badań dopasowano świadczenia udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 38). Założono, że badania wykonywane w tym samym tygodniu będą rozliczane razem. Kwalifikacja do programu wymaga wykonania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR). Badanie to jest stosowane przy rozpoznaniu IPF. Część pacjentów będzie miała wykonane badanie przed włączeniem do programu lekowego. Odsetek pacjentów, który będzie wymagał wykonania TKWR w ramach programu jest trudny do ustalenia, bo zależy od charakterystyki pacjentów zgłaszających się do programu. W celu wykonania oszacowania kosztu diagnostyki konieczne było założenie odsetka pacjentów, który będzie wymagał wykonania TKWR w ramach programu lekowego. Założono, że odsetek ten będzie wynosił 50%.

W Tab. 37 zamieszczono oszacowanie rocznego kosztu diagnostyki w programie.

**Tab. 37 Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym na podstawie zarządzenia 79/2014/DSOZ.<sup>24</sup>**

Badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przy kwalifikacji		
1. Badania przy kwalifikacji	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	122,33
	Świadczenie kosztochłonne u 50% chorych	131,10
2. Monitorowanie leczenia		
Tydzień 2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,87
Tydzień 6	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,87
Tydzień 12	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,87
6 miesiąc	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	122,33
9 miesiąc	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,87
12 miesiąc	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	122,33
<b>Roczny całkowity koszt diagnostyki</b>		<b>761,57</b>

**Tab. 38 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zarządzenie 79/2014/DSO Z)<sup>24</sup> dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego.<sup>25</sup>**

	Sposób finansowania
<b>Badania przy kwalifikacji do badania</b>	
1) potwierdzenie diagnozy zgodnie z kryterium włączenia na podstawie wykonanej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) oraz (jeśli dostępne) próbek biopsji płuc;	Świadczenie kosztochłonne u 50% chorych (założenie)
2) badanie przedmiotowe (parametry życiowe)	Nie wyróżniono
3) badanie spirometryczne (FVC);	Grupy W, lista: W8 Badania dodatkowe - grupa 7
4) morfologia krwi z rozmazem;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
5) oznaczenie stężenia kreatyniny;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
6) oznaczenie stężenia bilirubiny;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
10) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO2 w spoczynku i po wysiłku w 6 MTM;	Nie wyróżniono
11) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DLCO	Grupy W, lista: W2 Badania dodatkowe - grupa 1
12) 12-odprowadzeniowe EKG;	Grupy W, lista: W8 Badania dodatkowe - grupa 7
13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;	Grupy W, lista: W2 Badania dodatkowe - grupa 1
<b>Monitorowanie leczenia</b>	
1) badanie spirometryczne (co 6 miesięcy)	Grupy W, lista: W8 Badania dodatkowe - grupa 7
2) badanie laboratoryjne krwi (2, 6, 12 tydzień a następnie co 3 miesiące)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa

	Sposób finansowania
3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) (2, 6, 12 tydzień a następnie co 3 miesiące)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
4) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO2 (co 6 miesięcy)	Nie wyróżniono
5) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DLCO (raz na pół roku)	Grupy W, lista: W2 Badania dodatkowe - grupa 1
6) 12-odprowadzeniowe EKG (raz na pół roku)	Grupy W, lista: W8 Badania dodatkowe - grupa 7

**Tab. 39 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 79/2014/DSOZ.<sup>24</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	65,87
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	122,33

\* 1 punkt = 9,41 zł (patrz Tab. 41)

**Tab. 40 Koszt tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.<sup>24</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez wzmocnienia kontrastowego	30	262,20-

\* 1 punkt = 8,74 (patrz Tab. 42)



**Tab. 41 Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wielospecjalistyczny Szpital -Samodzielny Publiczny ZOZ w Zgorzelcu	9,20
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny Im. Dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	9,40
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o.	10,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	9,30
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny ZOZ	9,00
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	10,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej W Końskich	9,00
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>9,41</b>

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

**Tab. 42 Wycena punktu w tomografii komputerowej.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena punktu [zł]
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o.	8,60
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	9,35
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im.Marii Skłodowskiej-Curie	9,00
Podlaski	NZOZ "Radiologica"	9,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	8,60
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	8,90
Warmińsko-mazurski	Euromedic Diagnostics Polska Sp. z o.o.	7,75
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>8,74</b>

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

**Tab. 43 Harmonogram badań w zaproponowanym programie lekowym.<sup>25</sup>**

	Rozpoczęcie PL	2 tydz.	6 tydz.	12 tydz.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
<b>Kwalifikacja do programu lekowego</b>							
1) potwierdzenie diagnozy zgodnie z kryterium włączenia na podstawie wykonanej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) oraz (jeśli dostępne) próbek biopsji płuc;	x*						
2) badanie przedmiotowe (parametry życiowe)	x						
3) badanie spirometryczne (FVC);	x						
4) morfologia krwi z rozmazem;	x						
5) oznaczenie stężenia kreatyniny;	x						
6) oznaczenie stężenia bilirubiny;	x						
7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;	x						
8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;	x						
9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;	x						
10) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO2 w spoczynku i po wysiłku w 6 MTM;	x						
11) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DLCO	x						
12) 12-odprowadzeniowe EKG;	x						
13) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;	x						
<b>Monitorowanie</b>							
1) badanie spirometryczne (co 6 miesięcy)					x		X
2) badanie laboratoryjne krwi (2, 6, 12 tydzień, następnie co 3 miesiące)		x	x	x	x	x	X
3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) (2, 6, 12 tydzień, następnie co 3 miesiące)		x	x	x	x	x	X
4) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO2 (co 6 miesięcy)					x		X
5) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DLCO (raz na pół roku)					x		X
6) 12-odprowadzeniowe EKG (raz na pół roku)					x		x

\* Założono, że TKWR wymaga 50% chorych

### 2.5.6.3 Koszt leczenia w zależności od FVC%

W modelu wyróżniono następujące koszty wchodzące w skład kosztu leczenia w zależności od FVC%:

- koszt hospitalizacji:
  - w tym odsetek chorych wymagających pobytu na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIT);
  - w tym odsetek wymagających mechanicznej wentylacji;
  - w tym odsetek przyjętych na izbę przyjęć przed hospitalizacją;
  - w tym odsetek przywiezionych do szpitala karetką;
- koszt przyjęcia na izbę przyjęć;
  - w tym odsetek przywiezionych na izbę przyjęć karetką;
- koszt porady;
  - lekarza POZ;
  - ambulatoryjnej u specjalisty;
  - pielęgniarki;
  - fizjoterapeuty;
  - inne.
- koszt badań i innych procedur:
  - TKWR;
  - RTG klatki piersiowej;
  - oceny wskazań do tlenoterapii;
  - płukania oskrzelowo-pęcherzykowego;
  - angiografii płucnej;
  - cewnikowania prawego serca;
  - inne badania.

Zużycie zasobów zostało określone na podstawie badania INPULSIS, będącego źródłem danych o skuteczności leczenia. Dane z badania pozwalają szczegółowo i dokładnie określić zapotrzebowanie tej grupy pacjentów na procedury i świadczenia medyczne. Tak szczegółowe dane dla 8 zakresów FVC% wyróżnionych w modelu są trudne do uzyskania w ankiecie wśród ekspertów. Ponadto nie odnaleziono polskich badań kosztowych dotyczących zużycia zasobów w grupie pacjentów z IPF, które mogłyby zastąpić dane z badania INPULSIS.

Informacje o zużyciu zasobów w badaniu INPULSIS zamieszczono w arkuszu 'Cost Input' modelu. Szczegółowo dane o zużyciu opisano w rozdziale 2.5.6.3.1, natomiast oszacowanie kosztów jednostkowych zamieszczono w kolejnym rozdziale (2.5.6.3.2).

Ogólną zasadę szacowania kosztu leczenia w modelu dla pacjenta znajdującego się w stanie zdrowia zdefiniowanym przez poziom FVC przedstawiono na schemacie (Ryc. 15).

Ryc. 15 Schemat szacowania kosztów leczenia chorego będącego w danym stanie zdrowia określonym poziomem FVC (za autorami modelu).



#### 2.5.6.3.1 Zużycie zasobów

Podczas badania INPULSIS zbierano dane o występowaniu świadczeń i procedur medycznych. Dane pozwoliły na określenie zużycia zasobów w populacji pacjentów z IPF. Nie odnaleziono danych o zużyciu zasobów w polskiej populacji pacjentów z IPF. Tym samym w modelu wykorzystano dane z badania INPULSIS.

W badaniu INPULSIS liczbę pacjentów wymagających zastosowania świadczeń lub procedury raportowano w zależności od poziomu FVC%. Autorzy określili, że liczba obserwacji była wystarczająca dla każdego z wyodrębnionych zakresów FVC% z wyjątkiem <40% FVC i 40-49,9%FVC (Tab. 44). Z tego względu grupy te połączono. Na podstawie tych danych oszacowano 3 miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia świadczeń i procedur (Tab. 46, Ryc. 16). Dodatkowo zbierano dane o krotności udzielenia świadczenia po jego wystąpieniu. Danych o krotności nie różnicowano w zależności od FVC%.

**Tab. 44 Liczba obserwacji dla procedur medycznych w zależności od poziomu FVC (dane z badania INPULSIS zamieszczone w modelu).**

Zakres FVC%	Liczba obserwacji
<40 - 49,9%*	■
50-59,9%	■
60-69,9%	■
70-79,9%	■
80-89,9%	■
90-99,9%	■
100-109,9%	■
≥110%	■

\* w grupie "<40%" zarejestrowano 9 obserwacji, podczas gdy w grupie "40-49,9%" 76 obserwacji.

**Tab. 45 Średnia liczba zdarzeń u pacjenta wynikająca z leczenia na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zamieszczone w modelu).**

Parametr	Wartość (SE)
<b>Hospitalizacja</b>	
Średnia liczba hospitalizacji u pacjentów z przynajmniej jedną hospitalizacją	■
Odsetek hospitalizacji z pobytem na OAiT	■
Odsetek hospitalizacji z zastosowaniem mechanicznej wentylacji	■
Odsetek hospitalizacji z nocnym pobytem na izbie przyjęć	■
Odsetek hospitalizacji, które wiązały się z transportem karetką	■
<b>Izba przyjęć</b>	
Średnia liczba zgłoszeń na izbę przyjęć	■
Odsetek zgłoszeń na izbę przyjęć z transportem karetką	■
<b>Porada lekarza POZ</b>	
Średnia liczba porad u lekarza POZ	■
<b>Porada ambulatoryjna lekarza specjalisty</b>	

Parametr	Wartość (SE)
Średnia liczba porad ambulatoryjnych	██████████
Porada pielęgniarki	
Średnia liczba porad pielęgniarki	██████████
Porada fizjoterapeuty	
Średnia liczba porad fizjoterapeuty	██████████
Inne wizyty	
Średnia liczba innych wizyt	██████████
TKWR	
Średnia liczba TKWR	██████████
RTG klatki piersiowej	
Średnia liczba RTG klatki piersiowej	██████████
Ocena zasadności tlenoterapii	
Średnia liczba ocen zasadności tlenoterapii	██████████
Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe	
Średnia liczba zabiegów	██████████
Angiografia płucna	
Średnia liczba angiografii płucnych	██████████
Cewnikowanie prawego serca	
Średnia liczba cewnikowań prawego serca	██████████
Inne badania	
Średnia liczba innych badań	██████████

**Tab. 46 Prawdopodobieństwa wystąpienia świadczeń i procedur w zależności od poziomu FVC na podstawie danych z badania INPULSIS zamieszczonych w modelu.**

Poziom FVC w zdefiniowanej grupie	3 miesięczne prawdopodobieństwo						
	Hospitalizacji	Zgłoszenia na izbę przyjęć	Porady lekarza POZ	Porady ambulatoryjnej u specjalisty	Porady pielęgniarki	Porady fizjoterapeuty	Inne wizyty
>=110%	■	■	■	■	■	■	■
100-109,9%	■	■	■	■	■	■	■
90-99,9%	■	■	■	■	■	■	■
80-89,9%	■	■	■	■	■	■	■
70-79,9%	■	■	■	■	■	■	■
60-69,9%	■	■	■	■	■	■	■
50-59,9%	■	■	■	■	■	■	■
<40-49,9%	■	■	■	■	■	■	■

Dalsza część tabeli na kolejnej stronie

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza ekonomiczna.

Poziom FVC w zdefiniowanej grupie	3 miesięczne prawdopodobieństwo						
	TKWR	RTG klatki piersiowej	Ocena zasadności tlenoterapii	Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe	Angiografia płucna	Cewnikowanie prawego serca	Inne badania
>=110%	■	■	■	■	■	■	■
100-109,9%	■	■	■	■	■	■	■
90-99,9%	■	■	■	■	■	■	■
80-89,9%	■	■	■	■	■	■	■
70-79,9%	■	■	■	■	■	■	■
60-69,9%	■	■	■	■	■	■	■
50-59,9%	■	■	■	■	■	■	■
<40-49,9%	■	■	■	■	■	■	■



## 2.5.6.3.2 Koszty jednostkowe

### 2.5.6.3.2.1 Hospitalizacja

Założono, że pacjenci z IPF są hospitalizowani w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) o kodzie D50 - Zwłóknienie i pylica płuc.

Koszt hospitalizacji w ramach tej grupy przyjęto za kosztem grupy raportowanym w statystyce JGP z 2013 roku.<sup>27</sup>

**Tab. 47 Koszt hospitalizacji pacjentów z IPF na podstawie statystyki JGP z 2013.**<sup>27</sup>

Kod	Nazwa	Koszt grupy w 2013 [zł]
D50	Zwłóknienie i pylica płuc	4422,44

Koszt pobytu na OAiIT oszacowano na podstawie statystyki JGP z 2013 roku dla JGP D50. Zgodnie z danymi z 2013 roku, 85 hospitalizacji w ramach JGP D50 wiązało się z przekazaniem pacjenta na OAiIT, co wygenerowało koszty wynoszące 2 110 260,00 zł. Koszt OAiIT dla chorego wymagającego intensywnej terapii wyniósł 24 826,59 zł (Tab. 48).

**Tab. 48 Koszt pobytu na OAiIT dla chorych wymagających intensywnej terapii w czasie hospitalizacji w ramach JGP D50 (oszacowanie własne na podstawie statystyki JGP).**<sup>27</sup>

Liczba hospitalizacji	Koszt OAiIT dla całej populacji [zł]	Koszt OAiIT przypadający na jedną hospitalizację [zł]
85	2 110 260,00	24 826,59

W modelu wyróżniono również koszt wentylacji mechanicznej. Procedura ta jest rozliczana w ramach katalogu 1b świadczeń szpitalnych (Tab. 49).

**Tab. 49 Koszt wentylacji mechanicznej w oddziale.**<sup>28</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa osobodnia	Koszt osobodnia [zł]*	Koszt podczas hospitalizacji [zł]†
5.52.01.0000243	Przewlekle w wentylacja pacjenta w oddziale	4	208	907,30

\* 1 punkt = 52 zł; † założono, że pacjent wymaga wentylacji mechanicznej przez połowę hospitalizacji - takie założenie wynikało z braku danych pozwalających określić czas stosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów z badania INPULSIS

W modelu uwzględniono koszt nocnego pobytu na izbie przyjęć przed rozpoczęciem hospitalizacji. Takie zdarzenie miało miejsce u niewielkiego odsetka hospitalizowanych, tj. u ok. 5%.

W Polsce koszty izby przyjęć rozliczane są ryczałtem. Z tego względu zaniechano szacowania kosztów porady na izbie przyjęć.

Koszt karetki oszacowano z wykorzystaniem danych ze stacji pogotowia z trzech ośrodków miejskich Pogotowia Ratunkowego: Lublina, Warszawy i Sopotu (koszty za 2013 rok), zebrane przy okazji realizacji badania kosztów zaburzeń rytmu serca. [redacted] (Tab. 50).

**Tab. 50** Koszt wyjazdu karetki na podstawie danych z 7 ośrodków (oszacowanie własne)

n	Koszt wyjazdu karetki [zł]		
	Średnia	95%CI	
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Ryc. 16** Schemat przedstawiający sposób szacowania kosztu hospitalizacji dla grupy FVC.



### 2.5.6.3.2.2 Izba przyjęć

W Polsce koszty izby przyjęć rozliczane są ryczałtem. Z tego względu zaniechano szacowania kosztów porady na izbie przyjęć.

Koszt karetki przyjęto jak w oszacowaniu dla hospitalizacji patrz Tab. 50.

### 2.5.6.3.2.3 Porady

Podstawowa opieka zdrowotna (POZ) jest finansowana poprzez roczną stawkę kapitałową, która nie zależy bezpośrednio od liczby udzielonych porad. Z tego względu przyjęto, że koszt porady lekarza POZ będzie wynosił 0 zł.

Za koszt porady ambulatoryjnej u specjalisty przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu realizowanego w poradni chorób płuc i gruźlicy (Tab. 51). Przyjęto takie założenie, gdyż koszt dotyczy porady bez badań dodatkowych.

**Tab. 51 Koszt porady ambulatoryjnej zgodnie z Zarządzeniem 79/2014/DSOZ.<sup>24</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,94

\* 1 punkt = 9,41 zł (patrz Tab. 41)

Założono, że porada pielęgniarki nie wiąże się z dodatkowym kosztem. Takie założenie przyjęto z tych samych powodów jak w przypadku porady lekarza POZ.

Koszt fizjoterapii oszacowano (Tab. 52) biorąc pod uwagę, że pacjenci będą mieli wykonywane zabiegi kinezyterapii w ramach indywidualnej pracy z pacjentem. Ze względu na brak danych dotyczących sposobu realizacji takich zabiegów przyjęto założenie, że połowa z nich zostanie wykonana ambulatoryjnie a druga połowa w warunkach domowych.

**Tab. 52 Koszt zabiegu fizjoterapii.<sup>29</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.11.01.0000073	Indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min. W warunkach ambulatoryjnych	25	25
5.11.04.0000073	Indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min. W warunkach domowych	50	49
<b>Średnia (50% w warunkach ambulatoryjnych i 50% w warunkach domowych)</b>			<b>37,00</b>

\* 1 punkt = 1 zł dla fizjoterapii ambulatoryjnej (patrz Tab. 53) oraz 1 punkt = 0,98 zł dla fizjoterapii domowej (patrz Tab. 54)

**Tab. 53 Wycena punktu w fizjoterapii ambulatoryjnej.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Creator"	0,99
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o.	0,95
łódzki	Szpital Wojewódzki Im. Prymasa Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	0,95
małopolski	Ornr "Krzeszowice" - Lecznictwo Szpitalne	0,97
podkarpacki	Szpital Wojewódzki Nr 2 Im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	1,00
śląski	Sp Zoz "Repty" Górnośląskie Centrum Rehabilitacji	1,04
wielkopolski	Bonifraterskie Centrum Zdrowia Sp. z o.o.	1,08
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>1,00</b>

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

**Tab. 54 Wycena punktu w fizjoterapii domowej.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	N.Z.O.Z. Ośrodek Rehabilitacji Euro-Med Sp.z o.o.	1,00
mazowiecki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Medyczne	1,16
podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Novi-Med	0,89
podlaski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Omni-Med.	0,90
śląski	Centrum Opieki i Rehabilitacji "Zdrowie" Sp. z o.o.	0,93
świętokrzyski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Lib-Med" Barbara Liberek	1,00
wielokopolski	Euro-Med Sp. z o.o.	0,98
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>0,98</b>

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

W modelu wymieniono również kategorię inne porady, jednak bez definicji. Założono, że porady te będą realizowane w ramach POZ a zatem nie będą generować dodatkowych kosztów.

#### 2.5.6.3.2.4 Badania i inne procedury

##### *Tomografia komputerowa*

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości jest badaniem kosztochłonnym. Koszt tej procedury to 262,20 zł (patrz Tab. 40).

##### *RTG klatki piersiowej*

Koszt RTG klatki piersiowej to koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu (patrz Tab. 39), tj. 65,87 zł.

##### *Ocena zasadności tlenoterapii*

Nie odnaleziono oddzielnej procedury związanej z oceną zasadności stosowania tlenoterapii. W ramach konsultacji telefonicznej z ekspertem klinicznym uzyskano informację, że taka ocena jest wykonywana w poradni specjalistycznej.<sup>30</sup> Założono, że taka ocena będzie odbywać się w ramach porady ambulatoryjnej. Koszt tej porady będzie wynosił 32,94 zł (patrz Tab. 51).

##### *Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe*

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe może być wykonane w ramach bronchoskopii fiberoskopowej.<sup>31</sup> Koszt tej procedury to 263,48 zł (Tab. 55).

**Tab. 55 Koszt płukania oskrzelowo-pęcherzykowego przeprowadzanego w ramach bronchoskopii.<sup>24</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.31.00.0000057	Bronchoskopia fiberoskopowa	28	263,48

\* 1 punkt = 9,41 zł (patrz Tab. 41)

##### *Angiografia płucna*

Angiografia płucna to badanie kosztochłonne. Jego koszt to 480,70 zł (Tab. 56).

**Tab. 56 Koszt angiografii płucnej.<sup>24</sup>**

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	55	480,70

\* 1 punkt = 8,74 zł (patrz Tab. 42)

##### *Cewnikowanie prawego serca*

Cewnikowanie prawego serca wykonywane jest jako procedura szpitalna. Badanie to może być wykonane w ramach JGP E27 Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne. Koszt

tej procedury określono na podstawie kosztu grupy ze statystyki JGP z 2013 roku (Tab. 57).

**Tab. 57 Koszt cewnikowania prawego serca na podstawie statystyki JGP z 2013.<sup>27</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Koszt grupy wg statystyki JGP z 2013 [zł]
E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	1651,64

#### *Inne procedury*

Koszt innych procedur określono w ten sam sposób jak autorzy modelu centralnego, tj. przyjęto, że koszt tych procedur jest zbliżony do kosztu bronchoskopii. Autorzy modelu wymienili, że do innych procedur należały kolejno: bronchoskopia, badanie płwociny, przezoskrzelowa biopsja płuc, i inne. Nie zamieszczono informacji o udziale tych procedur. Koszt badania płwociny jest mniejszy, natomiast koszt przezoskrzelowej biopsji płuc większy w porównaniu z kosztem bronchoskopii.<sup>24</sup> Biorąc pod uwagę powyższe przyjęte założenie uznano za optymalne.

#### **2.5.6.4 Koszt zaostrzenia**

Zaostrzenie choroby prowadziło w większości przypadków do hospitalizacji. Rządziej chorzy zgłaszali się na izbę przyjęć, do specjalisty lub lekarza POZ.

**Tab. 58 Zużycie zasobów wynikające z zaostrzenia choroby na podstawie danych z badania INPULSIS.**

Procedura	Całkowita liczba zaostrzeń w badaniu INPULSIS	Liczba pacjentów korzystająca z procedury	3 miesięczne prawdopodobieństwo	Źródło
Hospitalizacja	■	■	■	Analiza post-hoc badania INPULSIS (dane przekazane przez zleceniodawcę)
Izba Przyjęć		■	■	
Porada lekarza POZ		■	■	
Porada ambulatoryjna		■	■	

Do oszacowania kosztu hospitalizacji w zaostrzeniu wykorzystano dane z badania INPULSIS:

- średnią liczbę hospitalizacji wynoszącą ■;
- średnią liczbę dni hospitalizacji z powodu zaostrzenia wynoszącą ■.

Do oszacowania kosztu porady ambulatoryjnej, porady lekarza POZ wykorzystano średnią liczbę porad występujących we wcześniejszym oszacowaniu kosztu w zależności od FVC.

Koszt zaostrenia został obliczony jako suma kosztów 4 procedur (oszacowane: 3 miesięczne prawdopodobieństwo x natężenie x czas trwania (o ile występuje) x koszt jednostkowy).

Koszty jednostkowe dla wymienionych procedur są takie same jak koszty jednostkowe dla oszacowania kosztu leczenia zależnego od FVC% (patrz rozdział 2.5.6.3)

**Tab. 59 Oszacowany koszt zaostrenia na podstawie zużycia w badaniu INPULSIS.**

Procedura	Koszt jednostkowy [zł]	Całkowity koszt [zł]†
Hospitalizacja	4422,44*	██████
Izba Przyjęć	0,00	██
Porada lekarza POZ	0,00	██
Porada ambulatoryjna	32,94	██
Całkowity koszt zaostrenia	-	██████

\* za całą hospitalizację (uwzględnia liczbę dni); †koszt po uwzględnieniu zużycia zasobów z badania INPULSIS

**Tab. 60 Koszt hospitalizacji wynikającej z zaostrenia choroby.<sup>27</sup>**

Kod	Nazwa	Koszt grupy w 2013 [zł]
D50	Zwłóknienie i pylica płuc	4422,44

### 2.5.6.5 Koszt tlenoterapii

Pacjenci z hipoksemią w spoczynku powinni otrzymywać długotrwałą tlenoterapię.<sup>32</sup>

Ze względu na brak spójności i małą liczebność populacji dokładna ocena zużycia tlenoterapii na podstawie wyników badania INPULSIS nie była możliwa. Z tego względu autorzy badania w oszacowaniu zużycia wykorzystali wytycznych NICE.<sup>32</sup> Choć korelacja pomiędzy dusznością a poziomem FVC jest słaba, wytyczne NICE sugerują, że zmniejszenie FVC o 10% jest znaczące i pacjenci z takim zmniejszeniem powinni mieć zaoferowaną tlenoterapię. Zważając, że stan pacjentów z 80% FVC jest relatywnie dobry, założono że spadek poniżej tego progu będzie skutkował koniecznością tlenoterapii. Tlenoterapia domowa jest finansowana jako świadczenie kontraktowane odrębnie. Oszacowany koszt tlenoterapii zamieszczono w Tab. 61.

**Tab. 61 Koszt tlenoterapii domowej.**

Koszt osobodnia terapii [zł]	3 miesięczny koszt [zł]*
11,11	1013,79

\* 91,25 dnia (365/12\*3)

**Tab. 62 Wycena osobodnia tlenoterapii domowej.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIÓGÓRSKIEJ	11,00
lubelski	"MS CLINSEARCH" SPECJALISTYCZNY NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	9,90
małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY	11,00
opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	11,00
pomorski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANUSZA KORCZAKA	12,00
świętokrzyski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	11,00
wielkopolski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KONINIE	11,90
Średnia arytmetyczna		11,11

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

### 2.5.6.6 Koszt opieki paliatywnej

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi zaleca się objęcie opieką paliatywną pacjentów w schyłkowym etapie przewlekłej choroby płuc.<sup>33</sup>

W ostatnim roku życia chorego w modelu naliczano koszt opieki paliatywnej. Średni koszt opieki paliatywnej w cyklu dla ostatniego roku życia pacjenta oszacowano na podstawie zużycia raportowanego w sprawozdaniach merytorycznych Hospicjum św. Wawrzyńca z Gdyni z lat 2010-2012.<sup>34</sup> Ograniczeniem tego oszacowania jest brak danych tylko dla populacji z IPF. Takie dane byłyby trudno dostępne z uwagi na relatywnie małą populację chorych w porównaniu do ogółu pacjentów korzystających z opieki paliatywnej.



**Tab. 63** Oszacowanie kosztu opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Hospicjum św. Wawrzyńca <sup>34</sup>

	Domowe hospicjum	Hospicjum stacjonarne	Średni koszt [zł]	Koszt w cyklu (średni koszt rozbity na 4 cykle w roku) [zł]
Średni czas pobytu 2010 [dni]	38	26	-	-
Liczba pacjentów 2010	782	318	-	-
Średni czas pobytu w 2011 [dni]	52	20	-	-
Liczba pacjentów objętych opieką w 2011	702	401	-	-
Średni czas pobytu w 2012 [dni]	53	20	-	-
Liczba pacjentów objętych opieką w 2012	627	388	-	-
Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2010 [%]	71,09%	28,91%	-	-
Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2011 [%]	63,64%	36,36%	-	-
Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 [%]	61,77%	38,23%	-	-
Średni koszt/ pacjenta w 2010 [zł]	1638,94	5653,18	2799,42	699,86
Średni koszt/pacjenta w 2011 [zł]	2242,76	4348,60	3008,35	752,09
Średni koszt/pacjenta w 2012 [zł]	2285,89	4348,60	3074,39	768,60
<b>Średni koszt w cyklu na podstawie danych z 2010-2012 [zł]</b>	-	-	-	<b>740,18</b>

**Tab. 64 Koszt osobodnia w hospicjum domowym.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena osobodnia [zł]
Dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej I Hospicyjnej Sp. z o.o.	46,25
Kujawsko-pomorski	Nzoz Dom Sue Ryder Prowadzony Przez Pallmed Sp. z o.o.	40,00
Lubuski	Hospicjum Św. Kamila	39,00
Mazowiecki	Ośrodek Hospicjum Domowe NZOZ Zgromadzenia Księża Marianów	44,00
Podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	48,00
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej Im. Jana Pawła II w Suwałkach	37,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Średnia arytmetyczna		43,13

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

**Tab. 65 Koszt osobodnia opieki w hospicjum stacjonarnym.<sup>26</sup>**

Oddział*	Nazwa świadczeniodawcy*	Wycena osobodnia [zł]
Dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej I Hospicyjnej Sp. z o.o.	200,00
Kujawsko-pomorski	NZOZ Dom Sue Ryder Prowadzony przez Pallmed Sp. z o.o.	230,00
Lubuski	Hospicjum Św. Kamila	210,00
Mazowiecki	Hospicjum Opatrzności Bożej Księża Orioniści	220,00
Podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	210,00
Podlaski	Hospicjum "Dom Opatrzności Bożej" NZOZ	210,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242,00
Średnia arytmetyczna		217,43

\*Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

### 2.5.6.7 Koszt działań niepożądanych

Działaniom niepożądanym przypisano odpowiednio JGP lub poradę (Tab. 66).

**Tab. 66 Koszt leczenia działań niepożądanych<sup>27</sup>**

Działanie niepożądane	Koszt [zł]	Założenie
Ciężkie zdarzenia kardiologiczne	9975,92	Przypisano koszt leczenia ostrego zawału serca. Procedury de dykowane ostremu zawałowi serca wzięto udziałem w wystąpieniach. Oszacowanie kosztu zamieszczono w Tab. 67.
Ciężkie zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego	1473,98	Przypisano koszt grupy F46 Choroby jamy brzusznej z 2013 roku.
Perforacje przewodu pokarmowego	3489,85	Zdarzeniu przypisano zabiegi związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego: F61 i F62. Oszacowanie średniego kosztu grupy zamieszczono w Tab. 68.
Zaburzenia skóry	32,94	Przypisano koszt porady ambulatoryjnej (koszt świadczenia W11, patrz oszacowanie Tab. 51). Zgodnie z informacją z badania CAPACITY zdarzenia te zazwyczaj były łagodne i nie prowadziły do hospitalizacji.

**Tab. 67 Koszt ciężkiego zdarzenia kardiologicznego<sup>27</sup>**

Nazwa grupy	Liczba wystąpień w 2013	Udział w wystąpieniach	Koszt grupy w 2013 [zł]
E10 OZW - diagnostyka inwazyjna	6969	5,37%	4612,99
E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI	1660	1,28%	16613,81
E12 OZW - LECZENIE INWAZYJNE ZŁOŻONE	50540	38,92%	13747,18
E13 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 3 DNI (cały rok)	30322	23,35%	12403,69
E14 OZW - LECZENIE INWAZYJNE < 4 DNI (cały rok)	11407	8,78%	9325,29
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	12277	9,45%	2642,58
E17 OZW < 70 R.Ż.	6447	4,96%	1668,97
E18 OZW BEZ UNIESIENIA ST	10201	7,85%	1478,92

Nazwa grupy	Liczba wystąpień w 2013	Udział w wystąpieniach	Koszt grupy w 2013 [zł]
E19 OZW - LECZENIE Z ZASTOSOWANIEM LEKU TROMBOLITYCZNEGO DRUGIEJ/ TRZECIEJ GENERACJI	48	0,04%	6369,97
Średnia ważona (waga: udział w wystąpieniach)			9975,92

**Tab. 68 Koszt perforacji przewodu pokarmowego.<sup>27</sup>**

Nazwa grupy	Liczba wystąpień w 2013	Udział w wystąpieniach	Koszt grupy w 2013 [zł]
F61 Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	265	2,59%	6563,26
F62 Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	9960	97,41%	3408,08
Średnia ważona (waga: udział w wystąpieniach)			3489,85

## 2.6 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy (patrz Tab. 69).

**Tab. 69 Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.**

Scenariusz	Uzasadnienie
Zaostrzenia raportowane przez badaczy	W badaniu zaostrzenia zgłaszali badacze sprawujący bezpośrednią opiekę nad pacjentami. Zaostrzenia te były następnie oceniane przez niezależną komisję. Jako bardziej wiarygodne uznano zaostrzenia ocenione przez niezależny zespół. Sprawdzono jak zmiana tego założenia wpłynie na wyniki analizy.
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego	Kryterium wyłączenia z programu zostało uwzględnione w scenariuszu podstawowym. Istnieje rozbieżność w definicji pomiędzy kryterium wyłączenia w programie a kryterium wyłączenia w modelu. Testowano wpływ braku kryterium wyłączenia na wyniki analizy.

Scenariusz	Uzasadnienie
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia	W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia ponownego zaostrzenia. Z uwagi na małą częstość tego zjawiska ryzyko ponownego zaostrzenia zostało określone jak dla pierwszego zaostrzenia. Sprawdzono jak zmiana tego założenia wpłynie na wyniki analizy.
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM.
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Uwzględnienie dawek inicjujących terapię pirfenidonem	<p>Model nie przewidywał uwzględnienia wpływu dawek inicjujących (do 14 dnia terapii) na koszt pirfenidonu. Model wymagał wprowadzenia dziennego kosztu pirfenidonu. W scenariuszu podstawowym dzienny koszt pirfenidonu oszacowano dla dawki stosowanej od 14 dnia terapii z uwagi na relatywnie krótki okres inicjowania terapii w zględem czasu leczenia.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości zmodyfikowano wyniki scenariusza podstawowego tak by uwzględniały wpływ terapii inicjującej. Z uwagi na 3-miesięczne cykle w modelu od kosztu całkowitego odjęto różnicę w koszcie pomiędzy dzienną dawką, a dawką terapii inicjującej dla 14 dni.</p>

**Tab. 70 Porównanie wartości wejściowych dla scenariusza podstawowego i scenariuszy analizy wrażliwości.**

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość/wybrana opcja w scenariuszu podstawowym	Wartość/wybrana opcja w scenariuszu analizy wrażliwości
Zaostrzenia raportowane przez badaczy	Wybrana opcja: zaostrzenia wg oceny niezależnej komisji	Wybrana opcja: zaostrzenia wg oceny badaczy
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego	Wybrana opcja: zaprzestanie leczenia z powodu zmniejszenia FVC% o 10% z utratą skuteczności leczenia	Wybrana opcja: brak zaprzestania leczenia w przypadku zmniejszenia FVC% o 10%
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia	Wybrana opcja: dopuszczalna możliwość wystąpienia ponownego zaostrzenia	Wybrana opcja: brak możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	<p>Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 3,5%</p> <p>Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%</p>	<p>Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 0%</p> <p>Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%</p>

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość/wybrana opcja w scenariuszu podstawowym	Wartość/wybrana opcja w scenariuszu analizy wrażliwości
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 3,5%	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 5%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 3,5%	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych: 0%
Uwzględnienie dawek inicjujących terapię pirfenidonem	Koszt dziennej dawki ██████ Koszt pierwszych 14 dni = ██████	Koszt dawek proporcjonalnie do dawki pełnej. Koszt pierwszych 14 dni = ██████ Wartość ██████ odjęto od kosztu całkowitego.

Dodatkowo wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe założenia i przyjęte rozkłady opisano w tabeli poniżej.

**Tab. 71 Założenia do probabilistycznej analizy wrażliwości.**

Parametr	Rozkład	Założenia/źródło
Prawdopodobieństwa		
Przeżycie całkowite	Wielowymiarowy rozkład normalny	Dekompozycja Choleskiego na podstawie macierzy wariancyjno-kowariancyjnej
Zaostrzenia	Wielowymiarowy rozkład normalny	Dekompozycja Choleskiego na podstawie macierzy wariancyjno-kowariancyjnej
Zmniejszenie FVC%	Wielowymiarowy rozkład normalny	Dekompozycja Choleskiego na podstawie macierzy wariancyjno-kowariancyjnej
Ryzyko zaprzestania leczenia (z badania) dla nintedanibu	Beta	Dolny 95%CI=0,040; Górny 95%CI=0,105; na podstawie współczynników dla modelu wykładniczego
Ryzyko zaprzestania leczenia (z badania) dla pirfenidonu	Beta	Założono SE=0,0167 (kowariant dla zaprzestania leczenia nintedanibem)
Ryzyko AE		
Wysypka (PFN)	Beta	Badanie CAPACITY
Nadwrażliwość na światło (PFN)	Beta	Badanie CAPACITY
Ciężkie zdarzenia sercowe (PBO, NDB, PFN)	Beta	Badanie IMPULSIS (PBO i NDB), badanie CAPACITY (PFN)

Parametr	Rozkład	Założenia/źródło
Ciężkie zdarzenia GI (PBO, NDB, PFN)	Beta	Badanie INPULSIS (PBO i NDB), badanie CAPACITY (PFN)
Perforacja przewodu pokarmowego (NDB)	Beta	Badania INPULSIS i TOMORROW
Dane z porównania pośredniego		
HR dla przeżycia całkowitego (NDB vs PFN)	[REDACTED]	[REDACTED]
HR dla zaostrzeń (NDB vs. PFN), NDB - dla zaostrzeń raportowanych przez badaczy	[REDACTED]	[REDACTED]
HR dla zaostrzeń (NDB vs. PFN), NDB - dla zaostrzeń raportowanych przez niezależną komisję	[REDACTED]	[REDACTED]
HR dla zmniejszenia FVC% o 10% (NDB vs PFN)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt programu lekowego		
Koszt	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty AE		
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	Log-normalny (średnia= 9,21; SE=0,158)	6983,14- 12968,70 zł (+/- 30%)
Ciężkie zdarzenia GI	Log-normalny (średnia= 7,30; SE=0,158)	1031,79- 1916,17 zł (+/- 30%)
Perforacja przewodu pokarmowego	Log-normalny (średnia= 8,16; SE=0,158)	2442,90- 4536,81 zł (+/- 30%)
Zaburzenia dot. skóry	Log-normalny (średnia= 3,49; SE=0,158)	23,06- 42,82 zł (+/- 30%)
Zużycie zasobów		
Liczba hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Rozkład	Założenia/źródło
Średni czas trwania hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek w OAiT	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek wymagający wentylacji mechanicznej	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek przyjętych na izbie przyjęć	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek przywiezionych karetką	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba porad na izbie przyjęć	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek przyjętych na izbie przyjęć, którzy zostali przywiezieni karetką	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba porad POZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba porad ambulatoryjnych	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba porad pielęgniarki	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba zabiegów fizjoterapeutycznych	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba innych porad	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba TKWR	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba RTG klatki piersiowej	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba porad oceniających zapotrzebowanie na tlenoterapię	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	Rozkład	Założenia/źródło
Liczba płukania oskrzelowo-pęcherzykowego		
Liczba angiografii płucnych		
Liczba cewnikowań prawego serca		
Liczba innych badań		
Zaostrzenie: liczba hospitalizacji		
Zaostrzenie: czas trwania hospitalizacji		
Bazowe zużycie dla FVC% od 100 do 40%		
Koszt zaostrzenia		
Koszt opieki paliatywnej		
Użyte czności FVC%		
FVC% 90		
FVC% 80		
FVC% 70		
FVC% 60		
FVC% 50		
FVC% 40		
Zmniejszenie użyte czności z powodu zaostrzenia ocenionego przez badaczy		

Parametr	Rozkład	Założenia/źródło
1 miesiąc	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejne miesiące	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie użyteczności z powodu zaostrzenia ocenionego przez niezależną komisję		
1 miesiąc	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejne miesiące	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie użyteczności z powodu AE		
Ciężkie zdarzenia sercowe	Beta ( $\alpha=34,04$ ; $\beta=137,859$ )	Dolny CI=-0,2574; Górny CI=-0,1386; assume 30% variation around mean value
Ciężkie zdarzenia GI	[REDACTED]	[REDACTED]
Perforacja przewodu pokarmowego	Beta ( $\alpha=37,53$ ; $\beta=280,518$ )	Dolny CI=-0,1534; Górny CI=-0,0826 (+/- 30%)
Zaburzenia skóry	Beta ( $\alpha=39,10$ ; $\beta=437,755$ )	Dolny CI=-0,1066; Górny CI=-0,0574; (+/- 30%)

## 2.7 Analiza progowa

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności (próg efektywności kosztowej) ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 119 577 zł za QALY.<sup>35</sup>

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Ofev®, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki oszacowań ceny progowej w scenariuszu z RSS jest tożsamy z wynikiem oszacowania dla scenariusza bez RSS.

## 2.8 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych;
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%);
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.9 Walidacja

### ***Walidacja wewnętrzna***

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### ***Walidacja konwergencji***

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 2 publikacje oceniającą efektywność kosztową nintedanibu – Loveman 2014<sup>36</sup> oraz Loveman 2015<sup>37</sup> (raportujące tę samą analizę).

Różnica QALY między nintedanibem a BSC w analizie Loveman 2014/Loveman 2015 jest większa niż w analizie na podstawie modelu zleceniodawcy (1,03 QALY vs 0,239 QALY). Podobnie różnica między nintedanibem a pirfenidonem jest większa w analizie Loveman 2014 w porównaniu z analizą na podstawie modelu zleceniodawcy (0,67 QALY vs 0,067 QALY). Na tej podstawie można stwierdzić, że oszacowania w modelu zleceniodawcy są konserwatywne względem wartości z publikacji Loveman 2014/Loveman 2015.

### ***Walidacja zewnętrzna***

Została wykonana przez autorów modelu i opisana w rozdziałach 2.5.3.2.4 i 2.5.3.5.3.

### 3 WYNIKI

#### 3.1 Porównanie z BSC

##### 3.1.1 Scenariusz podstawowy

Terapia nintedanibem pozwala na uzyskanie dodatkowych █████ QALY w porównaniu z BSC. Odnotowano oszczędności wynikające ze zmniejszenia ryzyka zaostrzenia oraz przesunięcia w czasie rozpoczęcia korzystania z opieki paliatywnej. Mimo to terapia nintedanibem wiąże się z większym kosztem leczenia. Różnica w kosztach między nintedanibem a BSC wyniosła ok. █████ tys. zł, z czego większość stanowią koszty nabycia nintedanibu. Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka powoduje zmniejszenie kosztu nabycia preparatu Ofev® i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia różnicy w całkowitych kosztach do █████. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 887 949,83 zł/QALY i █████ odpowiednio bez i z RSS (Tab. 72).

**Tab. 72 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: porównanie z BSC.**

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	BSC	Różnica	Nintedanib	BSC	Różnica
QALY	████	████	████	████	████	████
Koszt leku [zł]	████████	████	████████	████████	████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████████	████	████████	████████	████
Koszt programu [zł]	████████	████	████████	████████	████	████████
Koszt tlenoterapii [zł]	████████	████████	████	████████	████████	████
Koszt zaostrzenia [zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt opieki paliatywnej [zł]	████████	████████	████	████████	████████	████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	887 949,83	-	-	████████

Wyznaczone progowe ceny zbytu zamieszczono w Tab. 73.

**Tab. 73 Progowe ceny zbytu netto dla preparatu Ofev® bez uwzględnienia RSS: porównanie z BSC.**

Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████

### 3.1.2 Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki spośród testowanych parametrów miała zmiana stopy dyskontowej. Brak dyskontowania efektów zdrowotnych prowadzi do zwiększenia efektywności kosztowej nintedanibu. Analiza z uwzględnieniem danych dla zastrzeżeń zgłoszonych przez badaczy prowadzi do zwiększenia wartości ICUR. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane dla zastrzeżeń od niezależnej komisji. Dane te uznano za bardziej wiarygodne. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 74.

**Tab. 74 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z BSC.**

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	BSC	Różnica	Nintedanib	BSC	Różnica
Zastrzeżenia raportowane przez badaczy						
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Całkowity koszt [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	993 978,09	-	-	██████████
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego						
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Całkowity koszt [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	857 722,00	-	-	██████████
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zastrzeżenia						
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	BSC	Różnica	Nintedanib	BSC	Różnica
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	890 220,56	-	-	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	763 138,43	-	-	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	970 712,99	-	-	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych						
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	703 501,13	-	-	████████

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości (Tab. 75).

**Tab. 75 Progowa cena zbytu netto preparatu Ofev® dla scenariuszy analizy wrażliwości: porównanie z BSC.**

Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Zaostżenia raportowane przez badaczy		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████

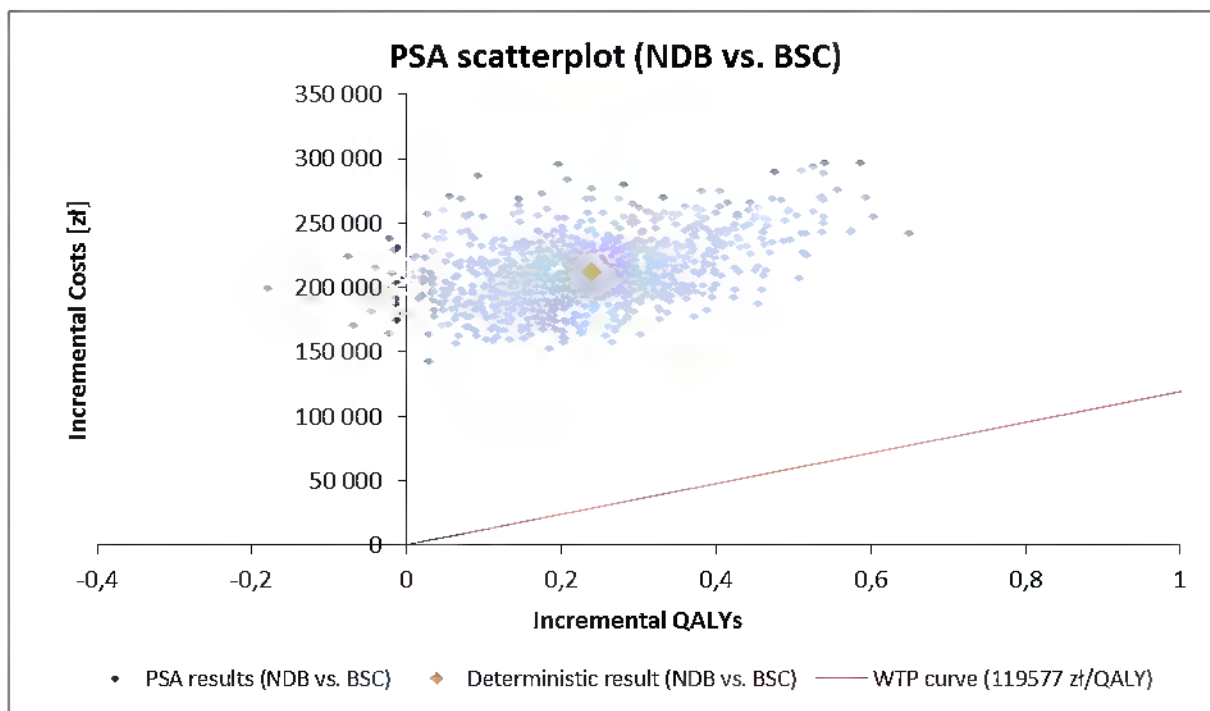
Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████

Wyniki analizy probabilistycznej zamieszczono w postaci ryciny (patrz Ryc. 17, Ryc. 18).

**Ryc. 17 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza z RSS dla porównania z BSC.**



Ryc. 18 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza bez RSS dla porównania z BSC.



## 3.2 Porównanie z pirfenidonem

### 3.2.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki porównania wskazują na przewagę nintedanibu nad pirfenidonem zarówno pod względem efektów zdrowotnych jak i kosztów leczenia.

Liczba dodatkowych QALY wyniosła [redacted] QALY. Różnica w całkowitym koszcie to ok. [redacted] i [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS.

Biorąc pod uwagę powyższe nintedanib dominuje nad pirfenidonem (Tab. 76).



**Tab. 76 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: porównanie z pirfenidonem.**

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica
QALY	████	████	████	████	████	████
Koszt leku [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████
Koszt programu [zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt tlenoterapii [zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt zaostrzenia [zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt opieki paliatywnej [zł]	████	████	████	████	████	████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	<b>Dominacja nintedanibu</b>	-	-	████████

Wyznaczone progowe ceny zbytu zamieszczono w Tab. 77.

**Tab. 77 Progowe ceny zbytu netto dla preparatu Ofev® bez uwzględnienia RSS: porównanie z pirfenidonem.**

Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████

### 3.2.2 Analiza wrażliwości

Zmiana parametrów nie zmieniła wniosków z analizy dla scenariusza podstawowego. Uwzględnienie dawek inicjujących terapię pirfenidonem zmniejszyło różnicę w kosztach o ok. 7%, co jednakże nie zmieniło wniosków z analizy.

**Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z pirfenidonem.**

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica
Zaostrzenia raportowane przez badaczy						
QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt [zł]	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	■
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego						
QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt [zł]	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	■
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia						
QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt [zł]	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt [zł]	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt [zł]	■	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	■

	Analiza bez RSS			Analiza z RSS		
	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica	Nintedanib	Pirfenidon	Różnica
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych						
QALY	████	████	████	████	████	████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	████████
Uwzględnienie dawek inicjujących terapię pirfenidonem						
QALY	████	████	████	████	████	████
Całkowity koszt [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	Dominacja nintedanibu	-	-	████████

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto dla scenariuszy analizy wrażliwości (Tab. 79).

**Tab. 79 Progowa cena zbytu netto preparatu Ofev® dla scenariuszy analizy wrażliwości: porównanie z pirfenidonem.**

Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Zaostrzenia raportowane przez badaczy		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████
Bez uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████
Brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	████████

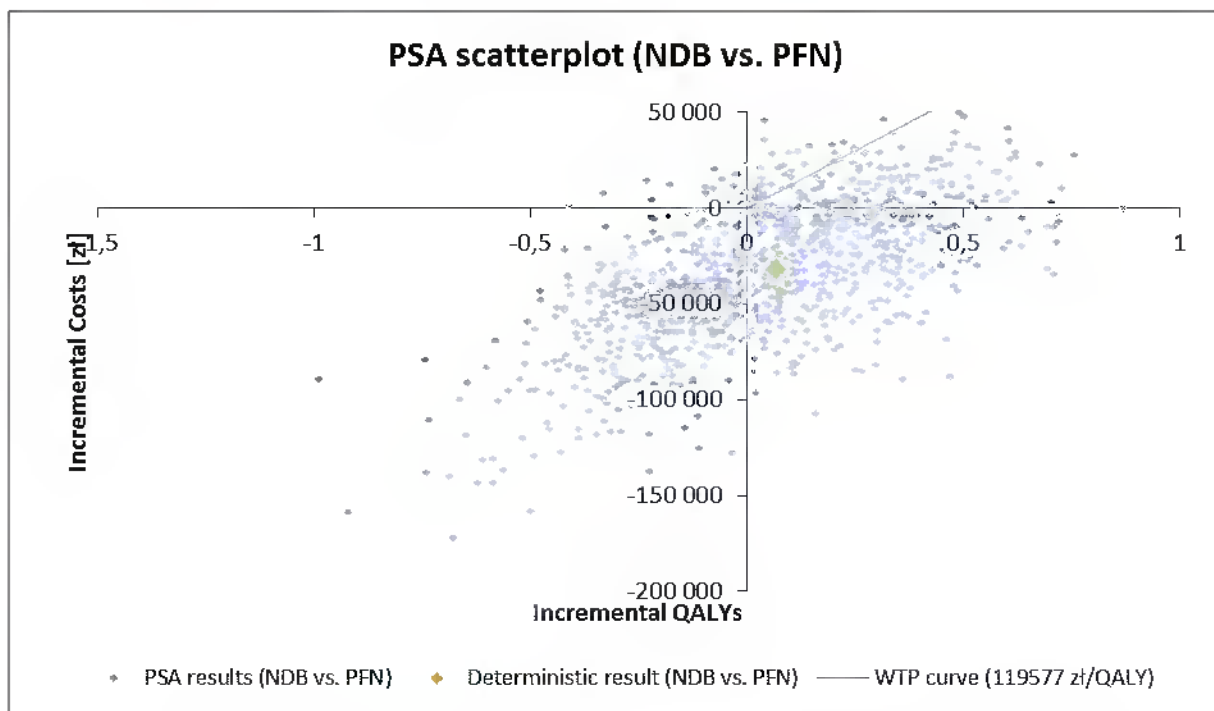
Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████
Uwzględnienie dawek inicjujących terapii pirfenidonem		
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg	██████████
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg	██████████

Wyniki analizy probabilistycznej zamieszczono w postaci ryciny (Ryc. 19, Ryc. 20).

**Ryc. 19 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza z RSS dla porównania z pirfenidonem.**



Ryc. 20 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza bez RSS dla porównania z pirfenidonem.



## **4 OGRANICZENIA**

Ograniczeniem analizy jest konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badań randomizowanych. Jest to ograniczenie występujące w większości analiz ekonomicznych wykonywanych w horyzoncie dożywotnym. Wynika to z faktu ograniczonego okresu obserwacji w badaniach klinicznych.

Innym ograniczeniem analizy jest brak opublikowania niektórych danych uwzględnionych w modelu. W modelu wykorzystano bardziej szczegółowe dane z badania INPULSIS niż opublikowane w publikacji Richeldi 2014<sup>8</sup>. Dostęp autorów modelu do szczegółowych wyników badania INPULSIS (w tym do danych pojedynczych pacjentów) umożliwił bardziej precyzyjne modelowanie kohorty oraz odpowiednie sparametryzowanie modelu.

Jednym z ograniczeń analizy może być również wykorzystanie zużycia zasobów raportowanego w badaniu INPULSIS do oszacowania kosztów leczenia. Wykorzystano dane z badania INPULSIS zakładając, że standard leczenia (częstość hospitalizacji, porad i badań) w Polsce nie różni się znacząco od opisanego w badaniu INPULSIS. Nie odnaleziono publikacji pozwalających na określenie zużycia zasobów w Polsce dla populacji pacjentów z IPF. Z uwagi na ograniczoną populację pacjentów z IPF uznano, że ekspertom klinicznym będzie trudno wskazać zużycie zasobów w sposób tak szczegółowy jak w badaniu INPULSIS.

Ograniczeniem analizy jest również wykorzystanie wyników porównania pośredniego do określenia efektywności kosztowej nintedanibu względem pirfenidonu. W toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem.

Ograniczeniem porównania nintedanibu z pirfenidonem jest brak informacji o obowiązujących RSS dla pirfenidonu i wpływie tych mechanizmów na cenę leku. Z tego względu koszt pirfenidonu określono na podstawie oficjalnej najniższej ceny obowiązującej w Europie.

## 5 DYSKUSJA

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Jest to kohortowy model Markowa z dyskretnymi zdarzeniami. Horyzont czasowy jest podzielony na 3-miesięczne cykle.

Stany zdrowia zostały wyróżnione z uwagi na poziom FVC%. Parametr ten jest uznanym i szeroko stosowanym wskaźnikiem w badaniach klinicznych w populacji z IPF<sup>2</sup> a także determinował stany zdrowia w modelu NICE zbudowanym do oceny rehabilitacji pacjentów z IPF.<sup>4</sup> Autorzy modelu uznali, że wyróżnienie w modelu zakresów FVC% różniących się o 10 punktów procentowych jest właściwe dla przeprowadzanej analizy. Zgodnie z badaniami minimalna klinicznie istotna różnica dla FVC% waha się w zakresie 2-6%<sup>2</sup> lub wynosi 10%.<sup>2,3</sup> Oprócz zmiany FVC%, w modelu uwzględniono również ostre zaostrzenia w IPF. Uwzględnienie tych zdarzeń wynikało z ich dramatycznego przebiegu. Ostre zaostrzenia często kończą się zgonem i uważane są za główną przyczynę śmierci chorych na IPF.

Leczenie nintedanibem porównano z leczeniem objawowym za które uznano brak aktywnego leczenia. Obecnie w Polsce nie są refundowane leki zalecane w leczeniu IPF – w tym pirfenidon. Pirfenidon jest drogim lekiem, co znacznie ogranicza dostępność terapii.

Wykonano również ocenę efektywności kosztowej refundacji nintedanibu w porównaniu z pirfenidonom. Tym samym założono, że oba leki są refundowane.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa zdarzeń pochodziły z badań klinicznych nintedanibu (INPULSIS i TOMORROW) dla ocenianej technologii i BSC. Dane dla pirfenidonu określono poprzez porównanie pośrednie wykonane na podstawie danych z badania klinicznego pirfenidonu (CAPACITY).

Koszt jednostkowy procedur i świadczeń określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zużycie zasobów określono na podstawie danych z badania INPULSIS. Zużycie zasobów zostało zróżnicowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta a nie od stosowanej interwencji. Nie odnaleziono publikacji pozwalających na określenie zużycia zasobów w populacji polskich pacjentów z IPF.

Użyteczności stanów zdrowia zostały określone na podstawie wyników badania INPULSIS. W badaniu stosowano kwestionariusz EQ-5D. Jest to uznany i szeroko stosowany kwestionariusz do określania użyteczności stanów zdrowia.

W proponowanym programie lekowym występuje kryterium wyłączenia wynikające z progresji choroby. Kryterium to uwzględniono w modelu poprzez włączenie reguły zaprzestania leczenia u pacjentów ze zmniejszeniem FVC% o 10%. Wyniki analizy z regułą wykluczenia z leczenia są gorsze niż z pominięciem tej reguły.

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia – Loveman 2014.<sup>36</sup> W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono publikację Loveman 2015. Publikacja Loveman 2015<sup>37</sup> zawiera wyniki analizy ekonomicznej opisane wcześniej w Loveman 2014. Zastosowany model wykorzystuje stany Markowa. Analizę wykonano z perspektywy płatnika (kraj analizy – Wielka Brytania). Wyróżniono następujące stany zdrowia: brak progresji, stan po progresji, transplantacja płuc, zgon. Progresję zdefiniowano jako zmniejszenie o  $\geq 10\%$  (punktów procentowych) przewidywanego FVC. Dane dotyczące skuteczności ocenianych interwencji pochodziły z wykonanej w tym celu metaanalizy sieciowej. Analizę wykonano w horyzoncie dożywotnym (30 lat).

Autorzy porównali następujące interwencje:

- BSC;
- azatioprynę z prednizolonem;
- N-acetylocysteinę z azatriopryną i prednizolonem;
- N-acetylocysteinę stosowaną wziewnie;
- sildenafil;
- pirfenidon;
- nintedanib.

Spśród ocenionych interwencji największy efekt zdrowotny stwierdzono dla nintedanibu. Zysk QALY względem BSC wyniósł 1,03. Stosowanie nintedanibu wiąże się z większym kosztem niż BSC. Wartość ICUR dla nintedanibu w porównaniu z BSC to 132 658 funtów/QALY.

W porównaniu z pirfenidonom nintedanib generuje większe koszty, ale też większy zysk QALY. ICUR dla nintedanibu względem pirfenidonu to 103 724 funty/QALY.<sup>2</sup>

Różnica QALY między nintedanibem a BSC w analizie Loveman 2014<sup>36</sup> jest większa niż w analizie na podstawie modelu zleceniodawcy (1,03 QALY vs 0,239 QALY). Podobnie różnica między nintedanibem a pirfenidonom jest większa w analizie Loveman 2013 w porównaniu z analizą na podstawie modelu zleceniodawcy (0,67 QALY vs 0,067 QALY). Różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy modelem Loveman 2014 a modelem zleceniodawcy wynikają głównie z wyników metaanalizy. W odnalezionej analizie iloraz szans (OR) między nintedanibem a placebo dla punktu końcowego zmniejszenie FVC% o minimum 10% wyniósł 0,38, natomiast w niniejszej analizie OR wyniosło [REDACTED]. Dodatkowo w modelu Loveman 2014 nie uwzględniono zróżnicowanej struktury FVC% w grupie pacjentów na wejściu do modelu. Ponadto wyróżniono tylko dwa stany zdrowia w zależności od FVC%: progresja (FVC% ok. 59%), bez progresji (FVC% ok. 72%).

Wyniki niniejszej analizy wskazują na dominację nintedanibu nad pirfenidonom. Koszt pirfenidonu został oszacowany na podstawie [REDACTED]

---

<sup>2</sup> Oszacowanie własne na podstawie liczby zyskanych QALY oraz kosztów terapii. W publikacji nie zamieszczono wartości ICUR nintedanibu względem pirfenidonu.



[REDACTED]<sup>3</sup> Nie jest znana treść istniejących RSS dla pirfenidonu stąd też możliwe, że różnica w kosztach między nintedanibem a pirfenidonem mogłaby ulec zmniejszeniu.

---

[REDACTED]

## **6 WNIOSKI**

Nintedanib pozwala na uzyskanie dodatkowych QALY w porównaniu z leczeniem objawowym (brak aktywnego leczenia) a także w porównaniu z pirfenidonem.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania nintedanibu z leczeniem objawowym przekroczyła wartość progu efektywności kosztów określonego ustawą refundacyjną, tj. 119 577 zł/QALY.

Terapia nintedanibem dominuje nad terapią pirfenidonem, co oznacza że terapia nintedanibem generuje większe korzyści zdrowotne przy mniejszych kosztach leczenia.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nintedanibu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 20.02.2015;
- Cochrane Library: do 20.02.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 80, Tab. 81). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 21).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc
<i>Rodzaj interwencji:</i>	nintedanib
<i>Porównanie:</i>	Leczenie objawowe, pirfenidon
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego (październik 2015) kryteria selekcji spełniła publikacja Loveman 2015. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

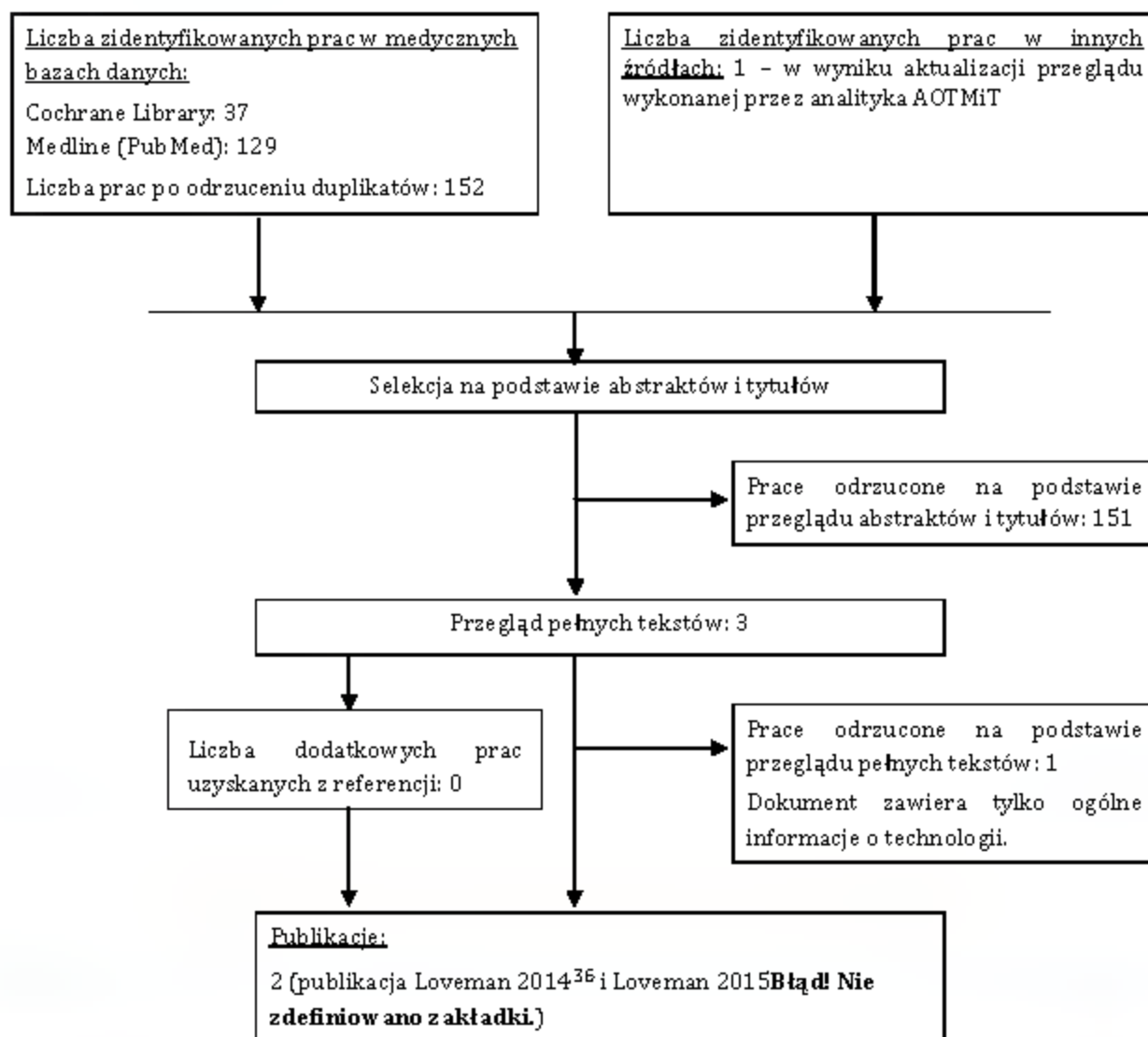
**Tab. 80 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.02.2015.**

1	Nintedanib [Supplementary Concept]	56
2	Nintedanib [tw]	106
3	Vargatef [tw]	4
4	Ofev [tw]	2
5	"BIBF 1120" [tw]	61
6	BIBF1120 [tw]	11
7	BIBF-1120 [tw]	61
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	129

**Tab. 81 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu w bazie Cochrane w dniu 20.02.2015.**

1	nintedanib:ti,ab,kw	20
2	vargatef:ti,ab,kw	1
3	ofev:ti,ab,kw	0
4	"BIBF 1120":ti,ab,kw	23
5	BIBF1120:ti,ab,kw	1
6	"BIBF-1120":ti,ab,kw	23
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	37

Ryc. 21 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych nintedanibu (diagram PRISMA).



Tab. 82 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
NIHR 2013 <sup>38</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej. Dokument zawiera podsumowanie informacji dotyczących nintedanibu.

## **7.2 Przegląd systematyczny użyteczności**

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z IPF występujących w modelu ekonomicznym:

- MEDLINE (PubMed): do 24.02.2015 (Tab. 83),
- Cochrane: do 24.02.2015 (Tab. 84).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED].

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim. Odrzucono publikacje bez abstraktów.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w formie pozwalającej na wprowadzenie do modelu. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie PRISMA (Ryc. 22). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 2.5.5, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 85.

**Tab. 83 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.02.2015.**

1	short form 36 [tw]	6837
2	SF36 [tw]	821
3	EQ 5D [tw]	3436
4	EQ5D [tw]	223
5	EuroQoL [tw]	2496
6	EQ-5D-3L [tw]	110
7	health utilities index [tw]	552
8	HUI [tw]	780
9	quality of well being [tw]	299
10	QWB [tw]	178
11	Utility [tw]	126197
12	QALY [tw]	4682
13	Time trade-off [tw]	821
14	standard gamble [tw]	693
15	health status indicator [tw]	35
16	cost-utility [tw]	2745
17	cost-effectiveness [tw]	37813
18	quality of life [tw]	203295
19	"Quality of Life"[Mesh]	121810
20	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19)	359070
21	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	1310
22	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	4559
23	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
24	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
25	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	64
26	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	297

27	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	74
28	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	4953
29	#20 and #28	229

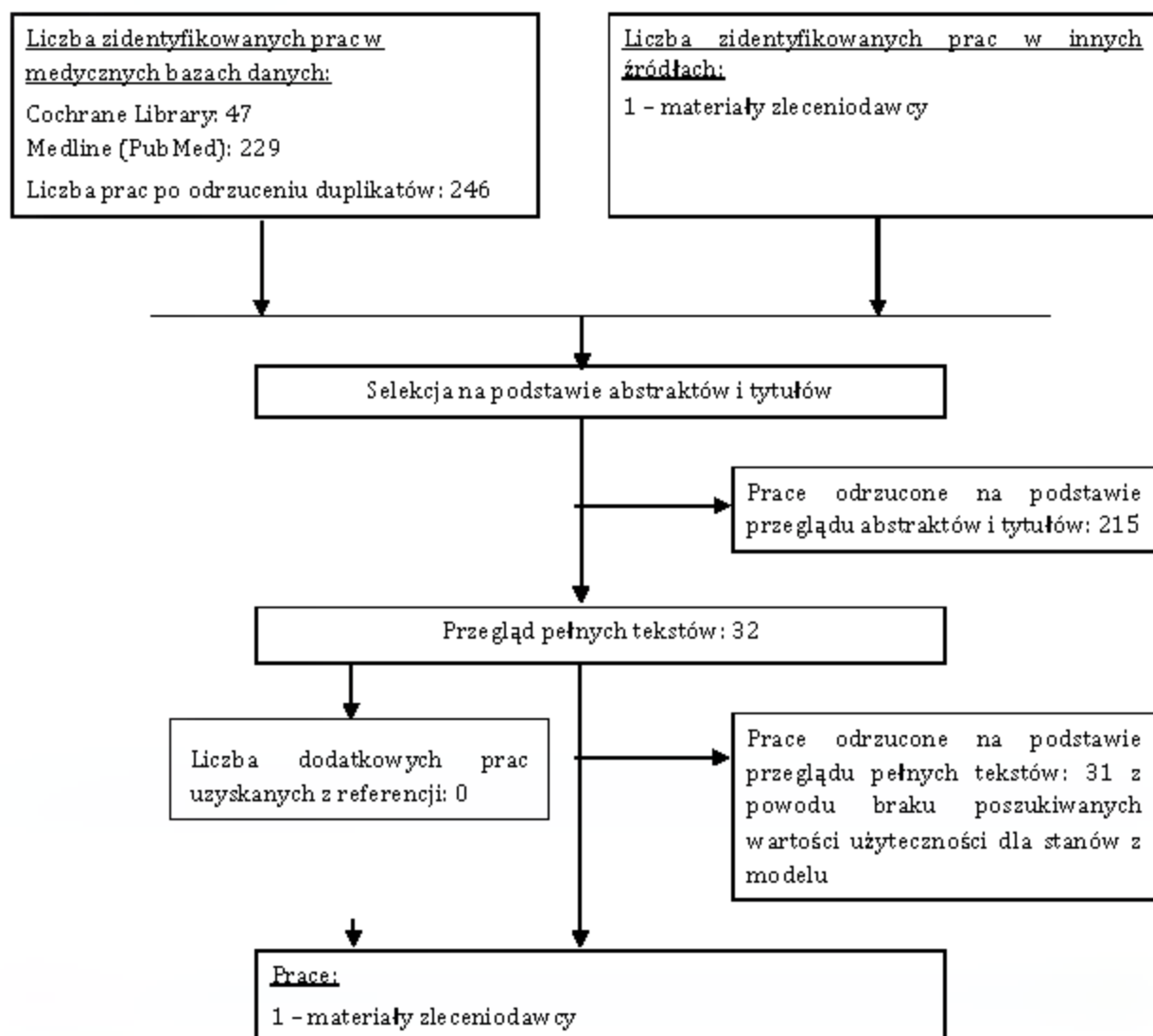


**Tab. 84 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane w dniu 24.02.2015.**

1	{short form 36}:ti,ab,kw	2808
2	{SF36}:ti,ab,kw	225
3	{EQ 5D}:ti,ab,kw	860
4	{EuroQoL}:ti,ab,kw	743
5	{EQ5D}:ti,ab,kw	95
6	{health utilities index}:ti,ab,kw	146
7	{HUI}:ti,ab,kw	66
8	{quality of well being}:ti,ab,kw	2790
9	{QWB}:ti,ab,kw	34
10	{utility}:ti,ab,kw	6114
11	{QALY}:ti,ab,kw	783
12	{time trade-off}:ti,ab,kw	143
13	{standard gamble}:ti,ab,kw	90
14	{health status indicator}:ti,ab,kw	115
15	{cost-utility}:ti,ab,kw	1160
16	{cost-effectiveness}:ti,ab,kw	14344
17	{quality of life}:ti,ab,kw	37995
18	MeSH descriptor: (Quality of Life) explode all trees	15057
19	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	54238
20	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	42
21	{Idiopathic Pulmonary Fibrosis}:ti,ab,kw	245
22	{Fibrocystic Pulmonary Dysplasia}:ti,ab,kw	0
23	{Hamman-Rich Disease}:ti,ab,kw	0
24	{Usual Interstitial Pneumonitis}:ti,ab,kw	2
25	{Cryptogenic Fibrosing Alveolitis}:ti,ab,kw	9
26	{Idiopathic Fibrosing Alveolitis}:ti,ab,kw	40
27	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	257

28	#19 and #27	47
----	-------------	----

Ryc. 22 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 85 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.

Kod publikacji	Przyczyny odrzucenia
Belkin 2014 <sup>39</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Loveman 2014 <sup>40</sup>	Brak użyteczności dla stanów FVC% z lub bez zaostżenia. Dostępna wartość użyteczności tylko dla stanu z zaostżeniem. Dodatkowo wyodrębniono 2 stany zdrowia z uwagi na FVC%. W niniejszym modelu występowało 5 stanów zdrowia zdefiniowanych przez FVC%.
Lubin 2014 <sup>41</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Pittrow 2014 <sup>42</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności. Publikacja w formie plakatu.
Wilson 2014 <sup>43</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.

Kod publikacji	Przyczyny odrzucenia
Belkin 2013 <sup>44</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Byrne 2013 <sup>45</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Han 2013 <sup>46</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Huppmann 2013 <sup>47</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Shulgina 2013 <sup>48</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Elfferich 2011 <sup>49</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Shulogina 2011 <sup>50</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Verma 2011 <sup>51</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Ozalevi 2010 <sup>52</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Raghu 2010 <sup>53</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Swigris 2010 <sup>54</sup>	Inna definicja zmniejszenia FVC% (7-12%) lub $\geq 12\%$ . Brak zróżnicowania wartości w zależności od FVC% a w konsekwencji brak poszukiwanych użyteczności.
Feltrim 2008 <sup>55</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Tomioka 2007 <sup>56</sup>	Brak wartości użyteczności dla stanów w zależności od zakresów FVC% przyjętych w modelu. Badano tylko wpływ zmniejszenia FVC% o 10% na jakość życia.
Zimmermann 2007 <sup>57</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
De Vries 2006 <sup>58</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Jastrzebski 2005 <sup>59</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności. Publikacja dotyczy pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu płuc.
Ohno 2005 <sup>60</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Swigris 2005a <sup>61</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Swigris 2005b <sup>62</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Tzanakis 2005 <sup>63</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Martinez 2002 <sup>64</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Clark 2001 <sup>65</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
De Vries 2001 <sup>66</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
De Vries 2000 <sup>67</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.

Kod publikacji	Przyczyny odrzucenia
Martinez 2000 <sup>68</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.
Chang 1999 <sup>69</sup>	Brak poszukiwanych użyteczności.

### 7.3 Proponowany program lekowy dla nintedanibu

#### LECZENIE IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC Z ZASTOSOWANIEM NINDETANIBU (ICD-10 J 84.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>a) wiek <math>\geq</math> 18 lat;</p> <p>b) zdiagnozowane idiopatyczne włóknienie płuc w ciągu ostatnich 5 lat, zgodne z kryterium w wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT;</p> <p>c) wykonana tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</p> <p>d) potwierdzenie diagnozy na podstawie danych przez zespół ekspercki w składzie: klinicysta (pulmonolog), radiolog i ewentualnie patolog;</p> <p>e) FVC <math>\geq</math> 50% wartości należnej</p> <p>f) FEV1/FVC &gt; 0,7;</p> <p>g) pojemność dyfuzyjna płuc DL<sub>CO</sub> (skorygowana o Hb) na poziomie 30-79% wartości przewidywanej;</p> <p>h) brak znanego ryzyka krwawienia, w tym wrodzonej predyspozycji do krwawień;</p> <p>i) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatniego miesiąca);</p> <p>j) klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min;</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>1.1 Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.</p> <p>1.2 Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.</p> <p>1.3 Leczenie działań niepożądanych, oprócz stosownego leczenia objawowego może obejmować zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) potwierdzenie diagnozy zgodnie z kryterium włączenia na podstawie wykonanej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) oraz (jeśli dostępne) próbek biopsji płuc;</p> <p>2) badanie przedmiotowe (parametry życiowe);</p> <p>3) badanie spirometryczne (FVC);</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>10) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO<sub>2</sub> w spoczynku i po wysiłku w 6 MTM;</p> <p>11) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DL<sub>CO</sub></p> <p>12) 12-odprowadzeniowe EKG;</p> <p>13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p>

<p>k) prawidłowa czynność wątroby lub łagodne zaburzenie czynności wątroby (stopień A w skali Child-Pugh);</p> <p>l) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia nintedanibu do schematu leczenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia (spadek po 6 miesiącach o co najmniej 10% FVC lub 15% DLCO) w dwukrotnym badaniu w odstępie 3 tygodni +/- 1 tydzień;</li> <li>2) nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję czy inną substancję pomocniczą;</li> <li>3) ciąża;</li> <li>4) perforacja przewodu pokarmowego;</li> <li>5) planowane leczenie chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej;</li> <li>6) wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);</li> <li>7) zwiększone ryzyko krwawienia (krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego,</li> </ol>	<p>zaprzestać leczenia.</p> <p>1.4 W razie przerywania leczenia z powodu wzrostu aktywności transaminaz (aminotransferazy asparaginowej lub aminotransferazy alaninowej) do poziomu &gt; 3x górna granica normy, po powrocie aktywności transaminaz do wartości wyjściowych leczenie można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę).</p>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie spirometryczne (co 6 m-cy)</li> <li>2) badanie laboratoryjne krwi (2, 6, 12 tygodniu terapii, a następnie co 3 miesiące);</li> <li>3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) (2, 6, 12 tygodniu terapii, a następnie co 3 miesiące);</li> <li>4) pomiar saturacji tlenowej krwi SpO<sub>2</sub> (co 6 m-cy);</li> <li>5) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DLCO (raz na pół roku);</li> <li>6) 12-odprowadzeniowe EKG (raz na pół roku).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ; informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	---

<p>krwiopłucie lub krwimocz, czynne krwawienie lub owrzodzenie układu pokarmowego);</p> <p>8) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria, CTC);</p> <p>9) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC. Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień 1 lub 2;</p> <p>10) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>11) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</p>		
--	--	--

ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; JRS, Japanese Respiratory Society; ALAT, Latin American Thoracic Association



## 7.4 Metodologia ekstrapolacji parametrycznej

W tym rozdziale szczegółowo opisano podejście autorów modelu, które umożliwiło wybór odpowiedniego modelu parametrycznego dla przeżycia całkowitego, czasu do zaostżenia oraz czasu do zmniejszenia FVC% o 10% w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacyjny badania.

### 1. Obserwacja funkcji hazardu

Wybór modelu parametrycznego uwzględniał kształt krzywej funkcji hazardu. Przykładowo rozkład wykładniczy opisuje sytuacje kliniczne, gdy hazard jest stały w całym okresie badania. Rozkład Weibulla jest dobry dla monotonicznego przebiegu krzywej hazardu. Rozkład log-logistyczny i log-normalny są właściwe dla niemonotonicznych krzywych hazardu.

### 2. Porównanie modelu z danymi z badania

Brano pod uwagę model wykładniczy, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, Weibulla.

Do oceny stopnia dopasowania modelu do danych wykorzystano kryterium informacyjne Akaikego (AIC). Im mniejsza wartość AIC tym lepsze dopasowanie. Modele mające wynik AIC o 2-3 punkty większy niż model z najmniejszym AIC były brane pod uwagę w procesie wyboru najlepiej dopasowanego modelu.

Wyznaczone krzywe zamieszczono razem na wykresie z krzywą Kaplana-Meiera z badania. Wizualnie oceniono dopasowanie krzywych.

Oceniano również przebieg krzywych w okresie wykraczającym poza horyzont badania. Przykładowo krzywa, która osiąga plateau dla wartości nie będącej zerem wskazuje, że u pewnej części populacji nie zostanie osiągnięty badany punkt końcowy - co jest niewłaściwe dla przeżycia całkowitego.

Jeśli było to możliwe, ekstrapolowane krzywe porównywano z danymi z badań obserwacyjnych (walidacja oszacowań). Było to warunkowane dostępnością opublikowanych danych.

### 3. Finalny wybór modelu do analizy ekonomicznej

Finalny wybór modelu opierał się na AIC, wizualnej ocenie przebiegu krzywej, porównaniu z badaniami obserwacyjnymi o długim horyzoncie czasowym (o ile dostępne).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w cyklu musiało być łatwo uzyskiwane ze skumulowanej funkcji hazardu dla wybranego modelu parametrycznego.

## 7.5 Porównanie pośrednie nintedanib vs pirfenidon

Porównanie pośrednie zostało wykonane z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących nintedanib z pirfenidonem.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera:

1. wartość HR wyznaczono na podstawie poniższego wzoru:

$$HR_{\text{NDB vs PFN}} = HR_{\text{NDB vs PBO}} / HR_{\text{PFN vs PBO}}$$

2. przedział ufności oszacowano korzystając z następującego wzoru:

$SE(\log(HR)) = \frac{1}{2} * (\log(CI_{\text{górnny}}) - \log(CI_{\text{dolny}})) / 1,96$  gdzie 1,96 odpowiada 97,5% kwantylowi rozkładu normalnego.

Wariancja dla  $\log(HR_{\text{NDB vs. PFN}}) = SE_{\text{NDB vs. PFN}}^2 = SE_{\text{NDB vs. PBO}}^2 + SE_{\text{PFN vs. PBO}}^2$

95% CI dla  $HR_{\text{NDB vs. PFN}} = \exp(\log(HR_{\text{NDB vs. PFN}}) \pm 1,96 * SE(HR_{\text{NDB vs. PFN}}))$

### 7.5.1 Dane dla pirfenidonu

Dane dla pirfenidonu pochodziły z publikacji badania CAPACITY lub z raportu podmiotu odpowiedzialnego złożonego do NICE.<sup>4</sup>

#### *Przeżycie całkowite*

W publikacji z badania CAPACITY wyniki dla śmiertelności przedstawiono w postaci hazardu, które estymowano modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. Wartość HR dla pirfenidonu względem placebo wyniosła 0,77 (0,47; 1,28).<sup>5</sup>

#### *Zaostrzenia*

Jedynie dostępne dane odnoszące się do zaostrzeń dla pirfenidonu w publikacji z badania są przedstawione w postaci złożonego punktu końcowego, tj. pogorszenie IPF. Punkt ten uwzględnia:

- transplantację płuca;
- zaostrzenie;
- hospitalizację z przyczyn oddechowych;
- zgon.

Poszukiwano danych dla zaostrzenia w raporcie złożonym przez podmiot odpowiedzialny do NICE.<sup>4</sup> Nie zidentyfikowano wartości HR, ale odnaleziono informację o liczbie pacjentów z zaostrzeniem (RR) – patrz Tab. 86. Liczba zaostrzeń może być niedoszacowana gdyż, m.in. wystąpienie zaostrzenia po transplantacji płuc było kwalifikowane jako pogorszenie stanu zdrowia wynikające z transplantacji płuc.

Wartość RR dla zaostrzenia wyniosła 1,01 (0,25; 3,99) (Tab. 86).<sup>4</sup>

**Tab. 86 Pogorszenie IPF w całym badaniu CAPACITY (za raportem dla pirfenidonu złożonym przez podmiot odpowiedzialny do NICE).<sup>4</sup>**

	Liczba pacjentów, n (%)	
	Pirfenidon 2403 mg/dzień (N=345)	Placebo (N=347)
<b>Pogorszenie IPF</b>	<b>50 (14,5%)</b>	<b>62 (17,9%)</b>
Zaostrzenie	4 (1,2%)	4 (1,2%)
Transplantacja płuc	4 (1,2%)	4 (1,2%)
Hospitalizacja z przyczyn oddechowych	38 (11,0%)	47 (13,5%)
Zgon związany z IPF	4 (1,2%)	7 (2,0%)
Pacjenci cenzorowani	295 (85,5%)	285 (82,1%)
Hazard względny dla pogorszenia IPF (95%CI), p-value	0,78 (0,54; 1,14), 0,201	

#### *Zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc*

Zidentyfikowano dwa zestawy danych dla określenia skuteczności pirfenidonu:

- złożony punkt końcowy zdefiniowany jako przeżycie bez progresji, dla którego zamieszczono wartość HR wyznaczoną modelem proporcjonalnego hazardu Coxa z regionem geograficznym jako warstwą (USA vs nie-USA). Przeżycie bez progresji zdefiniowano jako czas do wystąpienia potwierdzonego zmniejszenia FVC% o  $\geq 10\%$  lub zmniejszenia DL<sub>CO</sub>% o  $\geq 15\%$  lub zgonu. Wartość HR dla tego punktu końcowego wyniosła 0,74 (0,57; 0,96).<sup>5</sup>
- opis pacjentów, którzy doświadczyli zmniejszenia FVC% o 10% względem wartości z początku badania z wyłączeniem zgonów (patrz Tab. 87). Oszacowany RR dla wystąpienia zmniejszenia FVC% o 10% wyniósł 0,74 (0,55; 1,00). Dane wykorzystane w oszacowaniu pochodzą z dokumentu EMA ze strony 57.<sup>70</sup>

**Tab. 87 Dane z dokumentacji EMA dla przeżycia bez progresji w badaniu CAPACITY.<sup>70</sup>**

	Liczba pacjentów, n (%)	
	Pirfenidon 2403 mg/dzień (N=345)	Placebo (N=347)
<b>Zgon lub progresja choroby</b>	<b>99 (28,9%)</b>	<b>122 (35,4%)</b>
Progresja choroby		
Zmniejszenie FVC%	59 (17,3%)	80 (23,2%)
Zmniejszenie DL <sub>CO</sub>	19 (5,6%)	18 (5,2%)
Zgon przed progresją choroby	21 (6,1%)	24 (7,0%)
Pacjenci cenzorowani	243 (71,1%)	223 (64,6%)
Hazard względny dla pogorszenia IPF (95%CI), p-value	0,74 (0,57; 0,96), 0,025	

### 7.5.2 Dane dla nintedanibu

Metodyka oszacowania parametrów dla pirfenidonu została wykorzystana do oszacowania wartości dla nintedanibu na potrzeby porównania pośredniego.

#### *Przeżycie całkowite*

Wyznaczono HR wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Coxa dla danych tylko z badania INPULSIS oraz dla połączonych danych z badań INPULSIS i TOMORROW. Wyznaczony HR względem placebo wyniósł [REDACTED] odpowiednio w badaniu INPULSIS i w badaniu INPULSIS i TOMORROW.

#### *Zaostrzenia*

W badaniu INPULSIS rejestrowano zaostrzenia stwierdzone przez badaczy a także stwierdzone przez niezależną komisję. W badaniu pirfenidonu nie opisano by zaostrzenia były stwierdzane przez niezależną komisję tym samym uznano, że w analizie zostaną wykorzystane dane dla zaostrzeń stwierdzanych przez badaczy. W modelu umożliwiono zmianę na dane pochodzące z oceny niezależnej komisji.

Ryzyko względne dla nintedanibu względem placebo wynosi [REDACTED] dla zaostrzeń stwierdzonych przez badaczy oraz [REDACTED] dla zaostrzeń ocenionych przez niezależną komisję.

#### *Zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc*

Przeprowadzono analizę zgodną z analizą wykonaną dla danych z badania pirfenidonu, tj:

- dla punktu końcowego przeżycie bez progresji (zdefiniowanej jako zmniejszenie FVC% o  $\geq 10\%$  lub zmniejszenie DLco% o  $\geq 15\%$  lub zgon) wyznaczono HR wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Coxa (uwzględniono warstwę USA/nie-USA). Wartość HR wyniosła [REDACTED]
- opis pacjentów, którzy doświadczyli zmniejszenia FVC% o 10% względem wartości z początku badania INPULSIS. Wyznaczona wartość HR wyniosła [REDACTED]

### 7.5.3 Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego zamieszczono w Tab. 88.

**Tab. 88 Wyniki porównania pośredniego na potrzeby modelu ekonomicznego.**

Punkt końcowy/ wariant	HR/RR (95%CI)	p-value
Przeżycie całkowite		
OS (INPULSIS +TOMORROW)	[REDACTED]	[REDACTED]
OS (INPULSIS)	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaostrzenia		
Zaostrzenia stwierdzone przez badacza	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaostrzenia stwierdzone przez niezależną komisję	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc		
Na podstawie PFS	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie odsetka ze zmniejszeniem FVC% o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]

## 7.6 Do porównania z badaniami obserwacyjnymi

**Tab. 89** Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych nintedanibu oraz badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Dostępne subpopulacje	N	Płeć męska, n (%)	Wiek (SD)	FVC% (SD)	DLco% (SD)
TOMORROW <sup>7</sup>	-	428	320 (74,8%)	65,1 (8,56)	81,3 (17,9)	47,5 (12,6)
INPULSIS <sup>8</sup>		1061	841 (79,26%)	66,76	79,55	N/R
Kondoh 2010 <sup>17</sup>	Z zaostrzeniem	23	20 (89,96%)	62,9 (8,9)	73,5 (20,9)	57,3 (21,6)
	Bez zaostrzenia	51	51 (100%)	64,6 (6,7)	79,1 (18,2)	60,2 (17,6)
Nathan 2011 <sup>11</sup>	-	357	256 (71,7%)	65	61,01	40,96
Raghu 2004 <sup>12</sup>	-	168	111 (66%)	63,4 (8,6)	64,1 (11,3)	36,8 (10,6)
Douglas 1998 <sup>13</sup>	Prednizon	12	10 (83%)	69,9 (4,0)	66,8 (14,9)	46,9 (10,8)
	Kolchicyna	14	10 (71%)	65,9(12,3)	62,4 (14,8)	51,9 (18,1)
Lederer 2006 <sup>14</sup>	Rasa czarna	299	130 (43%)	46 (10)	44 (15)	N/R
	Latynosi	173	88 (51%)	50 (10)	45 (16)	N/R
	Rasa biała	2163	1408 (65%)	54 (9)	51 (17)	N/R
Hamada 2007 <sup>15</sup>	PAP w normie (<17 mmHg)	37	33 (89,2%)	62 (7)	79 (23)	51 (15)
	Wysokie PAP (<17 mmHg)	24	20 (83,33%)	63 (9)	71 (20)	36 (10)
Manali 2008 <sup>16</sup>	-	25	12 (48%)	64 (2)	73 (2)	49 (3)

N/R – nie raportowano; PAP – dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *Positive Airway Pressure*)

## 7.7 Koszty innych leków stosowanych w badaniu INPULSIS

Protokół badania INPULSIS umożliwiał pacjentom stosowanie innych leków poza nintedanibem. W oszacowaniu kosztu uwzględniono leki stosowane w badaniu INPULSIS przez ≥10% pacjentów (Tab. 90).

**Tab. 90 Inne leki stosowane w badaniu INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów (dane zleceniodawcy).**

Grupa leków	Liczba pacjentów stosujących lek (%)	
	PBO N (%) (N=423)	NDB 150 mg 2x dziennie (N=638)
Lek przeciwbiegunkowy	██████	██████
Inhibitor glikoproteiny P	██████	██████
Systemowy kortykoid	██████	██████
Inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H <sub>2</sub>	██████	██████
Lek wykrztuśny	██████	██████
Lek rozszerzający oskrzela	██████	██████
Lek przeciwkaszlowy	██████	██████

Na podstawie odsetka pacjentów stosujących leki wymienione w Tab. 90 oszacowano 3-miesięczne prawdopodobieństwo zastosowania leku (Tab. 91).

**Tab. 91 Prawdopodobieństwo zastosowania leku w cyklu (3 miesiące) na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zleceniodawcy).**

Grupa leków	PBO	NDB
Lek przeciwbiegunkowy	██████	██████
Inhibitor glikoproteiny P	██████	██████
Systemowy kortykoid	██████	██████
Inhibitor pompy protonowej i inhibitor receptora H <sub>2</sub>	██████	██████
Lek wykrztuśny	██████	██████
Lek rozszerzający oskrzela	██████	██████
Lek przeciwkaszlowy	██████	██████

W celu oszacowania kosztów, do wymienionych w tabeli grup leków dopasowano najczęściej stosowane substancje czynne według informacji autorów modelu.

**Tab. 92 Dopasowana substancja czynna do grupy leków na potrzeby oszacowań kosztów na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zleceniodawcy).**

Grupa leków	Najczęściej stosowana substancja z danej grupy	DDD wg WHO
Lek przeciwbiegunkowy	Loperamid	10 mg
Inhibitor glikoproteiny P	Omeprazol	20 mg
Systemowy kortykoid	Prednizon	10 mg
Inhibitor pompy protonowej i inhibitor receptora H <sub>2</sub>	Omeprazol	20 mg
Lek wykrztuśny	Karbocysteina	1500 mg
Lek rozszerzający oskrzela	Budezonid z formoterolem	4 jednostki z opakowania o mniejszej dawce, 2 jednostki z opakowania o większej dawce
Lek przeciwkaszlowy	Kodeina*	100 mg

\* nie zidentyfikowano refundowanej substancji czynnej stosowanej przeciwkaszlowo

**Tab. 93 Oszacowany koszt innych leków w cyklu 3-miesięcznym.**

Najczęściej stosowana substancja z danej grupy	Koszt NFZ dla pacjenta z ramienia PBO [zł]*	Koszt NFZ dla pacjenta z ramienia NDB [zł]*
Loperamid	■	■
Omeprazol	■	■
Prednizon	■	■
Omeprazol	■	■
Karbocysteina	■	■
Budezonid z formoterolem	■	■
Kodeina*	■	■
SUMA	■	■
Różnica między placebo a nintedanibem		■

\* koszt w cyklu to koszt jednostkowy x prawdopodobieństwo zastosowania leku w cyklu

Poniżej zamieszczono tabelę z oszacowaniem kosztów jednostkowych leków.



**Tab. 94 Koszty leków na podstawie obwieszczenia MZ z 20 lutego 2015 roku.<sup>71,72</sup>**

Nazwa leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba DDD w opakowaniu†	Koszt 3-miesięcznej terapii dla NFZ [zł]	Udział w refundacji*
<b>Loperamid</b>						
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	5909990038220	7,57	3,79	6	3,780	100%
<b>Omeprazol</b>						
Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990068401	8,96	5	14	25,811	0,00%
Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990068425	13,2	6,6	28	21,509	2,71%
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	5909990880218	13,24	9,28	14	25,811	0,12%
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	5909990880225	21,71	13,79	28	25,811	9,32%
Bioprazol, kaps. dojel. twarde, 40 mg	5909991140779	27,29	13,65	56	22,226	0,17%
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	5909990420520	16,03	12,07	14	25,811	0,00%
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	5909990420537	22,27	14,35	28	25,811	3,58%
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	5909990420544	35,92	20,08	56	25,811	2,53%
Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990077656	10,14	6,18	14	25,811	0,01%
Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990077663	13,75	6,88	28	22,389	4,93%

Nazwa leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba DDD w opakowaniu†	Koszt 3-miesięcznej terapii dla NFZ [zł]	Udział w refundacji*
Helicid 20, kaps., 20 mg	5909990420612	18,35	14,39	14	25,811	0,18%
Helicid 20, kaps., 20 mg	5909990420629	22,51	14,59	28	25,811	10,92%
Helicid 20, kaps., 20 mg	5909990422654	50,92	25,46	90	25,814	11,67%
Helicid 20, kaps. dojel., 20 mg	5909997014852	21,14	13,22	28	25,811	0,15%
Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg	5909990921324	30,93	15,47	56	25,192	3,92%
Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990889600	13,77	6,89	28	22,421	0,59%
Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg	5909990891351	28,89	14,45	56	23,529	0,36%
Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909991100926	14,63	7,32	28	23,823	1,16%
Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990920747	13,15	6,58	28	21,411	0,26%
Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg	5909990668779	14,39	7,2	28	23,432	1,53%
Omeprazolium 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990659449	8,95	4,99	14	25,811	0,01%
Omeprazolium 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990659456	13,19	6,6	28	21,476	1,64%

Nazwa leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba DDD w opakowaniu†	Koszt 3-miesięcznej terapii dla NFZ [zł]	Udział w refundacji*
Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	5909990613205	21,99	14,07	28	25,811	4,57%
Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	5909990615230	38,19	22,35	56	25,811	3,73%
Ortanol 20 Plus, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909997231129	17,4	9,48	28	25,811	0,03%
Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg	5909990613359	38,19	22,35	56	25,811	1,38%
Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990772667	28,4	20,48	28	25,811	17,19%
Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg	5909990077731	42,44	26,6	56	25,811	12,32%
Prazol, kaps., 20 mg	5909990772919	14,61	10,65	14	25,811	0,02%
Prazol, kaps., 20 mg	5909990772926	7,78	5,8	7	25,811	0,01%
Prazol, kaps., 20 mg	5909990772933	19,61	11,69	28	25,811	2,72%
Progastim, kaps. dojel. 20 mg	5909990635450	16,04	8,12	28	25,811	0,23%
Uitop, kaps. dojel. twarde, 10 mg	5909990796205	11,54	7,58	14	25,811	0,02%
Uitop, kaps. dojel. twarde, 20 mg	5909990796298	17,4	9,48	28	25,811	1,29%
Uitop, kaps. dojel. 20 mg	5909990796359	31,61	15,81	56	25,746	0,30%

Nazwa leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba DDD w opakowaniu†	Koszt 3-miesięcznej terapii dla NFZ [zł]	Udział w refundacji*
Ultop, kaps. dojel., 40 mg	5909990796533	31,61	15,81	56	25,746	0,43%
Średnia ważona (waga: udział w refundacji)					25,324	100%
Prednizon						
Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	8,32	8,32	2	0,000	0,32%
Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	12,1	9,38	10	24,820	16,34%
Encorton, tabl., 5 mg	5909990297023	29,62	5,33	50	44,329	19,96%
Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	20,34	11,69	20	39,466	30,91%
Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	27,95	8,52	40	44,325	32,47%
Średnia ważona (waga: udział w refundacji)					39,494	100%
Karbocysteina						
Mukolina, syrop, 50 mg/ml	5909990032211	6,5	1,95	4	103,797	100%
Budezonid+ formoterol						
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	"5909990882014, 5909990872886"	75,53	20,15	15	336,895	4,23%
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	"5909990882113, 5909990873029"	85,53	30,05	15	337,503	20,56%

Nazwa leku	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba DDD w opakowaniu†	Koszt 3-miesięcznej terapii dla NFZ [zł]	Udział w refundacji*
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	"5909991079314, 5909990873241"	145,89	21,52	30	378,292	75,21%
Średnia ważona (waga: udział w refundacji)					368,156	100%

†DDD wg WHO; \* udział w refundacji DDD w 2014 roku; założono, że czas leczenia przeciwbiegunkowego wynosi 6 dni (jedno opakowanie leku), natomiast leczenie pozostałymi lekami jest przewlekłe

## 7.8 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 95 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).**

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem na marzec 2015
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdziały 3.1.1 i 3.2.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.6, 3.1.2, 3.2.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 3.1.1 i 3.2.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały 3.1.1 i 3.2.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdziały 3.1.1 i 3.2.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Uwzględniono

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	(patrz rozdział 2.5.6.1.2)
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której w spótczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze spótczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.8
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2, Rozdział 2.5.5
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 2.6
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1, 7.2
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiające go jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji z zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	





## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	11
Tab. 2 Opis danych wejściowych oraz źródeł dla prawdopodobieństw przejść występujących w modelu.....	14
Tab. 3 Charakterystyka populacji badania INPULSIS.....	15
Tab. 4 Charakterystyka populacji badania CAPACITY.....	16
Tab. 5 Rozkład pacjentów wg funkcji czynnościowej płuc na wejściu do modelu na podstawie badania INPULSIS.....	17
Tab. 6 Wartości AIC dla testowanych modeli parametrycznych przeżycia całkowitego.	19
Tab. 7 Współczynniki dla modeli parametrycznych: przeżycie całkowite.....	20
Tab. 8 Macierze wariancyjno-kowariancyjne: przeżycie całkowite.....	20
Tab. 9 Mediana przeżycia całkowitego dla ekstrapolowanych modeli parametrycznych. .....	22
Tab. 10 Przeżycie całkowite dla pirfenidonu względem nintedanibu.....	24
Tab. 11 Wartości AIC dla testowanych modeli parametrycznych: czas do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez badaczy.....	25
Tab. 12 Współczynniki modelu wykładniczego dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od badaczy.....	25
Tab. 13 Macierz wariancyjno-kowariancyjna dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od badaczy.....	26
Tab. 14 Wartości AIC dla modeli parametrycznych dla czasu do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez niezależną komisję.....	26
Tab. 15 Współczynniki modelu parametrycznego wykładniczego dla czasu do pierwszego zaostrzenia: na podstawie danych od niezależnej komisji.....	26
Tab. 16 Macierz wariancyjno-kowariancyjna dla czasu do pierwszego zaostrzenia (na podstawie danych opartych na ocenie niezależnej komisji).....	27
Tab. 17 Czas do wystąpienia zaostrzenia: wynik porównania pirfenidonu z nintedanibem.....	29
Tab. 18 Współczynniki logistycznego modelu parametrycznego dla utraty funkcji czynnościowej płuc.....	30
Tab. 19 Macierz wariancyjno-kowariancyjna utraty funkcji czynnościowej płuc.....	30
Tab. 20 Prawdopodobieństwo zmniejszenia FVC% w cyklu.....	30

Tab. 21 Utrata funkcji czynnościowej płuc: wyniki porównania nintedanibu z pirfenidonem.....	32
Tab. 22 Liczba ciężkich działań niepożądanych w badaniu INPULSIS. ....	34
Tab. 23 Ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego na podstawie danych z dokumentu FDA (badania INPULSIS i TOMORROW).....	35
Tab. 24 Liczba ciężkich działań niepożądanych w grupie pirfenidonu (w dawce 2403 mg/dzień) w badaniu CAPACITY. ....	35
Tab. 25 Liczba klinicznie istotnych działań niepożądanych w grupie pirfenidonu (2403 mg/dzień) w badaniu CAPACITY. ....	35
Tab. 26 Oszacowane prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia nintedanibem i pirfenidonem w cyklu.....	37
Tab. 27 Wartości użyteczności dla stanów zdrowia FVC% bez zaostrzenia na podstawie badania INPULSIS (dane zleceniodawcy). ....	39
Tab. 28 Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zaostrzenia na podstawie danych z badania INPULSIS (dane niepublikowane). ....	40
Tab. 29 Zmniejszenia użyteczności wynikające z działań niepożądanych. ....	42
Tab. 30 Koszt opakowania nintedanibu bez uwzględnienia RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę). ....	43
Tab. 31 Koszt opakowania nintedanibu z uwzględnieniem RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę). ....	43
Tab. 32 Oszacowany koszt dawki nintedanibu na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.....	43
Tab. 33 Odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg oszacowany na podstawie danych z badania INPULSIS.....	44
Tab. 34 Koszt pirfenidonu (preparat Esbriet) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę w dniu 17.03.2015 (dokument „Price_MA_Esbriet.xlsx”)......	44
Tab. 35 Koszt programu (oszacowanie własne). ....	46
Tab. 36 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2015/DGL. ....	46
Tab. 37 Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym na podstawie zarządzenia 79/2014/DSOZ.....	47
Tab. 38 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zarządzenie 79/2014/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego.....	48
Tab. 39 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 79/2014/DSOZ.....	49

Tab. 40 Koszt tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.....	49
Tab. 41 Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.....	50
Tab. 42 Wycena punktu w tomografii komputerowej. ....	50
Tab. 43 Harmonogram badań w zaproponowanym programie lekowym.....	51
Tab. 44 Liczba obserwacji dla procedur medycznych w zależności od poziomu FVC (dane z badania INPULSIS zamieszczone w modelu). ....	54
Tab. 45 Średnia liczba zdarzeń u pacjenta wynikająca z leczenia na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zamieszczone w modelu).....	54
Tab. 46 Prawdopodobieństwa wystąpienia świadczeń i procedur w zależności od poziomu FVC na podstawie danych z badania INPULSIS zamieszczonych w modelu.....	56
Tab. 47 Koszt hospitalizacji pacjentów z IPF na podstawie statystyki JGP z 2013.....	58
Tab. 48 Koszt pobytu na OAiIT dla chorych wymagających intensywnej terapii w czasie hospitalizacji w ramach JGP D50 (oszacowanie własne na podstawie statystyki JGP). ...	58
Tab. 49 Koszt wentylacji mechanicznej w oddziale. ....	58
Tab. 50 Koszt wyjazdu karetki na podstawie danych z 7 ośrodków (oszacowanie własne) .....	59
Tab. 51 Koszt porady ambulatoryjnej zgodnie z Zarządzeniem 79/2014/DSOZ. ....	60
Tab. 52 Koszt zabiegu fizjoterapii.....	60
Tab. 53 Wycena punktu w fizjoterapii ambulatoryjnej. ....	61
Tab. 54 Wycena punktu w fizjoterapii domowej. ....	61
Tab. 55 Koszt płukania oskrzelowo-pęcherzykowego przeprowadzanego w ramach bronchoskopii.....	62
Tab. 56 Koszt angiografii płucnej.....	62
Tab. 57 Koszt cewnikowania prawego serca na podstawie statystyki JGP z 2013.....	63
Tab. 58 Zużycie zasobów wynikające z zaostrzenia choroby na podstawie danych z badania INPULSIS.....	63
Tab. 59 Oszacowany koszt zaostrzenia na podstawie zużycia w badaniu INPULSIS.....	64
Tab. 60 Koszt hospitalizacji wynikającej z zaostrzenia choroby. ....	64
Tab. 61 Koszt tlenoterapii domowej.....	65
Tab. 62 Wycena osobodnia tlenoterapii domowej.....	65
Tab. 63 Oszacowanie kosztu opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Hospicjum św. Wawrzyńca.....	66
Tab. 64 Koszt osobodnia w hospicjum domowym.....	67
Tab. 65 Koszt osobodnia opieki w hospicjum stacjonarnym. ....	67

Tab. 66 Koszt leczenia działań niepożądanych.....	68
Tab. 67 Koszt ciężkiego zdarzenia kardiologicznego.....	68
Tab. 68 Koszt perforacji przewodu pokarmowego.....	69
Tab. 69 Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.....	69
Tab. 70 Porównanie wartości wejściowych dla scenariusza podstawowego i scenariuszy analizy wrażliwości. ....	70
Tab. 71 Założenia do probabilistycznej analizy wrażliwości.....	71
Tab. 72 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: porównanie z BSC.....	77
Tab. 73 Progowe ceny zbytu netto dla preparatu Ofev® bez uwzględnienia RSS: porównanie z BSC.....	78
Tab. 74 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z BSC.....	78
Tab. 75 Progowa cena zbytu netto preparatu Ofev® dla scenariuszy analizy wrażliwości: porównanie z BSC.....	79
Tab. 76 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: porównanie z pirfenidonem...	82
Tab. 77 Progowe ceny zbytu netto dla preparatu Ofev® bez uwzględnienia RSS: porównanie z pirfenidonem.....	82
Tab. 78 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z pirfenidonem.....	83
Tab. 79 Progowa cena zbytu netto preparatu Ofev® dla scenariuszy analizy wrażliwości: porównanie z pirfenidonem.....	84
Tab. 80 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.02.2015.....	93
Tab. 81 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu w bazie Cochrane w dniu 20.02.2015.....	93
Tab. 82 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	94
Tab. 83 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.02.2015. ....	96
Tab. 84 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane w dniu 24.02.2015. ....	98
Tab. 85 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności. ....	100
Tab. 86 Pogorszenie IPF w całym badaniu CAPACITY (za raportem dla pirfenidonu złożonym przez podmiot odpowiedzialny do NICE).....	108
Tab. 87 Dane z dokumentacji EMA dla przeżycia bez progresji w badaniu CAPACITY. .	109
Tab. 88 Wyniki porównania pośredniego na potrzeby modelu ekonomicznego.....	110

---

Tab. 89 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych nintedanibu oraz badaniach obserwacyjnych. ....	111
Tab. 90 Inne leki stosowane w badaniu INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów (dane zleceńodawcy).....	112
Tab. 91 Prawdopodobieństwo zastosowania leku w cyklu (3 miesiące) na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zleceńodawcy). ....	112
Tab. 92 Dopasowana substancja czynna do grupy leków na potrzeby oszacowań kosztów na podstawie danych z badania INPULSIS (dane zleceńodawcy).....	113
Tab. 93 Oszacowany koszt innych leków w cyklu 3-miesięcznym. ....	113
Tab. 94 Koszty leków na podstawie obwieszczenia MZ z 20 lutego 2015 roku.....	114
Tab. 95 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) . ....	119

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Struktura modelu. ....	13
Ryc. 2 Struktura modelu z uwzględnieniem opisu dla przeżycia całkowitego.....	18
Ryc. 3 Przeżycie całkowite: 10-letnia ekstrapolacja na podstawie danych z badań TOMORROW i INPULSIS. ....	19
Ryc. 4 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania (krzywa Kaplana-Meiera) dla ramienia placebo: przeżycie całkowite. ....	21
Ryc. 5 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania (krzywa Kaplana-Meiera) dla ramienia nintedanibu: przeżycie całkowite. ....	22
Ryc. 6 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu log-logistycznego oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010. ....	23
Ryc. 7 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu Weibulla oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010. ....	24
Ryc. 8 Ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla modelu Gompertza oraz krzywe z badania obserwacyjnego Kondoh 2010. ....	24
Ryc. 9 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania dla czasu do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez badaczy. ....	28
Ryc. 10 Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania dla czasu do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez niezależną komisję. ....	28
Ryc. 11 Prawdopodobieństwa zmniejszenia FVC o 10% w cyklu. ....	31
Ryc. 12 Porównanie rozkładu pacjentów dla FVC% po roku dla badania klinicznego INPULSIS i modelu: grupa placebo. ....	32
Ryc. 13 Porównanie rozkładu pacjentów dla FVC% po roku dla badania klinicznego INPULSIS i modelu: grupa nintedanibu. ....	33
Ryc. 14 Użyteczności stanu zdrowia w zależności od FVC% bez zaostrzenia na podstawie badania INPULSIS (dane zleceniodawcy). ....	39
Ryc. 15 Schemat szacowania kosztów leczenia chorego będącego w danym stanie zdrowia określonym poziomem FVC (za autorami modelu).....	53
Ryc. 16 Schemat przedstawiający sposób szacowania kosztu hospitalizacji dla grupy FVC. ....	59
Ryc. 17 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza z RSS dla porównania z BSC. ....	80

---

Ryc. 18 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza bez RSS dla porównania z BSC. ....	81
Ryc. 19 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza z RSS dla porównania z pirfenidonem.....	85
Ryc. 20 Wyniki modelu dla analizy probabilistycznej: analiza bez RSS dla porównania z pirfenidonem.....	86
Ryc. 21 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych nintedanibu (diagram PRISMA).....	94
Ryc. 22 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). ....	100

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- <sup>2</sup> du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec 15; 184(12):1382-9.
- <sup>3</sup> Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15; 183(6):788-824.
- <sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal (STA). Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 2011 [Manufacturer's Submission].
- <sup>5</sup> Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–69.
- <sup>6</sup> National Institute for Health and Care Excellence Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis [dostęp: 2015.03.12].
- <sup>7</sup> Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1079-87.
- <sup>8</sup> Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82.
- <sup>9</sup> King J, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2083-2092.
- <sup>10</sup> ██████████ Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2015.
- <sup>11</sup> Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, Sheridan MJ, du Bois RM. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011 Jul; 140(1):221-9.
- <sup>12</sup> Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004 Jan 8; 350(2):125-33.



- <sup>13</sup> Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, DeRemee RA and Members of the Lung Study Group. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul; 158(1):220-5.
- <sup>14</sup> Lederer DJ, Arcasoy SM, Barr RG, Wilt JS, Bagiella E, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Racial and ethnic disparities in idiopathic pulmonary fibrosis: A UNOS/OPTN database analysis. *Am J Transplant.* 2006 Oct; 6(10):2436-42.
- <sup>15</sup> Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007 Mar; 131(3):650-6.
- <sup>16</sup> Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili JM, Sotiropoulou C, Daniil Z, Roussos C, Papiris SA. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008 Apr; 102(4):586-92.
- <sup>17</sup> Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, Sakamoto K, Johkoh T, Nishimura M, Ono K, Kitaichi M. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010 Jul; 27(2):103-10.
- <sup>18</sup> European Medicine Agency Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf) [dostęp: 2015.03.12].
- <sup>19</sup> Food and Drug Administration  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf), str. 12 [dostęp: 2015.03.12].
- <sup>20</sup> Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011 Jun; 14(4):539-45.
- <sup>21</sup> ██████████ Nintedanib (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2015.
- <sup>22</sup> Informacje Ministerstwa Zdrowotnictwi Ceske Republiky. 10 unora 2015. Dokument „CZ\_price\_referencing.pdf” przesłany pocztą elektroniczną przez p. Annę Wijatę (Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.), w dniu 17.03.2015.
- <sup>23</sup> Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r.
- <sup>24</sup> Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- <sup>25</sup> Treść programu lekowego dla idiopatycznego włóknienia płuc przekazana przez zleceniodawcę raportu.
- <sup>26</sup> Dane NFZ. Informator o zawartych umowach na 2015 rok.  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [Dostęp: 2015.03.02].
- <sup>27</sup> Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> [Dostęp: 2015.03.02].
- <sup>28</sup> Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- <sup>29</sup> Załącznik 1m do Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
- <sup>30</sup> Konsultacja z dr n. med. ██████████

- <sup>31</sup> Chciałowski A, Chrostowska-Wynimko J, Fal A, Pawłowicz R, Domagała-Kulawik J. Wskazówki Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące metod pozyskiwania, opracowywania oraz oceny płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 2: 75–89.
- <sup>32</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. January 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-full-version2> [dostęp: 2015.03.03].
- <sup>33</sup> Jassem E, Batura-Gabryel H, Cofta S, Doboszyńska A, Farnik M, Górecka D, Korzeniewska-Koseła M, Kozielski J, Krajnik M, Krakowiak P, Słomiński JM, Śliwiński P, Wordliczek J, Szułdryński K, Królikowski W, Zajączkowska R, Dobrogowski J, Krzyżanowski D. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 1: 41–64. <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/27619/22317> [dostęp: 2015.03.06].
- <sup>34</sup> Sprawozdania merytoryczne Hospicjum św. Wawrzyńca w Gdyni. <http://www.hospicjum.gdynia.pl/?p=sprawozdania> [dostęp: 2015.03.03].
- <sup>35</sup> 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
- <sup>36</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15:63.
- <sup>37</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, O'Reilly KM, Singh S, Bausewein C, Wells A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336.
- <sup>38</sup> NIHR HSC. Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis ? first line. Health Technology Assessment Database 2013.
- <sup>39</sup> Belkin A, Swigris JJ. Patient expectations and experiences in idiopathic pulmonary fibrosis: implications of patient surveys for improved care. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:173-178.
- <sup>40</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt JL et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:63.
- <sup>41</sup> Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2014;145:1333-1338.
- <sup>42</sup> Pittrow D, Klotsche J, Kreuter M et al. Symptom burden and health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: Insights-IPF registry. *Value in health* 2014;17:A600.
- <sup>43</sup> Wilson EC, Shulgina L, Cahn AP et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of cotrimoxazole: an economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics* 2014;32:87-99.
- <sup>44</sup> Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:474-479.
- <sup>45</sup> Byrne A, Sampson C, Baillie J et al. A mixed-methods study of the Care Needs of individuals with idiopathic Pulmonary fibrosis and their carers--CaNoPy: a study protocol. *BMJ Open* 2013;3.
- <sup>46</sup> Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699-1708.

- <sup>47</sup> Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444-453.
- <sup>48</sup> Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax* 2013;68:155-162.
- <sup>49</sup> Elfferich MD, De VJ, Drent M. Type D or 'distressed' personality in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:65-71.
- <sup>50</sup> Shulgina L, Cahn A, Chilvers E et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of Co-trimoxazole. *Thorax Conference : British Thoracic Society Winter Meeting 2011 London United Kingdom Conference Start : 20111207 Conference End : 20111209 Conference Publication : 2011;66:A63-A64.*
- <sup>51</sup> Verma G, Marras T, Chowdhury N, Singer L. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2011;18:283-287.
- <sup>52</sup> Ozalevi S, Karaali HK, Ilgin D, Ucan ES. Effect of home-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2010;5:31-37.
- <sup>53</sup> Raghu G, King TE, Jr., Behr J et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010;35:118-123.
- <sup>54</sup> Swigris JJ, Brown KK, Behr J et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med* 2010;104:296-304.
- <sup>55</sup> Feltrim MI, Rozanski A, Borges AC, Cardoso CA, Caramori ML, Pego-Fernandes P. The quality of life of patients on the lung transplantation waiting list. *Transplant Proc* 2008;40:819-821.
- <sup>56</sup> Tomioka H, Imanaka K, Hashimoto K, Iwasaki H. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--cross-sectional and longitudinal study. *Intern Med* 2007;46:1533-1542.
- <sup>57</sup> Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:179-187.
- <sup>58</sup> De VJ, Drent M. Quality of life and health status in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:354-358.
- <sup>59</sup> Jastrzebski D, Kozielski J, Banas A et al. Quality of life during one-year observation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *J Physiol Pharmacol* 2005;56 Suppl 4:99-105.
- <sup>60</sup> Ohno S, Nakazawa S, Kobayashi A, Bando M, Sugiyama Y. Reassessment of the classification of the severity in idiopathic pulmonary fibrosis using SF-36 questionnaire. *Intern Med* 2005;44:196-199.
- <sup>61</sup> Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127:284-294.
- <sup>62</sup> Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005;60:588-594.
- <sup>63</sup> Tzanakis N, Samiou M, Lambiri I, Antoniou K, Siafakas N, Bouros D. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *Eur J Intern Med* 2005;16:105-112.
- <sup>64</sup> Baddini Martinez JA, Martinez TY, Lovetro Galhardo FP, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit* 2002;8:CR405-CR410.
- <sup>65</sup> Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482-486.

<sup>66</sup> De VJ, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001;17:954-961.

<sup>67</sup> De VJ, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used? *Respir Med* 2000;94:273-278.

<sup>68</sup> Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-1632.

<sup>69</sup> Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1999;116:1175-1182.

<sup>70</sup> European Medicine Agency CHMP assessment report. Esbriet [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002154/WC500103073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf) [dostęp: 2015.03.13].

<sup>71</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)

<sup>72</sup> Komunikat DGL dotyczący refundacji od stycznia do grudnia 2014 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6580> [dostęp: 2015.03.31].