



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ofev (nintedanib)
we wskazaniu:

Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) u dorosłych pacjentów

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015

Data ukończenia: 6 listopada 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALAT	The Latin American Thoracic Association
AR	analiza racjonalizacyjna
ATP	adenozynotrifosforan
ATS	American Thoracic Society
AUC	pole pod krzywą
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BID	dwa razy dziennie
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CTC	kryteria CTC (Common Toxicity Criteria)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DL_{co}	pojemność dyfuzyjna płuc
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERS	The European Respiratory Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
FGFR	receptory czynników wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptors)
FVC	natężona pojemność życiowa płuc (forced vital capacity)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IIP	samoistne śródmiąższowe zapalenie płuc (idiopathic interstitial pneumonia)
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (idiopathic pulmonary fibrosis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
JRS	The Japanese Respiratory Society
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTB	nintedanib
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PIR	pirfenidon
Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych	pismo znak: PLR.4600.840(3).2015.MR z dnia 07.09.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)”
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QD	jeden raz dziennie (quaque die)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)

SGRQ	kwestionariusz oceny jakości życia (St. George's Respiratory Questionnaire)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
UCZ	urzędowa cena zbytu
UIP	śródmiąższowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	70
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	70
12.	Kluczowe informacje i wnioski	71
13.	Źródła.....	76
14.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.07.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.253.2015.6.KK

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468
 - Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Ofev 150 mg – ████████ zł
 - Ofev 100 mg – ████████ zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2015 r., znak PLA.4600.253.2015.6.KK (data wpływu do AOTMiT 31.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345., z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468,
- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.09.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-35/UK_MDa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.840(6).2015.MR z dnia 26.10.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted] Warszawa, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.840(3).2015.MR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468 • Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444
Kod ATC	L01XE31
Substancja czynna	nintedanib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF) u dorosłych pacjentów – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego (PL).
Dawkowanie	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.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nintedan b jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedan b wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src).

Źródło: ChPL Ofev (data aktualizacji: 13.02.2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15.01.2015 r., EMA (rejestracja centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF).
Status leku sierocego	Nr EU/3/13/1123 - Sierocy produkt leczniczy dla wskazania: Leczenie idiopatycznego zwłóknienia płuc
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL Ofev (data aktualizacji: 13.02.2015 r.), EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ofev nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Ofev 150 mg – [REDACTED] • Ofev 100 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF) u dorosłych pacjentów.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. wiek \geq 18 lat; 2. zdiagnozowane idiopatyczne włóknienie płuc w ciągu ostatnich 5 lat, zgodnie z aktualnymi wytycznymi ATS/ERS/JRS/ALAT; 3. potwierdzenie diagnozy na podstawie danych przez zespół ekspercki w składzie: klinicysta (pulmonolog), radiolog i ewentualnie patomorfolog; 4. FVC \geq 50% wartości należnej; 5. FEV1/FVC > 0,7; 6. pojemność dyfuzyjna płuc DL_{CO} na poziomie 30-79% wartości przewidywanej; 7. brak znanego ryzyka krwawienia, w tym wrodzonej predyspozycji do krwawień; 8. nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 mies., niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatniego miesiąca); 9. klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min; 10. prawidłowa czynność wątroby lub łagodne zaburzenie czynności wątroby (stopień A w skali Child-Pugh); 11. brak przeciwwskazań do stosowania leku, tj.: <ol style="list-style-type: none"> a. nadwrażliwość na lek, b. ciąża, c. karmienie piersią, d. inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z zastosowanego leczenia i nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. progresja choroby w trakcie leczenia (spadek po 6 mies. o co najmniej 10% FVC należnego lub 15% DL_{CO} należnego) – progresja choroby powinna być potwierdzona drugim badaniem w odstępie 1-4 tyg.; 2. nadwrażliwość na nintedanib lub substancje pomocnicze; 3. ciąża; 4. perforacja przewodu pokarmowego; 5. występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); 6. zwiększone ryzyko krwawienia (krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiopłucie lub krwimocz, czynne krwawienie lub owrzodzenie układu pokarmowego); 7. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>, CTC); 8. nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC; <p>Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień 1 lub 2;</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.
Dawkowanie	Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone są zgodnie z ChPL.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) – jeśli nie była wykonana w ciągu ostatnich 12 mies.; 2. w razie trudności diagnostycznych, w oparciu jedynie o obraz uzyskany w tomografii komputerowej, ocena próbek materiału histologicznego pochodzącego z biopsji płuc; 3. badanie przedmiotowe; 4. badanie spirometryczne (w tym określenie natężonej pojemności życiowej płuc, Forced Vital Capacity – FVC oraz natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, Forced Expiratory Volume in 1 second- FEV1); 5. badanie zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach - DL_{CO}; 6. morfologia krwi z rozmazem; 7. oznaczenie stężenia kreatyniny; 8. oznaczenie stężenia bilirubiny; 9. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 10. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 11. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 12. 12-odprowadzeniowe EKG; 13. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. badanie spirometryczne co 6 mies.; 2. pomiar saturacji tlenowej krwi SpO₂ co 6 mies.; 3. badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DL_{CO} co 6 mies.; 4. morfologia krwi z rozmazem w 6, 12 tyg. terapii, a następnie co 3 mies.; 5. badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) w 2, 6, 12 tyg. terapii, a następnie co 3 mies.; 6. 12-odprowadzeniowe EKG co 6 mies.;

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego projektu programu lekowego zawęży populację docelową do chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji (przedstawione w powyższej tabeli). Należy tu zauważyć, iż przedłożona analiza ekonomiczna była wykonana na modelu centralnym, z wprowadzonym dostosowaniem do zapisów przedmiotowego PL. Uwzględniono w nim ograniczenie populacji chorych do pacjentów o wartości FVC% \geq 50% oraz starano się zaimplementować kryterium wykluczenia z programu dot. stwierdzenia progresji choroby, definiowanej jako spadek po 6 mies. o co najmniej 10% FVC należnego. Szczegółowy komentarz dotyczący przyjętych założeń analizy ekonomicznej znajduje się we właściwym rozdziale AWA. Podsumowując przedłożone analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskiem refundacyjnym w zakresie wnioskowanego wskazania.

Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”. Jest to zasadna kategoria dostępności refundacyjnej, ze względu na trudności w postawieniu prawidłowego rozpoznania różnicującego IPF od włóknienia płuc innego pochodzenia (zgodnie z opinią ██████████) oraz wysoki koszt terapii wnioskowanym lekiem. Powyższa kategoria dostępności refundacyjnej określa automatycznie poziom odpłatności, bowiem w świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako: lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r.,

poz. 345., z późn. zm.] Również wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne. Aktualnie bowiem nie istnieje program lekowy, który dotyczyłby leczenia pacjentów z IPF oraz nie są refundowane żadne leki o innej nazwie międzynarodowej, które charakteryzowałyby się podobnym działaniem terapeutycznym i miały zbliżony mechanizm działania oraz wykazywałyby podobną skuteczność kliniczną (szczegółowy komentarz dot. kwalifikacji do grupy limitowej znajduje się w rozdz. 6.3. AWA). Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka, który obejmuje

Powyższe zobowiązanie związane jest z niepewnością co do wielkości populacji docelowej i

. Należy tu jednakże zauważyć, iż RSS dotyczy jedynie refundacji leku Ofev, tak więc wielkość leczonej populacji będzie miała wpływ na wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie ze środków publicznych innych świadczeń udzielanych tym pacjentom w ramach programu lekowego, czy też leczenia działań niepożądanych.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący (Ziora 2010).

Klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc, a dokładniej – do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazów w płucach. W zależności od DL_{CO} (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, badanie zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach) klasyfikuje się IPF jako ograniczone ($\geq 40\%$ war. normalnej) lub zaawansowane ($< 40\%$ war. normalnej) (Szczelik 2013).

Epidemiologia

Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (*idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/ 100 tys./ rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/ 100 tys., a u kobiet 7 -13/ 100 tys. W ok. 3% przypadków choroba występuje rodzinie i prawdopodobnie dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana (Ziora 2010, Szczelik 2013).

Rokowanie

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należy: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością (Ziora 2010).

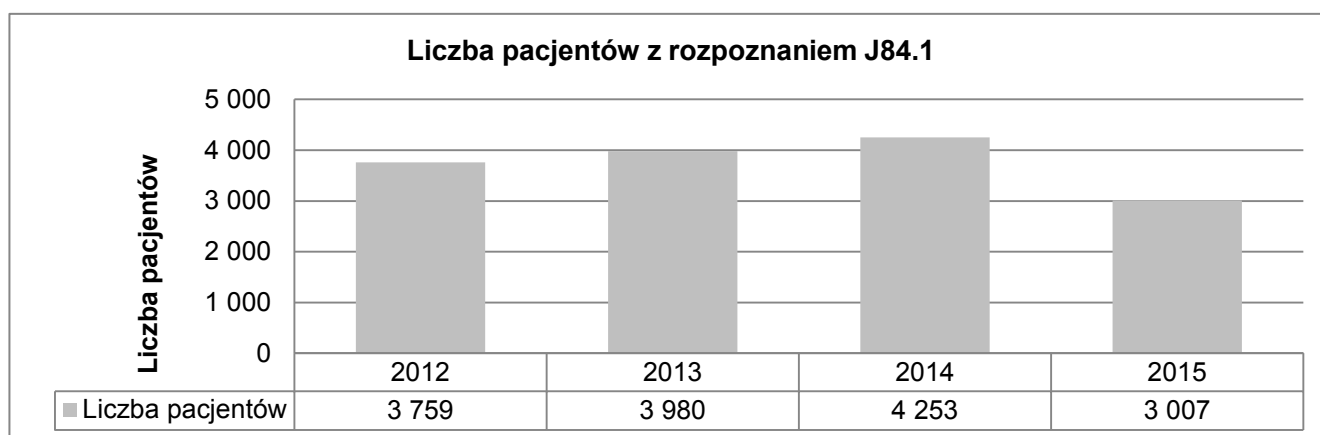
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonymi we wniosku.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
[REDACTED]	350 osób na rok – oszacowanie własne eksperta, uwzględniające kryteria kwalifikacji do przedmiotowego PL, opierające się na danych dot. zapadalności na IPF w różnych krajach europejskich;
[REDACTED]	Liczba chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc: 2 000 – 3 000 – wg piśmiennictwa oraz oszacowań własnych eksperta. Według szacunków własnych eksperta w zaproponowanym PL będzie leczonych 200-300 pacjentów rocznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono natomiast liczbę pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: *J84.1 - Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem* w okresie od 2012 do 2015 r., zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 16 września 2015 r. (znak: DAiS.401.47.2015.W.26654.JS). Należy zauważyć, iż podane liczebności nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej populacji, gdyż obejmują nie tylko pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, ale również inne jednostki chorobowe oraz nie uwzględniają kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. Powyższe uniemożliwia jednoznaczne określenie populacji docelowej oraz potwierdza trudności w oszacowaniu populacji docelowej wskazane przez wnioskodawcę w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet.

Rysunek 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem J84.1 na podstawie danych NFZ w okresie 2012-2015 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.thoracic.org/statements/>
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>
- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.08.2015. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ATS/ERS/JRS/ALAT¹ 2015 (Świat)</p> <p>Komentarz analityka Agencji: W opisie niniejszej rekomendacji przedstawiono zapisy najnowszego uaktualnienia wytycznych oraz uzupełniono go o niezmienione zapisy wytycznych z 2011 r.</p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r., dotycząca leczenia IPF</p> <p>Rekomendacje za użyciem następujących substancji w leczeniu IPF są warunkowe, dlatego terapie te powinny być stosowane u większości chorych, ale mogą nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanib (3: umiarkowana pewność dla oszacowanych efektów) • Pirfenidon (3: umiarkowana pewność dla oszacowanych efektów) • Leczenie przeciwko nadkwasocie (1) <p>Rekomendacje przeciwko użyciu następujących substancji w leczeniu IPF są warunkowe, dlatego terapie te nie powinny być stosowane u większości chorych, ale mogą być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia acetylocysteiną (2) • Podwójny antagonist receptoru endotelinowego – bosentan i macitentan (2: niska pewność dla oszacowanych efektów); • Inhibitor fosfodiesterazy-5 – Sildenafil (3: umiarkowana pewność dla oszacowanych efektów) <p>Rekomendacje przeciwko użyciu następujących substancji w leczeniu IPF są silne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antykoagulanty – warfaryna (3) • Skojarzona terapia acetylocysteiną, azatiopryną oraz prednizonem (2) • Selektywny antagonist receptoru endoteliny – ambrisentan (2) • Inhibitor kinazy tyrozynowej – imatyn b (3) • Monoterapia kortykosteroidami (1) • Kolchicina (1) • Cyklosporyna A (1) • Skojarzona terapia kortykosteroidami i immunomodulatorami (2) • Interferon-γ-1b (4) • Etanercept (3) <p>Silnie rekomendowane są również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • długotrwała terapia tlenem u chorych z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1) • przeprowadzenie przeszczepu płuc wśród odpowiednio dobranych pacjentów (1) <p>Rekomendacja przeciwko mechanicznej wentylacji wśród pacjentów z niewydolnością oddechową w wyniku IPF jest słaba, dlatego terapia ta nie powinna być stosowana w większości przypadków, ale może być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych pacjentów (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania rehabilitacji układu oddechowego u pacjentów z IPF jest słaba, dlatego powinna ona być stosowana u większości chorych, ale niestosowanie rehabilitacji może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania kortykosteroidów u pacjentów z nagłym zaostrzeniem IPF jest słaba, dlatego powinny one być stosowane u większości chorych, ale niestosowanie ich może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (1)</p> <p>Stopnie jakości dowodów naukowych: Wysoki (4) – dalsze badania mają bardzo mały przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii; Średni (3) – dalsze badania są w stanie zmienić opinię o szacunkowych efektach terapii i mogą przyczynić się do zmiany stanowiska w przedmiotowym problemie; Niski (2) – dalsze badania mają bardzo duży przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii i jest wielce prawdopodobne, że zmienią stanowisko w przedmiotowym problemie; Bardzo niski (1) – istnieje bardzo duża niepewność co do szacunkowych efektów terapii;</p>
<p>FNRC i NCCRLD 2014 (Francja)</p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków francuskiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice:</p> <p>Nie rekomenduje się</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowania terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF. Wykazano wzrost śmiertelności wśród pacjentów stosujących powyższy schemat. • monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami. Wyjątek stanowią pacjenci z zaostrzeniem IPF. • terapii ambrisentanem. <p>Zaleca się stosowanie pirfenidonu w terapii pacjentów z łagodnym i średnim stopniem zaawansowania IPF</p>

¹ ATS/ERS/JRS/ALAT – American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the Japanese Respiratory Society and the Latin American Thoracic Association;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(FVC \geq 50% i DL _{CO} \geq 35%).
DGP/AWMF 2013 (Niemcy)	Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków niemieckiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Słaba pozytywna rekomendacja</u> dla stosowania pirfenidonu w terapii IPF; • <u>Silna negatywna rekomendacja</u> dla stosowania antykoagulantów w terapii IPF; • <u>Silna negatywna rekomendacja</u> dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteina u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF.
SEPAR 2013 (Hiszpania)	Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz hiszpańskich rekomendacji z 2003 r. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Słaba pozytywna rekomendacja</u> dla stosowania pirfenidonu w terapii IPF; • <u>Słaba negatywna rekomendacja</u> dla stosowania acetylocysteiny w terapii IPF; • <u>Rekomendacja „nie stosować”</u> dla następujących sposobów leczenia: terapia skojarzona steroidami, azatiopryną, acetylocysteina, leki przeciwzakrzepowe, bosentan, steroidy, terapia skojarzona steroidami i immunomodulatorami, kolchicyna, cyklosporyna A, etanercept, interferon γ
NICE 2013 (Wielka Brytania)	Nie istnieją rozstrzygające dowody popierające stwierdzenie skuteczności któregośkolwiek z leków w ramach zwiększenia przeżycia osób z IPF. Należy poinformować pacjenta, że terapia N-acetylocysteina jest stosowana w przypadku IPF, lecz jej efekty są niepewne. Nie należy stosować żadnego z wymienionych leków w monoterapii ani w skojarzeniu w celu modyfikacji progresji choroby: ambrisentan, azatiopryna, bosentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizon, sildenafil, warfaryna. W przypadku pacjentów już przyjmujących schemat N-acetylocysteina + azatiopryna + prednizon należy: przedyskutować ryzyko terapii oraz rozważyć stopniowe wycofanie prednizonu oraz azatiopryny.

Wnioskowana technologia lekowa jest wymieniana tylko w najnowszej aktualizacji międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2015 r., co ma związek z datą dopuszczenia do obrotu wnioskowanego leku zarówno na terenie UE (styczeń 2015 r.) jak i USA (październik 2014 r.) Ww. wytycznych otrzymała ona warunkową pozytywną rekomendację wskazującą, iż NTB powinien być stosowany w większości przypadków, ale może nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych. Analogiczną rekomendację otrzymał pirfenidon. Niemal wszystkie pozostałe stosowane w IPF technologie lekowe otrzymały rekomendacje słabą negatywną lub silną negatywną. Wszystkie pozostałe opisane rekomendacje kliniczne bazują na wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. i stanowią ich aktualizację.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. W odpowiedzi otrzymano dwa stanowiska, których treść przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • Brak aktywnego leczenia • Obserwacja • Leki p-ko refluksowi żołądkowo-przełykowemu (GERD) • Tlenoterapia domowa • Przeszczepienie płuc 	Azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid oraz dodatkowo N-acetylocysteina w dużych dawkach, prednizon i ich kombinacja z azatiopryną, należy jednak zaznaczyć, iż są to leki nierekomendowane w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Nie ma takiej technologii	Obecnie w Polsce w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc refundowane są wyłącznie leki azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid, należy jednak zaznaczyć, iż są to leki nierekomendowane w leczeniu tej choroby. Można stwierdzić, iż obecnie brak jest skutecznego leczenia stosowanego w Polsce w leczeniu IPF. Jedynym lekiem, poza nintedanibem, dla którego wykazano jakąkolwiek skuteczność w leczeniu IPF dostępnym w Polsce jest pirfenidon. Nie jest on jednak obecnie refundowany w Polsce.

Ekspert		
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Obserwacja	Azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid (należy jednak zaznaczyć, iż są to leki nierekomendowane w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc).
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Przeszczepienie płuc Samoistne włóknienie płuc, przy obecnych możliwościach leczenia farmakologicznego, jest procesem nieodwracalnym. Nowo zarejestrowane leki zwalniają postęp choroby. Przeszczepienie płuc u chorych na samoistne włóknienie płuc wpływa na poprawę jakości życia (poprawia wskaźniki czynnościowe) i przedłuża życie. W tym miejscu ekspert wymienia publikacje potwierdzające powyższą opinię.	Żaden z refundowanych w Polsce leków, tj. azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid nie jest rekomendowany i nie jest skuteczny w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie samoistnego włóknienia płuc nintedanibem jest warunkowo rekomendowane przez zaktualizowane wytyczne o zasięgu międzynarodowym (An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192:e3-e19)	Nie ma polskich wytycznych dotyczących leczenia IPF w Polsce. W zagranicznych wytycznych nintedanib i pirfenidon są rekomendowane jako jedyne z udokumentowaną skutecznością w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Dodatkowo, rekomendacje wymieniają leczenie objawowe, tlenoterapię, rehabilitację oddechową i przeszczep płuc. W hiszpańskich wytycznych zwrócono również uwagę na potencjalną możliwość zastosowania nintedanibu. W tym miejscu ekspert wymienia referencje.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66) w Polsce w leczeniu IPF obecnie finansowane ze środków publicznych są:

- azathioprinum,
- cyclophosphamidum,
- methylprednisolonum.

Wszystkie ww. substancje refundowane są przy poziomie odpłatności: ryczałt oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W przypadku substancji methylprednisolonum jedynie produkt leczniczy Meproлон zawiera *śródmiąższowe choroby płuc (...), zwłóknienie płuc* jako wskazanie rejestracyjne, uwzględnione w ChPL. Natomiast dla pozostałych dwóch substancji *śródmiąższowe zapalenie płuc* (w przypadkach innych niż określone w ChPL) ujęte jest w zakresie pozarejestracyjnych wskazań objętych refundacją dla analizowanych technologii medycznych (lek Endoxan, Imuran, Azathioprine VIS).

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę są tożsame z danymi zaprezentowanymi w niniejszym rozdziale (brak zmian względem obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku - z dnia 19 grudnia 2014 r.).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Azathioprinum							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,46	23,58	29,62	Ryczałt	3,20
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	15,12	15,88	17,77		5,64
Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	31,10	32,66	29,62		12,28
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	59,24		6,16
Cyclophosphamidum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	Ryczałt	3,20
Methylprednisolonum							
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	11,34	15,41	Ryczałt	3,41
Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	5,51	5,79	8,03		3,39
Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	22,03	23,13	29,49		6,83

Z danych uzyskanych od NFZ (pismo znak DAiS.401.47.2015.W.26654.JS z dn. 16.09.2015 r.) wynika, iż w 2014 r. ilość zrefundowanych opakowań leków zawierających substancje czynne: azathioprinum, cyclophosphamidum lub methylprednisolonum, wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J84.1, wyniosła odpowiednio: 2158, 224 oraz 184 opakowań. Dane te pokazują, że pomimo, iż w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się ww. substancji, to w Polsce są one nadal stosowane i refundowane. Należy jednak zauważyć, iż dane nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej populacji, ponieważ obejmują również pacjentów z innym, niż wnioskowane, wskazaniem. W ramach danych sprawozdawanych do NFZ w ramach kategorii J84.1. nie są bowiem sprawozdawane jej rozszerzenia. Na podstawie wspomnianych danych NFZ nie zidentyfikowano jednak pacjentów, którzy przyjmowaliby wszystkie ww. substancje równocześnie (terapia trójlekowa) w ciągu 2014 r.

Zgodnie z uzupełnieniami opinii ekspertów, a także zgodnie z podejściem wnioskodawcy, w Polsce u pacjentów z IPF jako aktualną praktykę kliniczną przyjmuje się stosowanie BSC (ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie wspomagające) (szczegółowy komentarz w rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę* niniejszej AWA), które obejmuje technologie refundowane ze środków publicznych t. j.:

- tlenoterapia domowa – ujęta w wykazie świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (zarządzenie Prezesa NFZ Nr 88/2013/DSOZ),
- leki przeciwko refluksowi żołądkowo-przetykowemu – inhibitory pompy protonowej (zawierające m. in. omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) oraz inhibitory receptora H₂ (ranitydyna) – dostępne w ramach refundacji aptecznej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W AKL wnioskodawcy jako główne komparatory dla nintedanibu przyjęto pirfenidon oraz placebo (odpowiadające BSC). Założono, iż w badaniach dla nintedanibu, ramię w którym pacjentom podawano placebo (PLC) traktuje się jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC). Ponadto jako dodatkowe komparatory wnioskodawca przyjął substancje aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu: azatioprynę oraz cyklofosfamid, a także metyloprednizolon. Dla ostatniej substancji nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z technologią wnioskowaną, a ponadto w badaniach dla nintedanibu znaczny odsetek pacjentów stosował glikokortykosteroidy (w tym prednizon), co uniemożliwiało wiarygodne porównanie obu leków, w związku z czym metyloprednizolon został wykluczony z zakresu komparatorów. Uzasadnienie wyboru wnioskodawcy oraz ocenę wyboru wg analityków Agencji przedstawiono w poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
------------	---------------------------	------------------------------------

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • pirfenidon • placebo • azatiopryna • cyklofosfamid 	<p><i>Jako główne interwencje porównawcze dla nintedanibu w analizach HTA przyjęto placebo i pirfenidon. Należy podkreślić, że w badaniach nintedanibu chorym w obu ramionach podawano oprócz nintedanibu i placebo również inne terapie m.in.: tlenoterapię, glikokortykosteroidy, leki przeciwbiegunkowe, inhibitory glikoproteiny P, inhibitory pompy protonowej lub receptora H2, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszłowe. W związku z powyższym ramię badań nintedanibu, w którym pacjenci przyjmowali placebo, można traktować jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC).</i></p> <p><i>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej lekami o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc są pirfenidon i nintedanib. Pirfenidon nie jest obecnie refundowany w Polsce. Lekami refundowanymi w Polsce we wskazaniach obejmujących idiopatyczne włóknienie płuc są: azatiopryna, cyklofosfamid i metyloprednizolon.</i></p> <p><i>Metyloprednizolon wykluczono z zakresu potencjalnych komparatorów ze względu na brak badań randomizowanych mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego oraz ze względu na znaczny odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w badaniach nintedanibu, co dodatkowo uniemożliwiłoby wiarygodne porównanie obu leków.</i></p>	<p>Komentarz analityka pod tabelą.</p>

Komentarz analityka Agencji: W analizie klinicznej jako główne komparatory wnioskodawca przyjmuje pirfenidon, powołując się na treść międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej dot. terapii IPF oraz PLC, które odpowiada najlepszej terapii wspomagającej (BSC) – szczegółowy opis znajduje się w dalszej części niniejszego rozdziału. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia ws. wymagań minimalnych, analiza kliniczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych, który zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Mając na uwadze powyższe wnioskodawca analizował możliwość przyjęcia 3 refundowanych we wnioskowanym wskazaniu leków jako komparatorów: azatiopryny, cyklofosfamidu i metyloprednizolonu. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność metyloprednizolonu vs NTB, a ponadto w badaniach dla nintedanibu znaczny odsetek pacjentów przyjmował glikokortykosteroidy (w tym prednizon) jako BSC, co uniemożliwiało wiarygodne porównanie z technologią wnioskowaną. Ze względu na powyższe argumenty, nieprzyjęcie metyloprednizolonu jako komparatora jest uzasadnione. Pozostałe dwie substancje (azatiopryna oraz cyklofosfamid) nie są wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej jako rekomendowane do stosowania w IPF², więc założenie, iż stanowią one jedynie dodatkowe komparatory, również jest zasadne. Podsumowując, analizy wnioskodawcy, uwzględniające uwagi AOTMiT zawarte w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, obejmują porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (BSC, azatiopryna, cyklofosfamid), a tym samym spełniają właściwy punkt Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] do technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: brak aktywnego leczenia, przeszczep płuc, obserwacja, leki przeciwko refluksowi żołądkowo-przelykowemu oraz tlenoterapia domowa. Zgodnie z dodatkową opinią nadesłaną przez tegoż eksperta, dwie ostatnie technologie oraz leki przeciwkaszłowe stanowią aktualnie stosowane BSC. Również zgodnie z opinią drugiego eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] w Polsce w ramach BSC stosuje się leczenie objawowe, czyli zgodnie ze wskazaniem eksperta: leki moczopędne, teofilinę, leki nasercowe, opiaty, tlenoterapię i nieinwazyjną wentylację (BIPAP).

Należy zauważyć, iż we wszystkich badaniach dot. porównania NTB z PLC uwzględnionych w AKL, w trakcie trwania badania dozwolone było stosowanie terapii towarzyszących. Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy: „W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: dowolny glukokortykoid (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych z każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniu

² Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, opisane szerzej we właściwym rozdziale AWA, wskazują na silną rekomendację przeciwko użyciu skojarzonej terapii acetylocysteiną, azatiopryną i prednizolonem (ATS/ERS/JRS/ALAT 2015) bądź wydają negatywne rekomendacje dla tego schematu leczenia (DGP/AWMF 2013, SEPAR 2013). W wytycznych nie wymienia się cyklofosfamidu. Również jeden z ekspertów [REDAKTOWANE] wskazuje, iż (...) u niektórych pacjentów stosowano azatioprynę, metyloprednizon i cyklofosfamid, ale leki te przynosiły więcej szkód niż korzyści i nie były rekomendowane w wytycznych (...).

Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną.” Biorąc pod uwagę przedstawione informacje oraz opinie ekspertów klinicznych, leki/terapię stosowane dodatkowo przez pacjentów w badaniach włączonych do AKL odpowiadają najlepszej terapii wspomagającej stosowanej w Polsce w IPF (szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli). W związku z powyższym w niniejszej AWA założono, że pacjenci przyjmujący PLC w analizowanych badaniach będą traktowani jako chorzy stosujący BSC+PLC (analogicznie z podejściem wnioskodawcy).

Tabela 10. Zestawienie terapii towarzyszących, stosowanych w badaniach INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów, ze wskazaniami ekspertów praktyki klinicznej dot. BSC w Polsce

Grupa leków/terapia	Liczba pacjentów z gr. PLC stosująca lek (%)	Liczba pacjentów z gr. NTB stosująca lek (%)	Wskazanie przez ekspertów praktyki klinicznej
Tlenoterapia			TAK (2 ekspertów)
Inhibitor glikoproteiny P, w tym najczęściej inhibitory pompy protonowej			TAK (1 ekspert*)
Systemowy kortykoid	89 (21,0)	136 (21,3)	-
Inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H2			TAK (1 ekspert*)
Lek wykrztuśny			-
Lek rozszerzający oskrzela			TAK (1 ekspert^)
Lek przeciwkaszlowy			TAK (2 ekspertów)
Lek przeciwbiegunkowy			-

* terapia wskazana przez ██████████; ^ terapia wskazana przez ██████████

Komentarz analityków Agencji: Ze względu na fakt, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii powinna być terapia refundowana, w ramach niniejszej AWA skupiono się na porównaniu NTB z BSC. Zgodnie z dyskusją przedstawioną powyżej przyjmuje się, iż w analizowanych badaniach (INPULSIS i TOMORROW) pacjenci w obu grupach, oprócz przypisanej interwencji (NTB lub PLC), otrzymują również leczenie wspomagające, na które składają się terapie stosowane w Polsce jako BSC. Oznacza to, iż *de facto* badania te dostarczają dowodów naukowych dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa dodania NTB do BSC względem BSC. W celu zachowania jednorodności opisu w dalszej części AWA – analizie klinicznej, interwencję kontrolną ww. badań opisywano skrótem PLC, oznaczającą BSC + PLC. Ze względu na fakt, iż azatiopryna oraz cyklofosfamid (dodatkowe refundowane komparatory) nie są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej, a także ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego vs technologia wnioskowana, w ramach niniejszej AWA nie przedstawiono opisów badań oraz wyników powyższych porównań. Ponadto nie przedstawiono opisu badań oraz ich wyników dla porównania NTB vs PIR, ponieważ PIR nie jest refundowany w Polsce, a tym samym nie ma możliwości określenia ceny PIR, interwencja ta nie stanowi głównego komparatora w AWA. Wyniki wszystkich nieuwzględnionych w ramach niniejszej analizy porównań przedstawione zostały we właściwych rozdziałach AKL Wnioskodawcy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Na str. 23 AKL przedstawiono tabelę zawierającą szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych zdefiniowane przez wnioskodawcę.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc	niespełnienie kryteriów włączenia	-
Interwencja	nintedanib (stosowanie zgodne z ChPL)	stosowanie nintedanibu niezgodne z ChPL	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • pirfenidon (stosowanie zgodne z ChPL) • placebo • azatiopryna • cyklofosfamid 	stosowanie pirfenidonu niezgodne z ChPL	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) • czas do pierwszego ostrego zaostrzenia • jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ) • inne odnalezione w badaniach klinicznych • bezpieczeństwo 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Stwierdzenie „inne odnalezione w badaniach klinicznych” powoduje, że kryteria włączenia dot. punktów końcowych są nieprecyzyjne i niejako nie stanowią kryteriów włączenia, skoro możliwe jest uwzględnienie innych punktów niż wymienione.
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych); raporty z badań klinicznych; listy do redakcji • publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski 	-

* kryteria kwalifikacji do przedmiotowego PL opisują populację znacznie bardziej zawężoną w stosunku do tej, którą określono w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego. Jednakże należy zauważyć, iż szersze kryterium włączenia zapewniło większą czułość selekcji badań, a także pozwoliło na zidentyfikowanie jak największej ich ilości. Porównanie kryteriów włączenia do badań uwzględnionych w AKL z populacją zdefiniowaną w PL znajduje się w rozdz. 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego niniejszej AWA.*

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia jednym z analizowanych punktów końcowych jest FVC, który jest zastępczym punktem końcowym. Szczegółową dyskusję dot. związku pomiędzy ww. parametrem, a punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym w przedmiotowej jednostce chorobowej przeprowadzono w rozdziale 4.3. *Komentarz Agencji.*

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Ponadto w celu identyfikacji istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano również bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku, bazy danych na stronach agencji zrzeszonych w INAHTA oraz wykorzystano referencje odnalezionych doniesień i rejestry badań klinicznych (www.controlled-trials.gov, ClinicalTrials.gov). Nie zastosowano filtrów automatycznych. Wyszukiwanie aktualne jest na dzień 19.01.2015 r. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dot. niespełnienia wymagań minimalnych określonych we właściwym Rozporządzeniu, w dn. 25.09.2015 r. autorzy analiz wnioskodawcy przeszukali bazy MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library pod kątem badań RCT dla azatiopryny i cyklofosfamidu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – IPF oraz interwencji) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (zostało wykonane przez dwóch niezależnych analityków). Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *nintedanib*, *vargatef*, *BIBF 1120*), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, *Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*, *Hamman-Rich Disease*). Wyszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 05.08.2015 r.

W wyniku przeprowadzenia własnego wyszukiwania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania wtórne: *Loveman 2015* i *Loveman 2015a*, które opublikowane zostały przed datą złożenia wniosku (odpowiednio: marzec i kwiecień 2015 r.). Jedno z badań (*Loveman 2015*) stanowi pełną analizę skuteczności klinicznej oraz efektywności-kosztowej leków stosowanych w IPF, podczas gdy pierwotnie w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono jedynie publikację pełnotekstową z tejże analizy (*Loveman 2014*). Natomiast opracowanie *Loveman 2015a* jest uaktualnieniem opracowania *Loveman 2015*. Powyższe wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca uwzględnił w swoich analizach powyższe opracowania, a także uzupełnił je o badanie wtórne *Keating 2015*.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii nintedanibem z PLC (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) oraz jedno badanie dot. oceny jedynie bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (*Ogura 2014*).

Pozostałe odnalezione badania posłużyły do porównania pośredniego NTB z przyjętym przez wnioskodawcę nierefundowanym komparatorem (pirfenidonem): ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006, a także do oceny skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny (*Raghu 1991*) oraz cyklofosfamidu (*Johnson 1989*) vs technologia wnioskowana.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę trzech głównych badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii nintedanibem z placebo (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW). Opis badania *Ogura 2014* nie został przedstawiony ze względu na fakt, iż w badaniu tym porównywano zastosowanie NTB w różnych dawkach w skojarzeniu, bądź też nie, z pirfenidonem, co stanowi odmienny schemat leczenia niżeli oceniany w ramach niniejszej AWA. Ponadto badanie obejmowało populację japońską, co może wpływać na uzyskane wyniki i obniżyć ich wiarygodność, w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali nie opisywać szczegółowo metodologii i wyników pochodzących z ww. badania w AWA (szerszy komentarz analityka w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*).

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe								
NTB vs PLC											
<p>INPULSIS-1, INPULSIS-2 (Richeldi 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (205 ośrodków w 24 krajach),</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- typ badania: RCT, faza III,</p> <p>- randomizacja: tak, 3:2, randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu telefonicznego lub internetowego,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu,</p> <p>- okres obserwacji: 52 tyg. + 4 tyg. okres <i>follow-up</i>,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> NTB vs PLC,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NTB 150 mg BID • PLC <p>Dozwolone było obniżenie dawki NTB do 100 mg BID w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Przez pierwsze 6 mies. badania - dozwolone współtowarzyszące leczenie prednizonem ≤ 15 mg/dzien., jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania; w kolejnych miesiącach – przy pogorszeniu stanu zdrowia, możliwość stosowania innych leków, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci > 40 r. ż., - diagnoza IPF stwierdzona max. 5 lat przed włączeniem do badania, - TKWR klatki piersiowej wykonane max. rok przed randomizacją, - kryteria włączenia na podst. wyników badania TKWR (w przyp. niedostępnych wyników biopsji płuc) – konieczność spełnienia kryt. A i B i C; lub kryt. A i C; lub kryt. B i C; <table border="1" data-bbox="920 518 1680 667"> <thead> <tr> <th data-bbox="920 518 1048 544">Kryterium</th> <th data-bbox="1048 518 1680 544">Obraz TKWR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="920 544 1048 569">A</td> <td data-bbox="1048 544 1680 569">Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 569 1048 616">B</td> <td data-bbox="1048 569 1680 616">Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 616 1048 667">C</td> <td data-bbox="1048 616 1680 667">Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - FVC $\geq 50\%$ war. przewidywanej, - DL_{CO} 30-79% war. przewidywanej, <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (podwyższony poziom bilirubiny i aminotransferaz wątrobowych), - FEV₁/FVC < 0,7, - prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w czasie badania (opinia oceniającego), - predyspozycje do krwawień lub zakrzepicy, - stany zdrowotne lub leczenie współtowarzyszące mogące wpływać na przebieg badania, - przewidywane przeżycie <2,5 roku z powodu innej choroby niż IPF (opinia oceniającego); <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1066 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <p>INPULSIS-1: 513 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> - NTB 150 mg BID: 309 - PLC: 204 <p>INPULSIS-2: 551 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> - NTB 150 mg BID: 329 - PLC: 219 	Kryterium	Obraz TKWR	A	Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych	B	Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych	C	Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) [ml/rok]; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby, - zmiana jakości życia wg. kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ); - liczba zgonów niezależnie od przyczyny oraz z powodów oddechowych.
Kryterium	Obraz TKWR										
A	Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych										
B	Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych										
C	Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych										

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TOMORROW (Richeldi 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (92 ośrodki w 25 krajach), - liczba ramion: 5, oceniane – 3, - typ badania: RCT, faza II, - randomizacja: tak, 1:1:1:1:1, randomizacja przy użyciu IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>), - zaślepienie: tak, podwójne, zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu, - okres obserwacji: 52 tyg., - typ hipotezy: <i>superiority</i> NTB vs PLC, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny, - interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NTB 150 mg BID, • NTB 100 mg BID, • PLC , • NTB 50 mg BID – interwencja niepodlegająca ocenie, • NTB 50 mg QD – interwencja niepodlegająca ocenie; <p>Przez pierwsze 6 mies. badania - dozwolone współtowarzyszące leczenie prednizonem ≤ 15 mg/dzien., jeżeli dawka była stała, przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania; w kolejnych miesiącach – możliwość stosowania innych leków po spełnieniu kryteriów zdefiniowanych w protokole do badania (np. nasilenie objawów);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci > 40 r. z., - diagnoza IPF w oparciu o kryteria ATS/ERS stwierdzona max. 5 lat przed włączeniem do badania, - TKWR klatki piersiowej wykonane max. rok przed randomizacją, - FVC $\geq 50\%$ war. przewidywanej, - DL_{CO} 30-79% war. przewidywanej, - cząstkowe ciśnienie tętnicze tlenu przy oddychaniu powietrzem z otoczenia PaO₂ ≥ 55 mm Hg na wysokości do 1500 m lub ≥ 50 mm Hg powyżej 1500 m; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stany zdrowotne lub leczenie współtowarzyszące mogące wpływać na przebieg badania, - ciągła (>15 godz./dzien.) suplementacja tlenem przed randomizacją, - predyspozycje do krwawień lub zakrzepicy, - współtowarzyszące leczenie przeciwzakrzepowe, - podwyższony poziom enzymów wątrobowych, - prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w czasie badania (opinia oceniającego), - przewidywane przeżycie <2,5 roku z powodu innej choroby niż IPF (opinia oceniającego); <p><u>Liczba pacjentów:</u> 432 pacjentów włączonych do populacji ITT: NTB 150 mg BID: 84 NTB 100 mg BID: 85 PLC: 83 Pozostali pacjenci przyjmowali leczenie niepodlegające ocenie w ramach niniejszej AWA.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) [ml/rok]; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spadek FVC i DL_{CO} (odsetek war. przewidywanej), - zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO₂) i całkowitej pojemności płuc, - jakość życia wg. kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), - czas do zaostrzenia choroby, - przeżycie po 52 tyg., - zgon z dowolnej przyczyny lub z przyczyn oddechowych, - zdarzenia niepożądane;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań, a także pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy został przedstawiony w następujących rozdziałach AKL wnioskodawcy: 4.2 *Wyniki przeglądu badań pierwotnych*, 8.16 *Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy*, 8.17 *Charakterystyka badania klinicznego azatiopryny włączonego do analizy* oraz 8.18 *Charakterystyka badania klinicznego cyklofosfamidu włączonego do analizy*.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie badania włączone do AKL Wnioskodawcy, dotyczące porównania wnioskowanej technologii z PLC, które uwzględniono w ramach niniejszej AWA (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), były badaniami RCT. Ocena w skali Jadad wykonana przez wnioskodawcę pokazała, że są to badania wysokiej jakości (5/5 pkt). Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną – badania były bowiem prawidłowo podwójnie zaślepienie (zaślepieniu podlegali chorzy oraz badacze – poprzez zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu) oraz randomizowane wraz z opisem metodyki przeprowadzenia zaślepienia i randomizacji. Dostępne były również informacje dot. utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn, jednakże ograniczały się one do określenia ilu pacjentów utraciono ogólnie oraz z powodu AEs. Ww. badania zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *superiority* NTB vs PLC. W badaniach INPULSIS zastosowano model hierarchiczny testowania hipotez dla pierwszorzędowego (wskaźnik rocznego spadku FVC) oraz dwóch głównych drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego zaostrzenia choroby, zmiana w całkowitym wyniku SGRQ). Każdy kolejny krok hipotezy mógł być testowany jedynie w przypadku osiągnięcia istotnych statystycznie różnic dla kroku poprzedniego. Analizy dla pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzone zostały w populacjach ITT (ang. *intention-to-treat*) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). Autorzy badań INPULSIS podają, że początkowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w analizowanych grupach była podobna, natomiast w badaniu TOMORROW nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w powyższym zakresie pomiędzy badanymi grupami, co wpływa korzystnie na jakość badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdział 5 AKL: Ograniczenia analizy):

- *badanie Ogura 2014 uzyskało 3 pkt w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia. Badanie azatiopryny oceniono na 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia, natomiast badanie cyklofosfamidu na 2 punkty w skali Jadad, ze względu na brak podwójnego zaślepienia badania i brak opisu randomizacji;*
- *z analizy wykluczono 258 chorych z badania TOMORROW, którzy otrzymali nintedanib w dawce niezgodnej z zarejestrowaną do stosowania (150 mg BID) oraz 32 pacjentów z badania Ogura 2014, którzy otrzymali dawkę nintedanibu inną niż 150 mg BID lub dodatkowo przyjmowali pirfenidon.*
- wnioskodawca wskazuje na fakt, iż we wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali leczenie towarzyszące: w badaniu TOMORROW – kortykosteroidy (38,8% pacjentów z gr. NTB 150 mg/BID oraz 50,6% z gr. PLC), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. NTB 150 mg/BID i 24,7% z gr. PLC, dozwolona dawka do 15 mg/d), w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 – kortykosteroidy (ok. 21% chorych z każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d), w badaniu *Ogura 2014* dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 – acetylocysteiną;
- we wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci z IPF w wieku ≥ 40 lat, natomiast populacją docelową, zgodną z wnioskiem refundacyjnym są dorośli z IPF (również < 40 r. ż.) – wnioskodawca wskazał, iż wykonany przegląd systematyczny nie zidentyfikował badań RCT przeprowadzonych w populacji chorych przed 40 r.ż. Wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez analityków Agencji również nie wykazało badań dla powyższej subpopulacji;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu *Ogura 2014* całą badaną populację stanowili Japończycy, natomiast w badaniu INPULSIS-1 odsetek pacjentów rasy azjatyckiej wynosił ok. 20%, w INPULSIS-2 – ok. 40%, a w badaniu TOMORROW – ok. 16 – 30% (w zależności od grupy). Zgodnie z *ChPL Ofev* „Średnia geometryczna ekspozycji na nintedanib była o 33% większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii, natomiast o 22% mniejsza u pacjentów z Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy białej (skorygowana o masę ciała) (...)”. W związku z faktem, iż rasa pacjentów ma wpływ na farmakokinetykę wnioskowanej technologii, w ramach niniejszej AWA nie uwzględniono badania *Ogura 2014* jako części głównej analizy bezpieczeństwa, natomiast w przypadku badań INPULSIS i TOMORROW należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność zewnętrzną tych badań;
- zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci ≥ 40 r. ż., co powoduje, iż nie ma danych, które pozwalałyby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w grupie chorych < 40 r. ż.. Należy zauważyć, że zgodnie z wynikami badań rejestracyjnych dla produktu Ofev przedstawionymi w *ChPL Ofev*: „Ekspozycja na nintedanib wzrastała liniowo wraz z wiekiem. $AUC_{T,ss}$ było zmniejszone o 16% u 45-letniego pacjenta i zwiększone o 13% u 76-letniego pacjenta w odniesieniu do pacjenta o medianie wieku 62 lat.

Zakres wieku pacjentów objętych analizą wynosił od 29 do 85 lat; około 5% pacjentów z tej populacji miało ponad 75 lat (...). Jednakże analiza PopPK pacjentów z IPF (analiza populacyjna PK przedstawiona w ramach ChPL) wskazała umiarkowany wpływ wieku na ekspozycję (...), a obserwowane wpływy uważa się za nieistotne klinicznie (ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji). Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia w analizowanych badaniach są zgodne z przyjętymi w przedmiotowym PL kryteriami kwalifikacji;

- nie odnaleziono badań, które analizowałyby bezpieczeństwo oraz skuteczność wnioskowanej technologii w dłuższym niż roczny horyzoncie czasowym. Należy jednak zwrócić uwagę na specyfikę choroby i stosunkowo krótki czas przeżycia chorych na IPF. Zgodnie z opisem problemu zdrowotnego (rozdział 3.2. AWA) średni czas przeżycia pacjenta z IPF, pomimo leczenia, wynosi bowiem 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. W związku z tym, horyzont czasowy analizowanych badań stanowi ok. 1/3 średniego przeżycia pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- (...) Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań dotyczących oceny nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, co wynika z faktu, iż IPF należy do chorób sierocych (...);
- Ze względu na niewystarczającą ilość danych nie przeprowadzono metaanalizy dotyczącej częstości występowania ostrych zaostrzeń IPF dla badań TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2. Wyniki dotyczące ryzyka względnego podano za publikacjami oddzielnie dla wszystkich badań oraz dodatkowo łącznie dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2;
- Metyloprednizolon (...) wykluczono z zakresu potencjalnych komparatorów ze względu na brak badań randomizowanych mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego oraz ze względu na znaczny odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w badaniach nintedanibu, co dodatkowo uniemożliwiałoby wiarygodne porównanie obu leków;
- dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między nintedanibem i azatiopryną oraz między nintedanibem i cyklofosfamidem. Odnaleziono po jednym badaniu randomizowanym obejmującym małą populację dla azatiopryny (N=27) i cyklofosfamidu (N=43), co stanowi niewystarczającą ilość danych do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego między lekami;

Na stronach 104 – 106 AKL wnioskodawcy znajduje się szerszy opis zidentyfikowanych ograniczeń. Jednakże ze względu na fakt, iż głównie dotyczą one pośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem nierefundowanym (pirfenidonem), zdecydowano się nie przedstawiać ich w ramach niniejszej AWA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

W przedłożonej analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego, a we właściwej części AKL zaprezentowano ich stabelaryzowane wyniki. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 3.5 AKL wnioskodawcy (*Metody syntezy danych*) wyniki badań prezentowano za publikacjami pierwotnymi, a w przypadku, gdy było to możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera przy użyciu programu StatsDirect. Weryfikacja przeprowadzona przez analityków nie wykazała błędów w ekstrakcji danych. Jednakże zidentyfikowano wyniki, które nie pochodziły z publikacji głównych, a autorzy analiz wnioskodawcy nie zaznaczyli źródła ich pochodzenia. Dla punktów końcowych dot. oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa (NTB vs PLC), dla których dostępne były wyniki z więcej niż jednego badania, przeprowadzono metaanalizy, w których wnioskodawca wykorzystywał z założenia model z efektami stałymi (ang. *fixed effect model*). Biorąc pod uwagę, iż metodologia badań INPULSIS oraz TOMORROW, sposób oceny poszczególnych punktów końcowych, a także charakterystyka analizowanych w nich populacji są do siebie bardzo zbliżone, zastosowanie powyższego modelu było uzasadnione. W przypadku, gdy heterogeniczność wyników oceniana za pomocą statystyki I^2 , określono jako dużą ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect model*). Nie analizowano powodów wystąpienia dużej heterogeniczności. Gdy parametr $I^2 > 75\%$, heterogeniczność uznawano za bardzo dużą, a wyniki metaanalizy umieszczane były w aneksie do raportu w celach poglądowych, jednakże sytuacja taka miała miejsce głównie dla porównania pirfenidonu z PLC. W ramach oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do przeglądu, wnioskodawca ograniczył się do zestawienia ocenianych punktów końcowych, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz charakterystyki populacji, dla poszczególnych badań. Należy zauważyć, iż nie przeprowadzono szerokiej analizy powyższych danych i nie określono czy ewentualne różnice wpływają na wyniki metaanalizy.

Wnioskodawca przeprowadził również porównanie pośrednie NTB z pirfenidonem poprzez PLC, jednakże jego wyniki nie podlegały ocenie analityków (szczegółowy komentarz w rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania produktu leczniczego Ofev w leczeniu IPF u dorosłych pacjentów. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami zapisano **pogrubioną czcionką**.

NTB 150 mg BID vs PLC

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego przez wnioskodawcę odnaleziono 3 badania RCT, porównujące bezpośrednio NTB z PLC w populacji chorych z IPF. Były to badania: INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz TOMORROW.

Kliniczne punkty końcowe

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami dla oceny jakości życia wg kwestionariusza SGRQ uzyskano jedynie w metaanalizie dla domeny: *aktywność*, jednakże w badaniu INPULSIS-2 oraz TOMORROW stwierdzono istotnie mniejszy wzrost całkowitego wyniku w tej skali.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez autorów badań INPULSIS czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby w przypadku analizowania wyników obu badań wykazał tendencję uzyskania przez pacjentów w grupie NTB vs PLC dłuższego czasu do pierwszego zaostrzenia. Jednakże różnica ta nie była znamienna statystycznie. Istotny statystycznie wynik wskazujący na wydłużenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia w grupie NTB vs PLC wykazano jedynie w badaniu INPULSIS-2 (wszystkie zaostrzenia raportowane były przez badaczy, zgodnie z definicją przedstawioną pod poniższymi tabelami). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wskazującą na wyższą skuteczność technologii wnioskowanej względem PLC, odnotowano również dla czasu do pierwszego potwierdzonego lub podejrzenia zaostrzenia choroby dla badań INPULSIS łącznie. Również częstość występowania ostrych zaostrzeń/ 100 pacjentolat była istotnie niższa w grupie NTB vs PLC w badaniach INPULSIS-2 oraz TOMORROW. Analiza danych dla podejrzenia oraz potwierdzonego lub podejrzenia zaostrzenia choroby wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych punktów końcowych w grupie nintedanibu względem częstości ich występowania w grupie komparatora. W ramach analizy wnioskodawcy zaprezentowano również wyniki metaanalizy dot. co najmniej jednego zaostrzenia choroby, jednakże nie przedstawiono ich w ramach niniejszej AWA ze względu na fakt, iż wykazano bardzo dużą heterogeniczność danych ($I^2=79%$).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami dla punktów końcowych dot. częstości występowania zgonów z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych lub ocenianych w czasie leczenia, jednakże należy zauważyć, iż występowały one rzadziej w grupach stosujących NTB.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 150 mg BID vs PLC – jakość życia

Punkt końcowy	Badanie	NTB 150 mg BID		PLC		MD (95% CI)
Całkowity wynik SGRQ	INPULSIS-1	289	4,34 (13,59)	200	4,39 (13,59)	-0,05 (-2,50; 2,40)
	INPULSIS-2	320	2,8 (13,1)	213	5,48 (13,1)	-2,68 (-4,95; -0,41)
	TOMORROW	85	-0,66 (15,77)	87	5,46 (16,14)	-6,12 (-10,89; -1,35)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1, TOMORROW					
SGRQ – domena: aktywność	INPULSIS-1	295	4,62 (15,56)	200	5,81 (15,6)	-1,19 (-3,99; 1,61)
	INPULSIS-2	322	3,89 (15,49)	214	7,2 (15,39)	-3,31 (-5,97; -0,64)
	TOMORROW	85	-0,66 (15,77)	87	5,46 (16,14)	-7,16 (-12,43; -1,89)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW					

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 150 mg BID vs PLC – ostre zaostrzenia[^]

Punkt końcowy		Badanie		HR (95% CI)*		
Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia		INPULSIS-1		1,15 (0,54; 2,42), p=0,67		
		INPULSIS-2		0,38 (0,19; 0,77), p=0,005		
		INPULSIS		0,64 (0,39; 1,05), p=0,08		
Czas do pierwszego potwierdzonego/ podejrzenia ostrego zaostrzenia		INPULSIS		0,32 (0,16; 0,65), p=0,001		
Punkt końcowy	Badanie	NTB 150 mg BID		PLC		RR* (95% CI)
		n/N	Częstość	n/N	Częstość	
Częstość występowania ostrych zaostrzeń/ 100 pacjentolat	INPULSIS-1	19/309	6,6	11/204	5,6	1,17 (0,56; 2,46)
	INPULSIS-2	12/329	3,9	21/219	10,2	0,38 (0,19; 0,77)
	INPULSIS**	31/638	5,2	32/423	8	0,65 (0,39; 1,06)
	TOMORROW	b.d./86	2,4	b.d./87	15,7	0,16 (0,03; 0,70)
≥1 zaostrzenie** - podejrzenie	INPULSIS	8/638 (1,3%)		20/423 (4,7%)		0,27 (0,12; 0,60)
≥1 zaostrzenie** - podejrzenie lub potwierdzone		12/638 (1,9%)		24/423 (5,7%)		0,33 (0,17; 0,66)

* dane zaprezentowane za publikacjami właściwymi dla analizowanych badań;

** stwierdzone na podstawie oceny niezależnych ekspertów, którzy klasyfikowali zaostrzenie jako: potwierdzone, podejrzenie, brak zaostrzenia lub brak wystarczających danych do oceny;

[^] ostre zaostrzenie w badaniach INPULSIS definiowane było jako: niewyjaśnione pogorszenie i nasilenie duszności w ciągu poprzednich 30 dni, nowe rozproszone nacieki w płucach w obrazie RTG lub TKWR, lub rozwój zaburzeń mięszkowych bez odmy opłucnowej lub płyn w jamie opłucnowej (nowe obszary mleczonego szkła) od poprzedniej wizyty; wykluczenie wszystkich znanych przyczyn zaostrzenia (zakazanie, niewydolność serca, zator płucny, uszkodzenie płuc).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 150 mg BID vs PLC – zgony

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
		NTB 150 mg BID	PLC		
Zgon z dowolnej przyczyny	INPULSIS**	35/638 (5,5)	33/423 (7,8)	0,69 (0,42; 1,12)	0,70 (0,44; 1,11)
	TOMORROW	7/86 (2,3)	9/87 (10,3)	0,77 (0,27; 2,16)	0,79 (0,31; 2,02)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW				0,70 (0,45; 1,09)
Zgon z przyczyn oddechowych	INPULSIS**	24/638 (3,8)	21/423 (5,0)	0,75 (0,41; 1,36)	0,76 (0,43; 1,34)
	TOMORROW	2/86 (2,3)	8/87 (9,2)	0,24 (0,05; 1,14)	0,25 (0,06; 1,16)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW				0,62 (0,36; 1,08)
Zgon w czasie leczenia*	INPULSIS**	24/638 (3,8)	26/423 (6,1)	0,60 (0,34; 1,05)	0,61 (0,36; 1,05)

* czas leczenia definiowany jako okres od momentu randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/PLC;

** wyniki raportowane zbiorczo dla badań INPULSIS;

Pozostałe punkty końcowe

Wyniki metaanalizy pokazały, że roczny spadek FVC oceniany we wszystkich badaniach był istotnie niższy w grupie NTB 150 mg BID, niż w grupie PLC. Analogiczne wyniki uzyskano dla metaanalizy bezwzględnej zmiany FVC prezentowanej zarówno w postaci jednostek objętości oraz zmiany procentowej wartości przewidywanej. Dyskusję dot. zasadności oceny parametru FVC jako pierwszorzędowego punktu końcowego oraz jako surogatu w IPF przeprowadzono w *rozd. 4.3. Komentarz Agencji*. Odpowiedź na leczenie, definiowaną na podstawie spełnienia jednego z dwóch kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) o $\leq 5\%$ lub o $\leq 10\%$ wartości przewidywanej, również obserwowano istotnie częściej w grupie technologii wnioskowanej niż PLC (dla obu wartości procentowych). Nie prezentowano wyników dla parametrów takich jak: zmiana saturacji krwi tlenowej w spoczynku czy zmiana całkowitej pojemności płuc, ponieważ skupiono się na analizie punktów końcowych istotnych klinicznie.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 150 mg BID vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	NTB 150 mg BID		PLC		MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Roczny spadek FVC [ml]	INPULSIS-1	309	-114,7 (268,6)	204	-239,9 (268,6)	125,3 (77,7; 172,8)
	INPULSIS-2	329	-113,6 (286,1)	219	-207,3 (286,1)	93,7 (44,8; 142,7)
	TOMORROW	84	-60,0 (366,6)	83	-190,0 (364,4)	130,0 (19,13; 240,87)

Punkt końcowy	Badanie	NTB 150 mg BID		PLC		MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW						111,64 (79,08; 144,21) p<0,001
Bezwzględna zmiana FVC [ml]	INPULSIS-1	307	-95,1 (218,03)	204	-205 (218,03)	109,9 (71,3; 148,6)
	INPULSIS-2	327	-95,3 (226,09)	327	-205 (226,09)	109,8 (70,9; 148,6)
	TOMORROW	84	-60,0 (366,6)	83	-230 (364,42)	111,21 (81,94; 140,47)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW					
Bezwzględna zmiana FVC [%]	INPULSIS-1	307	-2,8 (6,21)	204	-6,0 (6,21)	3,2 (2,1; 4,3)
	INPULSIS-2	327	-3,1 (6,99)	217	-6,2 (6,99)	3,1 (1,9; 4,3)
	TOMORROW	84	-1,04 (9,07)	83	-6,0 (9,29)	4,96 (2,17; 7,75)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW					

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 150 mg BID vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
		NTB 150 mg BID	PLC		
Spadek FVC ≤5 %	INPULSIS-1	163/309 (52,8)	78/204 (38,2)	1,80 (1,26; 2,59)	1,38 (1,13; 1,69)
	INPULSIS-2	175/329 (53,2)	86/219 (39,3)	1,76 (1,24; 2,49)	1,35 (1,12; 1,64)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS				1,78 (1,39; 2,28)
Spadek FVC ≤10 %	INPULSIS-1	218/309 (70,6)	116/204 (56,9)	1,82 (1,26; 2,63)	1,24 (1,08; 1,43)
	INPULSIS-2	229/329 (69,6)	140/219 (63,9)	1,29 (0,90; 1,86)	1,09 (0,96; 1,23)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS				1,53 (1,18; 1,98)

NTB 100 mg BID vs PLC

Zgodnie z *ChPL Ofev* w przypadku, gdy pacjent nie toleruje nintedanibu w dawce 150 mg BID, zalecana jest redukcja dawki do 100 mg BID. W związku z powyższym zdecydowano się na przedstawienie w AWA najważniejszych wyników również dla tej dawki, natomiast dla wnioskodawcy był to powód niewłączenia ww. wyników do analizy głównej (wyniki zestawione zostały w aneksie do AKL, ponieważ główną dawką NTB jest 150 mg BID). Obliczenia przeprowadzone przez analityków Agencji nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami i są zgodne z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę. Jednakże w przypadku trzech punktów końcowych: bezwzględna zmiana FVC wyrażona w jednostkach objętości, zmiana FVC wyrażona jako odsetek oraz zgon z przyczyn oddechowych, autorzy badań wskazują na istotne statystycznie różnice względem PLC (odpowiednio: p<0,01, p<0,05, p=0,04). Powyższe różnice wynikać mogą z zastosowania różnych metod statystycznych (komentarz analityka znajduje się pod tabelami). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 100 mg BID vs PLC – badanie TOMORROW – kliniczne punkty końcowe

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
	NTB 100 mg BID	PLC		
Zgon z dowolnej przyczyny	4/86 (46,5)	9/87 (10,3)	0,42 (0,13; 1,43)	0,45 (0,14; 1,41) p=0,17
Zgon z przyczyn oddechowych*	2/86 (23,3)	8/87 (9,2)	0,24 (0,05; 1,14)	0,25 (0,06; 1,16) p=0,08

* autorzy badania wskazują na IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami (p=0,04); obserwowane różnice we wnioskowaniu mogą wynikać z zastosowania różnych testów statystycznych: autorzy badania stosowali analizę przeżycia przy użyciu regresji proporcjonalnego hazardu Cox'a, podczas gdy analitycy Agencji stosują metodę Mantel-Haenszela;

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB 100 mg BID vs PLC – badanie TOMORROW

Punkt końcowy	NTB 100 mg BID		PLC		MD* (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Roczny spadek FVC [ml]	85	-160,0 (364,4)	83	-190,0 (364,4)	30,0 (-80,21; 140,21) p=0,59
Bezwzględna zmiana FVC [ml]	85	-130,00 (364,4)	83	-230 (364,42)	100,0 (-10,21; 210,21) p=0,08**
Bezwzględna zmiana FVC [%]	85	-3,15 (9,22)	83	-6,0 (9,29)	2,85 (0,05; 5,65) p=0,05**
Całkowity wynik SGRQ	85	1,48 (15,30)^	83	5,46 (16,14)	-3,98 (-8,74; 0,78) p=0,1

* wyniki obliczone przez analityka Agencji na podstawie dostępnych danych;

** autorzy badania wskazują na IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami (p<0,01 dla zmiany FVC w ml, p<0,05 dla zmiany FVC w %); obserwowane różnice we wnioskowaniu mogą wynikać z zastosowania różnych testów statystycznych: autorzy badania stosowali model analizy kowariancji ANCOVA, podczas gdy analitycy Agencji stosują metodę Mantel-Haenszela;

[^] w Tab. 56 AKL wnioskodawcy podano, iż SD dla ramienia NTB 100 mg wynosiło 15,39, natomiast zgodnie z *appendix* do badania TOMORROW wartość SD wynosiła 15,30. Powyższa niezgodność wpływa na wartości przedziału ufności uzyskanego dla parametru MD, jednak różnice nie mają wpływu na wnioskowanie;

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa terapii nintedanibem pochodzące z badań klinicznych, w których wnioskowana technologia była porównywana z PLC (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW). W ramach niniejszej AWA skupiono się na profilu bezpieczeństwa wyższej ze stosowanych dawek NTB: 150 mg BID, jako dawce, dla której analizę bezpieczeństwa wykonano we wszystkich 3 badaniach. W przypadku, gdy wynik metaanalizy dla danego punktu końcowego wskazywał na istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami, nie prezentowano wyników dla poszczególnych badań analizowanych w tej metaanalizie.

Podsumowując, istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść nintedanibu w porównaniu z PLC uzyskano w metaanalizach dla następujących punktów końcowych:

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane,
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane oprócz progresji IPF,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
 - ogólnie,
 - zaburzenia układu pokarmowego,
 - wyniki badań,
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - biegunka,
 - nudności,
 - wymioty,
- podwyższony poziom enzymów wątrobowych:
 - poziom ALT i/lub AST $\geq 3x$ GGN,
 - poziom ALT i/lub AST $\geq 5x$ GGN.

Zgodnie z informacjami zawartymi w protokole do badań INPULSIS (rozdział 1.2 *Drug profile*), w badaniu TOMORROW odnotowano kilka przypadków zgonu pacjentów, u których przed śmiercią obserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Jednakże uznano, że w tych przypadkach mało prawdopodobnym jest, aby przyjmowane leczenie było powodem uszkodzenia wątroby. Ponadto w badaniach INPULSIS w grupie NTB wystąpiły dwa zawały serca, a w grupie PLC – jeden, które prowadziły do zgonu. Autorzy badań podkreślają, że niezbędna jest głębsza analiza istotności wyników dot. zdarzeń sercowych.

Natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść wnioskowanej technologii vs PLC uzyskano w metaanalizach dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
 - zaburzenia układu oddechowego lub związane z klatką piersiową i śródpiersiem,
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - duszność.

W przypadku, gdy wynik metaanalizy nie wykazywał istotnych statystycznie różnic, analizowano wyniki dla poszczególnych badań. Wyniki wskazujące na istotnie statystycznie gorszy profil bezpieczeństwa NTB uzyskano dla następujących punktów końcowych i badań:

- **poważne zdarzenia niepożądane** (INPULSIS-1),
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - zaburzenia układu pokarmowego (TOMORROW),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TOMORROW).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść nintedanibu vs PLC uzyskano dla następujących punktów końcowych i badań:

- **zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci** (TOMORROW),
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - progresja IPF (INPULSIS-2).

Dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli. W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych przedstawiono te, które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów w dowolnej z badanych grup lub uzyskano dla nich istotne statystycznie różnice w metaanalizach.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii nintedanibem 150 mg BID vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
		NTB 150 mg BID	PLC		
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych					
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	INPULSIS-1	12/309 (3,9)	10/204 (4,9)	0,78 (0,33; 1,85)	0,79 (0,35; 1,80)
	INPULSIS-2	25/329 (7,6)	21/219 (9,6)	0,78 (0,42; 1,42)	0,79 (0,46; 1,38)
	TOMORROW	1/85 (1,2)	12/85 (14,1)	0,07 (0,01; 0,57)	0,08 (0,01; 0,63)
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,55 (0,22; 1,37)†	0,58 (0,25; 1,36)
AEs ogółem					
≥1 zdarzenie niepożądane	INPULSIS-1	298/309 (96,4)	181/204 (88,7)	-	--
	INPULSIS-2	311/329 (94,5)	198/219 (90,4)	-	-
	TOMORROW	80/85 (94,1)	77/85 (90,6)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			2,30 (1,47; 3,59)	1,06 (1,03; 1,10)
≥1 zdarzenie niepożądane oprócz progresji IPF	INPULSIS-1	296/309 (95,8)	179/204 (88,7)	-	-
	INPULSIS-2	311/329 (94,5)	197/219 (90,0)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			2,44 (1,53; 3,92)	1,07 (1,03; 1,11)
Poważne zdarzenia niepożądane*	INPULSIS-1	81/309 (26,2)	37/204 (18,1)	1,60 (1,04; 2,48)	1,45 (1,02; 2,04)
	INPULSIS-2	93/329 (28,3)	62/219 (28,3)	1,00 (0,68; 1,46)	1,00 (0,76; 1,31)
	TOMORROW ^a	19/85 (22,4)	20/85 (23,5)	0,94 (0,46; 1,91)	0,95 (0,55; 1,65)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1, TOMORROW			1,18 (0,91; 1,54)	1,13 (0,93; 1,38)
Ciężkie zdarzenia niepożądane**	INPULSIS-1	96/309 (31,1)	55/204 (27,0)	1,22 (0,83; 1,81)	1,15 (0,87; 1,53)
	INPULSIS-2	98/329 (29,8)	72/219 (32,9)	0,87 (0,60; 1,25)	0,91 (0,70; 1,17)
	TOMORROW ^a	23/85 (27,1)	26/85 (30,6)	0,84 (0,43; 1,64)	0,88 (0,55; 1,42)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,99 (0,77; 1,27)	0,99 (0,84; 1,18)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	TOMORROW	55/85 (64,7)	25/85 (29,4)	4,40 (2,31; 8,38)	2,20 (1,53; 3,17)
Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia		23/85 (27,1)	22/85 (25,9)	1,06 (0,54; 2,10)	1,05 (0,63; 1,73)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia[^]					
Ogólnie	INPULSIS-1	65/309 (21,0)	22/204 (10,8)	-	-
	INPULSIS-2	58/329 (17,6)	33/219 (15,1)	-	-
	TOMORROW	26/85 (30,6)	22/85 (25,9)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			1,52 (1,12; 2,07)	1,41 (1,09; 1,81)
Zaburzenia układu pokarmowego	INPULSIS-1	26/309 (8,4)	3/204 (1,5)	-	-
	INPULSIS-2	21/329 (6,4)	2/219 (0,9)	-	-
	TOMORROW ^b	14/85 (16,5)	2/85 (2,4)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			7,01 (3,16; 15,53)	6,42 (2,96; 13,92)
Zaburzenia układu oddechowego lub związane z kłatką piersiową i śródpiersiem	INPULSIS-1	12/309 (3,9)	10/204 (4,9)	-	-
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	18/219 (8,2)	-	-
	TOMORROW	4/85 (4,7)	10/85 (11,8)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,44 (0,26; 0,74)	0,46 (0,28; 0,75)
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	5/309 (1,6)	4/204 (2,0)	0,82 (0,22; 3,10)	0,83 (0,22; 3,04)
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	3/219 (1,4)	0,44 (0,07; 2,66)	0,44 (0,07; 2,63)
	TOMORROW	0/85 (0)	6/85 (7,1)	0,07 (0,00; 1,29)	0,08 (0,00; 1,34)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,40 (0,16; 1,01)	0,41 (0,16; 1,03)
Wyniki badań ^{^^}	INPULSIS-1	10/309 (3,2)	1/204 (0,5)	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
		NTB 150 mg BID	PLC		
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	1/219 (5,0)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			6,11 (1,41; 26,47)	5,96 (1,39; 25,58)
Zaburzenia ogólne związane ze stosowaną terapią§	INPULSIS-1	8/309 (2,6)	3/204 (1,5)	1,78 (0,47; 6,79)	1,76 (0,47; 6,56)
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	1/219 (0,5)	1,33 (0,12; 14,79)	1,33 (0,12; 14,59)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			1,67 (0,52; 5,36)	1,65 (0,52; 5,23)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOMORROW	0/85 (0)	6/85 (7,1)	0,07 (0,00; 1,29)	0,08 (0,00; 1,34)
Zaburzenia wątroby (podwyższony poziom enzymów wątrobowych)	INPULSIS-1	6/309 (1,9)	0/204 (0)	8,76 (0,49; 156,34)	8,60 (0,49; 151,78)
	INPULSIS-2	4/329 (1,2)	1/219 (0,5)	2,68 (0,30; 24,17)	2,66 (0,30; 23,66)
	TOMORROW	1/85 (1,2)	0/85 (0)	3,04 (0,12; 75,57)	3,00 (0,12; 72,62)
Wybrane najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (zgłaszane u ≤10% chorych z obu grup min. w jednym badaniu)					
Zaburzenia układu pokarmowego	TOMORROW ^d	63/85 (74,1)	27/87 (31,8)	6,36 (3,27; 12,37)	2,39 (1,70; 3,35)
Biegunka	INPULSIS-1	190/309 (61,5)	38/204 (18,6)	-	-
	INPULSIS-2	208/329 (63,2)	40/219 (18,3)	-	-
	TOMORROW ^c	47/85 (55,3)	13/85 (15,3)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			7,27 (5,53; 9,54)	3,41 (2,81; 4,15)
Nudności	INPULSIS-1	70/309 (22,7)	12/204 (15,9)	-	-
	INPULSIS-2	86/329 (26,1)	16/219 (7,3)	-	-
	TOMORROW	20/85 (23,5)	8/85 (9,4)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			4,26 (2,91; 6,24)	3,47 (2,46; 4,88)
Wymioty	INPULSIS-1	40/309 (12,9)	4/204 (2,0)	-	-
	INPULSIS-2	34/329 (10,3)	7/219 (3,2)	-	-
	TOMORROW	11/85 (12,9)	4/85 (4,7)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			4,47 (2,54; 7,86)	4,06 (2,36; 6,99)
Kaszel	INPULSIS-1	47/309 (15,2)	26/204 (12,7)	1,23 (0,73; 2,06)	1,19 (0,76; 1,86)
	INPULSIS-2	38/329 (11,6)	31/219 (14,2)	0,79 (0,48; 1,32)	0,82 (0,52; 1,27)
	TOMORROW	8/85 (9,4)	17/85 (20,0)	0,42 (0,17; 1,02)	0,47 (0,21; 1,03)
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,81 (0,48; 1,38)†	0,84 (0,53; 1,32)
Duszność	INPULSIS-1	22/309 (7,1)	23/204 (11,3)	-	-
	INPULSIS-2	27/329 (8,2)	25/219 (11,4)	-	-
	TOMORROW	6/85 (7,1)	11/85 (12,9)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,63 (0,43; 0,93)	0,66 (0,46; 0,93)
Zapalenie nosogardzieli	INPULSIS-1	39/309 (12,6)	34/204 (16,7)	0,72 (0,44; 1,19)	0,76 (0,50; 1,16)
	INPULSIS-2	48/329 (14,6)	34/219 (15,5)	0,93 (0,58; 1,50)	0,94 (0,63; 1,41)
	TOMORROW	6/85 (7,1)	11/85 (12,9)	0,51 (0,18; 1,45)	0,55 (0,21; 1,41)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,78 (0,57; 1,09)	0,81 (0,61; 1,07)
Progresja IPF	INPULSIS-1	31/309 (10,0)	21/204 (10,3)	0,97 (0,54; 1,74)	0,97 (0,58; 1,65)
	INPULSIS-2	33/329 (10,0)	40/219 (18,3)	0,50 (0,30; 0,82)	0,55 (0,36; 0,84)
	TOMORROW	4/85 (4,7)	11/85 (12,9)	0,33 (0,10; 1,09)	0,36 (0,12; 1,10)
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			0,60 (0,34; 1,06)†	0,64 (0,39; 1,06)
Zaburzenia serca ^e	INPULSIS-1	30/309 (9,7)	19/204 (9,3)	1,05 (0,57; 1,92)	1,04 (0,60; 1,80)
	INPULSIS-2	34/329 (10,3)	26/219 (11,9)	0,86 (0,50; 1,47)	0,87 (0,54; 1,41)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			0,94 (0,63; 1,40)	0,94 (0,66; 1,35)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych					
Poziom ALT i/lub AST ≥3x GGN	INPULSIS-1	15/309 (4,9)	1/204 (0,5)	-	-
	INPULSIS-2	17/329 (5,2)	2/219 (0,9)	-	-
	TOMORROW	7/85 (7,1)	0/85 (0)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW			8,45 (2,82; 25,29)	8,04 (2,73; 23,66)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)
		NTB 150 mg BID	PLC		
Poziom ALT i/lub AST ≥5x GGN	INPULSIS-1	6/309 (1,9)	0/204 (0)	-	-
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	1/219 (0,5)	-	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			6,55 (1,21; 35,34)	6,42 (1,20; 34,32)
Poziom ALT i/lub AST ≥8x GGN	INPULSIS-1	2/309 (0,6)	0/204 (0)	3,33 (0,16; 69,62)	3,31 (0,16; 68,52)
	INPULSIS-2	3/329 (0,9)	1/219 (0,5)	2,01 (0,21; 19,41)	2,00 (0,21; 19,07)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			2,45 (0,40; 14,95)	2,43 (0,40; 14,75)
Całkowity poziom bilirubiny ≥1,5x GGN	INPULSIS-1	5/309 (1,6)	1/204 (0,5)	3,34 (0,39; 28,79)	3,30 (0,39; 28,05)
	INPULSIS-2	10/329 (3,0)	2/219 (0,9)	3,40 (0,74; 15,68)	3,33 (0,74; 15,04)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			3,38 (0,97; 11,75)	3,32 (0,97; 11,39)
Całkowity poziom bilirubiny ≥2x GGN	INPULSIS-1	1/309 (0,3)	0/204 (0)	1,99 (0,08; 49,06)	1,98 (0,08; 48,46)
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	2/219 (0,9)	0,66 (,09; 4,75)	0,67 (0,09; 4,69)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS			0,93 (0,18; 4,47)	0,93 (0,18; 4,69)

^a wśród poważnych oraz ciężkich AEs, zgłaszanych w badaniu TOMORROW dla grupy NTB, występowała biegunka – odpowiednio u 4 (4,7%) oraz 3 (3,5%) pacjentów. W grupie PLC nie obserwowano natomiast tych AEs.

^b wśród AEs, raportowanych w badaniu TOMORROW, prowadzących do przerwania leczenia najczęściej zgłaszano (NTB vs PLC): biegunkę (11,8 vs 0%), nudności (4,7 vs 0%) i wymioty (2,4 vs 1,2%).

^c biegunka raportowana w badaniu TOMORROW była obserwowana i klasyfikowana wg ciężkości u następującej liczby pacjentów (NTB vs PLC): łagodna (24,7 vs 12,9%), umiarkowana (25,9 vs 2,4%), poważna (4,7 vs 0%), ciężka (3,5 vs 3,5 vs 0%), związana z leczeniem (42,4 vs 12,9%);

^d zaburzenia układu pokarmowego związane z leczeniem wystąpiły u 56,5% pacjentów w grupie NTB i 12,9% w grupie PLC, natomiast odsetek pacjentów z zaburzeniami układu pokarmowego prowadzącymi do redukcji dawki wyniósł 10,6% w grupie NTB i 0% w PLC;

^e w badaniu INPULSIS-1 liczba ciężkich zaburzeń serca wyniosła: 4,5 vs 5,4% (NTB vs PLC), natomiast w INPULSIS-2: 5,5% w obu badanych grupach; liczba zgonów z powodu zaburzeń serca w badaniach INPULSIS (łącznie) wyniosła 3 w grupach NTB oraz 6 w grupach PLC;

* poważne zdarzenia niepożądane definiowano jako powodujące niezdolność do pracy lub niezdolność do wykonywania codziennych czynności;

** ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, skutkujące ciąglą lub klinicznie istotną niepełnosprawnością lub nieudolnością, wymagające hospitalizacji lub ją przedłużające, związane z wystąpieniem wad wrodzonych u dzieci lub które zostały uznane za ciężkie z jakiegokolwiek innego powodu;

^ raportowane w okresie od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku/placebo do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki; autorzy badań INPULSIS podają, że zdarzenia te były raportowane w przypadku, gdy wystąpiły u >2% liczby pacjentów w jednej z grup, co oznacza, że część zdarzeń pozostała niezgłoszona;

^^ nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych, fizykalnych;

\$ zaburzenia lub stany obejmujące kilka układów m. in.: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, osłabienie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia;

† wartości I², determinujące zastosowanie metody efektów losowych dla następujących punktów końcowych, wyniosły: kaszel – 55%, zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci – 61%, progresja IPF – 51%; powód wysokiej heterogeniczności wyników nie został określony;

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w krótkookresowej terapii, wnioskodawca w przedłożonej AKL zaprezentował wyniki pochodzące z badania *Ogura 2014*. Jest to podwójnie zaślepienie badanie RCT drugiej fazy, przeprowadzone w grupie 50 pacjentów narodowości Japońskiej, które obejmowało jedynie analizę bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki wnioskowanej technologii w monoterapii lub w skojarzeniu z pirfenidonem. W badaniu analizowano 3 kohorty, z pośród których w dwóch przyjmowano NTB 50 mg BID lub 100 mg BID przez 14 dni, natomiast w trzeciej stosowano NTB 150 mg BID przez 28 dni. We wszystkich grupach pacjenci przyjmowali również pirfenidon, co nie jest zgodne z przedmiotem niniejszej AWA. Ze względu na fakt, iż zgodnie z *ChPL Ofev* rasa chorego ma wpływ na ekspozycje na lek (szczegółowy komentarz w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*) oraz ponieważ dostępne są badania o znacznie dłuższym okresie obserwacji i lepszej jakości, zdecydowano się nie przedstawiać wyników z badania *Ogura 2014* w ramach niniejszej AWA. Należy również zauważyć, iż dla powyższych wyników nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, jednakże zaobserwowano jeden przypadek SAE (nowotwór złośliwy wątroby) w grupie NTB 150 mg (9,1%, N=11). Wszystkie szczegółowe wyniki z tego badania zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.2.7.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ofev (data ostatniej aktualizacji: 13.02.2015 r.)

Jak podaje ChPL Ofev w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane ocenianego leku: biegunkę, wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

- *Biegunkę zgłaszano u 62,4% pacjentów leczonych nintedanibem. Zgłaszano, że u 3,3% pacjentów leczonych nintedanibem zdarzenie to miało nasilenie ciężkie. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Biegunka prowadziła do trwałego zakończenia leczenia u 4,4% pacjentów. U pozostałych zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub tymczasowym przerwaniem leczenia.*
- *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 13,6% pacjentów leczonych nintedanibem. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne i nie wiązało się z klinicznymi objawami choroby wątroby.*
- *Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na perforację przewodu pokarmowego. (...) W związku z tym leczenie produktem leczniczym Ofev można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej.*
- *Należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.*
- *Zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniach INPULSIS, w którym oceniano produkt leczniczy Ofev, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem był nieco wyższy w ramieniu otrzymującym produkt leczniczy Ofev (10,3%) niż w ramieniu otrzymującym placebo (7,8%). Najczęściej stwierdzano krwawienia z nosa inne niż poważne. Poważne zdarzenia związane z krwawieniem występowały z niskimi i podobnymi częstościami w dwóch grupach leczenia (grupie otrzymującej placebo: 1,4%; grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev: 1,3%). Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień i otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań INPULSIS. Dlatego też takich pacjentów należy leczyć produktem leczniczym Ofev tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.*

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Ofev w leczeniu IPF, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (brak daty wyszukiwania) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 01.09.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono innych komunikatów, niż przedstawione przez wnioskodawcę.

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy, na stronie EMA dostępny jest plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), zarejestrowanego do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (EMA 2014). Plan obejmuje działania i interwencje związane z nadzorem i bezpieczeństwem stosowania leku m.in.: zalecenia wykonywania badań poziomu enzymów wątrobowych przed i w trakcie terapii.

Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano dokument (FDA 2014), w którym przedstawiono ocenę dot. konieczności objęcia nintedanibu specjalnym programem monitorującym REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Ostatecznie eksperci FDA uznali, iż wprowadzenie takiego programu nie jest konieczne ze względu na dostępność wystarczających danych potwierdzających odpowiedni stosunek korzyści do ryzyka.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Ofev objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł opracowanie wtórne, w którym dokonano oceny skuteczności i efektywności kosztowej różnych opcji terapeutycznych w leczeniu IPF (*Loveman 2014*). Przegląd ten obejmował jedno badanie pierwotne dot. wnioskowanej technologii, którego wyniki przedstawiono w ramach niniejszej AWA (TOMORROW). Opracowanie wtórne zidentyfikowane przez analityków Agencji (*Loveman 2015*) również obejmowało jedynie powyższe badanie. Natomiast autorzy opracowania *Loveman 2015a*, stanowiącego aktualizację przeglądu *Loveman 2015*, przeprowadzili metaanalizę sieciową wyników uzyskanych dla terapii NTB w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW, a więc badań włączonych również do AKL wnioskodawcy. Uzyskany przez nich wynik dla punktu końcowego: *spowolnienie obniżania FVC* wyrażony został poprzez parametr OR, który wyniósł 0,41 (95% CrI: 0,34; 0,51), wskazując na korzyść nintedanibu 150 mg BID w porównaniu do PLC. Analogiczne wnioskowanie uzyskano dla punktu końcowego: szansa obniżenia się wartości FVC [%] o >10% wartości przewidywanej [OR=0,61 (95% CrI: 0,48; 0,78)]. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami (NTB vs PLC) były istotne statystycznie. Autorzy opracowania nie uzyskali istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla punktów końcowych: śmierć z dowolnej przyczyny [OR=0,50 (95% CrI: 0,45; 1,09)] oraz śmierć z przyczyn oddechowych [OR=0,62 (95% CrI: 0,36; 1,08)]. Wszystkie powyższe wyniki są tożsame z tymi, które uzyskano w ramach analizy skuteczność w niniejszej AWA, w zakresie wnioskowania oraz istotności statystycznej uzyskiwanych różnic pomiędzy grupami. Przegląd *Loveman 2015a* był sponsorowany ze środków wewnętrznych SHTAC (*Southampton Health Technology Assessments Centre*), co zwiększa jego wiarygodność. Wnioskodawca w swoich analizach uwzględnił również publikację *Keating 2015*, jednakże zgodnie z kryteriami Cooka, opracowanie to nie jest przeglądem systematycznym, więc nie zostało uwzględnione w ramach niniejszej AWA.

W nawiązaniu do najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej, które opisane zostały w rozdz. 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu* i 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym* należy podkreślić, iż największy wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych wyników ma fakt, iż w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW analizowane populacje obejmowały pacjentów >40 r. ż. Brak jest dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji < 40 r. ż., a zauważyć należy, że wnioskowanych PL obejmuje tych pacjentów.

W badaniach INPULSIS przedstawiono charakterystyki analizowanych populacji zarówno pod względem demograficznym jak i klinicznym. Zgodnie z publikacją zawierającą opis pacjentów włączonych do rejestru Niemieckiego chorych na IPF - INSIGHTS (*INSIGHTS-IPF 2015*), grupy pacjentów analizowane w badaniach INPULSIS są bardzo zbliżone pod względem charakterystyki do populacji chorych z rejestru, a tym samym do populacji leczonej w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Skutkuje to podwyższeniem wiarygodności zewnętrznej uzyskanych wyników.

We wszystkich badaniach jednym z analizowanych punktów końcowych była ocena jakości życia pacjentów wg. kwestionariusza SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Jest to kwestionariusz składający się z 50 pytań, podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność, wpływ na życie. Każdej odpowiedzi na pytanie odpowiada otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Wyniki wg SGRQ mogą zawierać się w przedziale 0 – 100 pkt, przy czym im wyższy wynik, tym niższa jakość życia. Pytania, z których składa się kwestionariusz dotyczą głównie objawów i wpływu choroby na życie pacjenta, jednakże jeden z podpunktów dotyczy bezpośrednio przyjmowanej terapii i uwzględnia takie aspekty jak: skuteczność leku, wpływ leczenia na życie pacjenta (czy je utrudnia), odczuwanie działań ubocznych terapii czy wpływ przyjmowania leków (jako czynności) na samopoczucie chorego (*Kuzniar 2000*). Polską wersję kwestionariusza można odnaleźć w publikacji *Kuzniar 2000*. Zgodnie z informacją zawartą na stronie *American Thoracic Society*, minimalna klinicznie istotna zmiana wyniku SGRQ wynosi 4 jednostki i uzyskuje się ją dla nieznaczącej efektywności leczenia (różnica 8 jednostek związana jest z umiarkowanie skutecznym leczeniem, a 12 – z bardzo efektywnym leczeniem) (*ATS 2015*). Jednakże powyższe różnice zwalidowane zostały dla pacjentów z POChP. Analitycy Agencji odnaleźli badania, których przedmiotem było ustalenie minimalnych istotnych klinicznie różnic (ang. *minimum important differences*, MID) w wyniku SGRQ dla pacjentów z IPF. W jednym z badań MID określono na poziomie 5-8 pkt (*Swigris 2010*). Natomiast autorzy badania *Tzanakis 2005* podają, iż kwestionariusz SGRQ jest czułym narzędziem oceny jakości życia u chorych z IPF. Jednakże, ponieważ w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW jako MID wyniku przyjęto 4 pkt, należy traktować to jako ograniczenie wnioskowania o znamienności klinicznej wyników uzyskanych dla oceny jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż różnice w całkowitych wynikach SGRQ uzyskane w badaniach były wyższe niż 4 pkt jedynie w przypadku badania TOMORROW (-6,12), a wynik metaanalizy dla tego punktu końcowego również nie osiągnął 4 pkt, należy przyjąć, iż ocena jakości życia nie osiągnęła istotności klinicznej.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny spadek FVC. Jest to parametr ukazujący zmiany w funkcji płuc, a tym samym jest powszechnie uważany za odzwierciedlający postęp idiopatycznego włóknienia płuc u chorego. Pomimo, iż istnieją badania wskazujące na związek pomiędzy parametrem FVC, a późniejszym przeżyciem, zależność ta nie została zwalidowana i istnieje wiele wątpliwości dot. uznania tego punktu końcowego jako surogatu przeżycia w IPF (*Nathan 2014*). Przede wszystkim nie określono minimalnej istotnej klinicznie różnicy wartości FVC, która wskazywałaby na postęp choroby. Ponadto niejasny jest sam sposób oceny tego parametru – m. in.: czy spadek FVC powinien być analizowany w ujęciu rocznym czy może jako odsetek pacjentów, u których różnica w FVC przekroczyła ustalony próg (*Nathan 2014*). Powyższe niejasności mają szczególne znaczenie w przypadku oceny skuteczności leków. Pomimo, iż parametr FVC nie został uznany przez FDA jako surogat w IPF, zarówno nintedanib jak i pirfenidon (lek Esbriet) zostały dopuszczone do obrotu w oparciu o wyniki uzyskane właśnie dla tego punktu końcowego (*FDA 2014a*). Należy jednak zauważyć, że w procesie rejestracyjnym dla wymienionych leków, dane dot. śmiertelności były szeroko i szczegółowo analizowane przez FDA. Badano zarówno wpływ stosowania leków na śmiertelność wśród pacjentów z IPF, jak i zależność pomiędzy wartością parametru FVC i śmiertelnością. Uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, jednakże obserwowano tendencję, wskazującą na niższą śmiertelność wśród pacjentów z lepszymi wynikami FVC (*Karimi-Shah 2015*). W wyniku powyższej dyskusji oraz biorąc pod uwagę, iż parametr FVC oceniany był w ramach pierwszorzędownych punktów końcowych w analizowanych badaniach, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki odnoszące się do tego parametru. Należy mieć jednak na uwadze brak walidacji związku pomiędzy FVC, a śmiertelnością, u pacjentów z IPF.

W badaniach INPULSIS zastosowano model hierarchiczny testowania hipotez dla pierwszorzędownego (wskaźnik rocznego spadku FVC) oraz dwóch głównych drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego zaostrzenia choroby, zmiana w całkowitym wyniku SGRQ). Dla obu badań INPULSIS uzyskano istotność statystyczną w stosunku do pierwszorzędownego punktu końcowego, co pozwoliło na testowanie dalszych warunków. W badaniu INPULSIS-2, różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla dwóch kolejnych kroków testowania hipotezy były również istotne statystycznie, natomiast w badaniu INPULSIS-1 dla obu istotności nie osiągnięto. Oznacza to, że jedynie w badaniu INPULSIS-2 wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad PLC. Autorom badania nie udało się określić przyczyn powyższych różnic.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono porównanie terapii nintedanibem (lek Ofev) vs. BSC (leczenie objawowe) oraz terapii nintedanibem (lek Ofev) vs. terapia pirfenidonem (lek Esbriet). Przy czym terapia pirfenidonem nie jest refundowana w warunkach polskich, a więc powołanie się na wyniki tego porównania byłoby niezgodne z art. 26 Ustawy o refundacji leków – szczegółowe uzasadnienie w *rozdz. 5.3.1.* Jako, że terapia BSC stanowi refundowany komparator w niniejszej AWA wyniki porównania z BSC przedstawiono jako analizę podstawową, natomiast wyniki porównania z PIR przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości.

Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent

Horyzont czasowy – dożywotni

Model

Przedłożony wraz z wnioskiem model ekonomiczny jest kohortowym modelem Markowa z dyskretnymi zdarzeniami, skonstruowanym w programie MS Excel. Jest to model centralny dostosowany częściowo do polskich warunków, poprzez uwzględnienie niektórych zapisów PL (uwzględniono kryteria kwalifikacji do PL oraz część kryteriów wyłączenia, a także monitorowanie leczenia), cen leków i kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych.

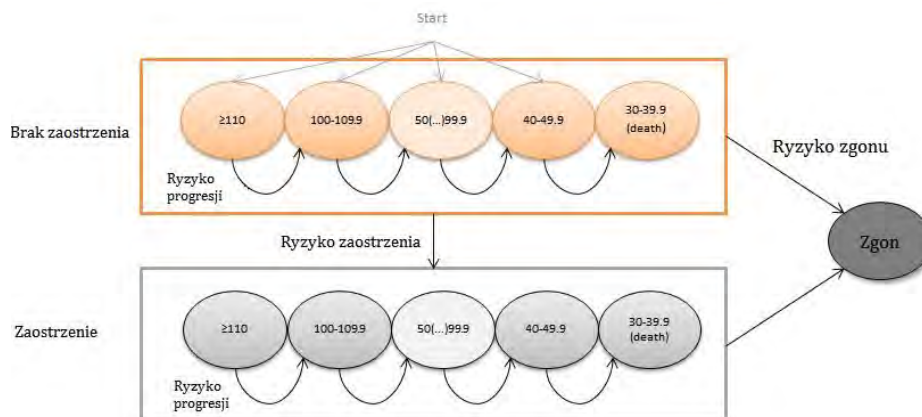
W przedłożonym modelu uwzględniono następujące stany:

- ✓ stany zależne od poziomu FVC% – bez zaostrzenia;
- ✓ stany zależne od poziomu FVC% – z zaostrzeniem;
- ✓ zgon (do stanu zgon można przejść z każdego poziomu FVC, dodatkowo przyjęto założenie, że osiągnięcie poziomu FVC%=30% oznacza zgon).

Na wejściu do modelu rozkład pacjentów pomiędzy wyodrębnione grupy FVC%, określono na podstawie danych z badania INPULSIS, skorygowanych o kryterium kwalifikacji do programu lekowego (nie uwzględniono pacjentów z FVC<50%). Przyjęto założenie o możliwości przejść pomiędzy stanami, wynikającej ze śmiertelności, ostrego zaostrzenia oraz z pogorszenia się funkcji czynnościowej płuc. Podczas kolejnych cykli zmiana poziomu FVC% mogła następować równocześnie z zaostrzeniem lub bez zaostrzenia, a kolejne stany obejmowały poziomy FVC% z przedziału ok. 10 pkt. procentowych (np. od 50 do 59,99). W weryfikowanym modelu przyjęto długość cyklu równą 3 miesiące. Zastosowano również korektę połowy cyklu. Dodatkowo w modelu zaimplementowano kryterium wykluczenia z PL ze względu na wystąpienie progresji. Należy w tym miejscu zauważyć, iż stwierdzono rozbieżność pomiędzy treścią powyższego kryterium wykluczenia,

a sposobem w jaki naliczani są pacjenci zaprzestający leczenia z powodu progresji, szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA.

Rysunek 2 Schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne wykorzystane w modelu pochodziły w większości z dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań trzeciej fazy INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2 (NTB vs. BSC) (pełny opis badań INPULSIS znajduje się w rozdziale 4.1.3.1.), jak również z badań TOMORROW (NTB vs. BSC) oraz CAPACITY (PIR vs. BSC). W AE uwzględniono często występujące działania niepożądane, tj. występujące u ponad 5% pacjentów w jednym z ramion badania lub 1,5 razy częściej w grupie NTB w porównaniu z grupą PLC. Ponadto zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy uwzględniono również ciężkie zdarzenia niepożądane, jako te które wywierają istotny wpływ na koszty i/lub efekty zdrowotne. W modelu zarówno w grupie PLC jak i NTB zaimplementowano więc 3-miesięczne ryzyko wystąpienia: ciężkich zdarzeń sercowych oraz ciężkich zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego (na podstawie częstości ich występowania w badaniu INPULSIS). Dodatkowo rozpatrzono również uwzględnienie dla NTB kilku istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, określonych na podstawie zapisów ChPL. Ostatecznie w AE uwzględniono jedynie perforacje przewodu pokarmowego, których częstość została określona na podstawie dokumentu FDA 2014 (na podstawie zbiorczych danych z badania INPULSIS i TOMORROW). Szczegółowy opis i uzasadnienie wyboru poszczególnych AEs znajduje się w rozdz. 2.5.4.1.1.

Kryterium włączenia do badań był wiek pacjenta powyżej 40 r.ż., natomiast wnioskowana populacja zgodnie z PL obejmuje pacjentów od 18 r.ż. Nie są jednak dostępne badania, które obejmowałyby populacje dorosłych chorych poniżej 40 r.ż. Szczegółowy komentarz dotyczący różnic pomiędzy populacją docelową, a populacją chorych z uwzględnionych badań znajduje się w rozdz. 8 niniejszej AWA. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach TOMORROW oraz INPULSIS był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). W związku z powyższym model oparto na stanach określonych przez FVC% (% wartości należnej FVC). Twórcy analiz wyjaśnili, iż pomiar zmiany natężonej pojemności życiowej płuc jest powszechnie stosowany w badaniach klinicznych dot. IPF. Dodatkowo autorzy modelu podali, iż spadek FVC o 5% - 10% wartości należnej jest sugerowany jako czynnik predykcyjny wyników długookresowych, w tym przeżycia. Wskazali również, iż minimalna istota klinicznie różnica dla FVC% wynosi maksymalnie 10%. W związku z powyższym zdecydowano się na wyróżnienie w modelu zakresów FVC% różniących się o 10 pkt. procentowych. Ponadto ze względu na przyjęcie dożywnotnego horyzontu wystąpiła konieczność ekstrapolowania danych w modelu, z tych uzyskanych w badaniach (w rocznym okresie obserwacji). Dane dotyczące przeżycia całkowitego zaczerpnięto z badań TOMORROW oraz INPULSIS. Czas do zaostrzenia, a także dane dot. pogorszenia się funkcji płuc - tj. przejścia do kolejnych stanów określonych FVC% – pochodziły bezpośrednio z badania INPULSIS. W oszacowaniach przeżycia oraz czasu do zaostrzenia IPF wykorzystano niepublikowane dane z badania INPULSIS, określone dla pojedynczych pacjentów, do których dopasowano model parametryczny. W celu dobrania odpowiedniego modelu testowano dopasowanie rozkładów w modelach Gomperta, Weibulla, log-normalnego, wykładniczego oraz log-logistycznym. Po przeprowadzeniu testów (kryterium Akaikego) oraz walidacji zewnętrznej do szacowania wykorzystano model log-logistyczny. Przyjęty ostatecznie model, biorący pod uwagę czynniki wpływające na zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc, pozwolił na ustalenie prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami FVC%.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- ✓ koszt leków: NTB oraz PIR (w wariancie gdzie uwzględniono go jako komparator),
- ✓ koszty PL: diagnostyka i monitorowanie, porady lekarskie (ambulatoryjne) związane z realizacją PL,
- ✓ koszty leczenia IPF poza PL:
 - koszty leczenia w zależności od FVC%: koszt hospitalizacji, w tym na oddziale intensywnej terapii, koszt przyjęcia na izbę przyjęć, koszty porad (u lekarza POZ, u specjalisty – ambulatoryjna, pielęgniarki, fizjoterapeuty), koszt badań i innych procedur (TKWR, RTG klatki piersiowej, oceny wskazań do tlenoterapii, płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, angiografii płucnej, cewnikowania prawego serca),
 - koszt zaostżenia,
 - koszt tlenoterapii,
 - koszt opieki paliatywnej,
 - koszt leczenia działań niepożądanych.

Przyjęto również założenie o nieuwzględnieniu kosztów innych leków w grupie BSC. Przyjęcie powyższego założenia zostało uzasadnione przez wnioskodawcę niskim kosztem na cykl modelu (8 zł) związanym z refundacją tychże leków (takich jak: inhibitory glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitory pompy protonowej i inhibitory receptora H2, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela czy leki przeciwkaszlowe). W związku z powyższym uzyskane koszty, ponoszone na terapię jednego pacjenta w ramach BSC, wynikają jedynie z uwzględnienia kategorii kosztowych niezwiązanych z farmakoterapią NTB i realizacją PL, czyli obejmują m.in. koszty tlenoterapii, leczenia zaostżeń czy opieki paliatywnej.

Koszt NTB oszacowany został na podstawie cen zadeklarowanych przez wnioskodawcę. W modelu przyjęto ponadto założenie, na podstawie danych z badania INPULSIS, iż [redacted] pacjentów będzie stosowało NTB w dawce 150 mg. Założenie to wykorzystano do obliczenia kosztu NTB poprzez średnią ważoną odsetkiem pacjentów przyjmujących poszczególne dawki. W obliczeniach wnioskodawcy uwzględniono zaproponowany RSS polegający [redacted]

[redacted], w wyniku czego wysoce problematyczne jest zaimplementowanie tego mechanizmu w AE.

Dane z badania INPULSIS pozwoliły na określenie zużycia zasobów w populacji pacjentów z IPF w zależności od poziomu FVC%. Zostało to wykorzystane w modelu AE do obliczenia „kosztu leczenia zależnego od FVC%” do którego zakwalifikowano następujące kategorie: hospitalizacje, przyjęcia na izbę przyjęć, porady, badania i inne procedury. W obliczeniach uwzględniono 8 różnych zakresów FVC% (od <40-49,9% do ≥110%). Szczegółowe wartości prawdopodobieństwa wystąpienia świadczeń i procedur w zależności od poziomu FVC przedstawiono w AE Wnioskodawcy (tab. 46 str. 56-7). Koszty jednostkowe dla powyższych kategorii zostały określone na podstawie m.in. kosztów raportowanych w statystyce JGP z 2013 r. Założono m.in., iż hospitalizacja pacjenta z IPF jest rozliczana w ramach grup JGP o kodzie D50 – *Zwłóknienie i pylica płuc*.

W ramach pozalekowych kosztów realizacji programu lekowego uwzględniono koszty porad ambulatoryjnych oraz diagnostyki. Koszty diagnostyki obejmują zarówno wydatki ponoszone na badania wykonywane w trakcie kwalifikacji pacjenta do programu, jak i realizowane w trakcie monitorowania leczenia.

Liczba porad ambulatoryjnych została ustalona na podstawie harmonogramu badań kontrolnych, realizowanych w ramach zaproponowanego programu lekowego i wynosi 7 rocznie. Koszt jednostkowy porady został ustalony na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (nr 14/2015/DGL).

Wycenę kosztów diagnostyki, realizowanej w ramach zaproponowanego PL, ustalono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (nr 79/2014/DSOZ). Rodzaj realizowanych badań został określony na podstawie harmonogramu badań diagnostycznych, określonego w uzgodnionym PL. W modelu Wnioskodawcy założono, że świadczenia realizowane w tym samym tygodniu są rozliczane łącznie. Przyjęto również, iż wymagana w trakcie kwalifikacji do leczenia w programie TKWR, będzie wykonywana u połowy pacjentów. Pozostała część chorych będzie posiadała aktualne badanie wykonane wcześniej (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do PL, TKWR musi być wykonana w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją).

Koszty przyjęć na izbie są rozliczane ryczałtem. Porady realizowane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (lekarza i pielęgniarki) są finansowane poprzez roczną stawkę kapitacyjną, która nie zależy bezpośrednio od liczby udzielonych porad. Z tego względu przyjęto, że ich koszt wynosi 0 zł. Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano zgodnie z zarządzeniem 79/2014/DSOZ. Koszt porady fizjoterapeuty oszacowano przy założeniu, iż połowa z nich będzie realizowana w ramach opieki ambulatoryjnej, a połowa w ramach opieki domowej, na podstawie ich wyceny punktowej. Koszty badań i innych procedur zostały również oszacowane na podstawie wyceny punktowej poszczególnych kategorii (TKWR, RTG klatki piersiowej, tlenoterapia, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, angiografia płucna, cewnikowanie prawego serca, inne procedury).

Przy szacowaniu kosztów leczenia zaostrzeń wykorzystano dane z badania INPULSIS, dotyczące sposobu realizacji tego świadczenia (hospitalizacja, izba przyjęć, porada lekarza POZ, porada ambulatoryjna). Koszty jednostkowe dla wymienionych procedur są takie same jak koszty jednostkowe dla oszacowania kosztu leczenia zależnego od FVC%.

Koszt tlenoterapii, ze względu na brak innych wiarygodnych danych, został oszacowany na podstawie zaleceń NICE. Wskazują one, iż pacjenci z zmniejszeniem FVC o 10% powinni mieć zaoferowaną tlenoterapię. Jednocześnie arbitralnie założono, że stan pacjentów z 80% FVC jest relatywnie dobry, więc dopiero spadek poniżej tego progu będzie skutkował koniecznością tlenoterapii. Procedura ta jest finansowana jako świadczenie kontraktowane odrębnie.

Koszt opieki paliatywnej był naliczany dla ostatniego roku pobytu pacjenta w modelu AE. Jego koszt oszacowano na podstawie zużycia raportowanego w sprawozdaniach merytorycznych Hospicjum św. Wawrzyńca z Gdyni z lat 2010-2012. Należy zaznaczyć, iż dotyczyły one populacji ogólnej, bez wyszczególnienia pacjentów z IPF.

Uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano natomiast poprzez przypisanie odpowiednich grup JGP lub porad. Następnie oszacowano średnie ważone udziałem wystąpień poszczególnych grup oraz ich kosztu z 2013 r. Natomiast samą częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie wyników uzyskanych w badaniach INPULSIS (dla ramienia PLC – BSC oraz NTB).

Kwalifikowane do modelu koszty, inne niż koszty NTB, oszacowano na podstawie kosztu badań diagnostycznych wskazanych w uzgodnionym projekcie PL „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”.

Tabela 21 Wybrane koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy [zł]

Koszt		Wartość	Źródło
Koszty leków*			
bez RSS	Ofev 100 mg x 60 kaps.		Cena hurtowa przekazana przez wnioskodawcę.
	Ofev 150 mg x 60 kaps.		
z RSS	Ofev 100 mg x 60 kaps.		
	Ofev 150 mg x 60 kaps.		
Pirfenidon		325,36	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie ceny PIR obowiązującej we Francji.
Koszty PL**			
Diagnostyka w PL		761,57	Zarządzenie 79/2014/DSOZ
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		728,00***	
Koszty działań niepożądanych			
Ciężkie zdarzenia kardiologiczne		9 975,92	Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. Przypisano koszt leczenia ostrego zawału serca.
Ciężkie zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego		1 473,98	Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. Przypisano koszt grupy F46 Choroby jamy brzusznej z 2013 roku.

Koszt	Wartość	Źródło
Perforacje przewodu pokarmowego	3 489,85	Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. Zdarzeniu przypisano zabiegi związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego: F61 i F62.

* Koszt dziennej dawki.

** Koszt roczny.

***Na podstawie harmonogramu badań przyjęto, iż rocznie udzielanych jest 7 porad (jednostkowy koszt porady to 104 zł).

Komentarz Analityków AOTMiT:

W kosztach zaimplementowanych do modelu dwukrotnie uwzględniono koszt tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR). W zaakceptowanym projekcie programu lekowego TKWR wyszczególniono jedynie jako element wstępnej diagnostyki. Jednak według Wytycznych diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (*Raghu 2010*) TKWR może być stosowane w przypadku wystąpienia zaostrzenia. Dlatego też model zakładał jej przeprowadzenie również w przypadku wystąpienia zaostrzeń, a więc koszt naliczany jest z 50% kosztochłonnością jako element diagnostyki PL oraz ze 100% kosztochłonnością w przypadku, kiedy występuje zaostrzenie.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przegląd systematyczny. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano jedynie analizę *Loveman 2014*. W AE nie zaimplementowano wartości z odnalezionej publikacji ponieważ zawierała ona wartości spadku użyteczności związane z zaostrzeniem astmy oraz POChP. Dlatego też w analizie wnioskodawcy zaimplementowano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie niepublikowanych danych zbieranych w trakcie badań INPULSIS (za pomocą kwestionariusza EQ-5D), do których podmiot odpowiedzialny leku miał dostęp jako sponsor tegoż badania. Należy tu podkreślić, iż jedyne opublikowane wyniki dla jakości życia (QoL) dotyczyły wyników kwestionariusza SGRQ, dla którego nie uzyskano istotnej klinicznie zmiany QoL.

Tabela 22 Zastosowane w modelu wnioskodawcy wartości użyteczności dla stanów zdrowia FVC% bez zaostrzenia

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

Dodatkowo uwzględniono zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz zaostrzeń. Założono również, iż zdarzenia wpływające na zmianę poziomu użyteczności **mają charakter przejściowy**, tj. podczas wystąpienia działań niepożądanych użyteczność stanu zdrowia jest zmniejszana o dekrement użyteczności wynikający z konkretnego zdarzenia, zaś po jego zakończeniu wraca do wartości sprzed zdarzenia. Natomiast w przypadku zaostrzenia choroby użyteczność stanu zdrowia zmniejsza się znacząco w pierwszym okresie (faza ostra), a w kolejnych miesiącach zaimplementowano mniejszy dekrement odzwierciedlający fazę przewlekłą, w której pacjent przechodzi rekonwalescencję. Ponadto przyjęto, iż przy FVC%<40% wartość użyteczności jest równa 0 (zgon).

Tabela 23 Wartości zmniejszenia użyteczności wynikające z działań niepożądanych oraz wystąpienia zaostrzenia

Działanie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Źródło	
Ciężkie zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego	■	Dane z badań INPULSIS	
Ciężkie zdarzenia sercowe	-0,198	<i>Ara i Brazier 2011</i>	
Perforacje przewodu pokarmowego	-0,118		
Zaburzenia skóry	-0,082		
Wystąpienie zaostrzenia	1. miesiąc (faza ostra)	■	Dane z badania INPULSIS

Działanie niepożądane		Zmniejszenie użyteczności	Źródło
	Kolejne miesiące (faza przewlekła)		

W AE zaznaczono, iż pacjenci w gorszym stanie zdrowia po zaostrzeniu mogli częściej rezygnować 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. Dodatkowo w AE przedstawiono również wyniki dotyczące zaostrzenia raportowane przez badaczy (str. 39 AE wnioskodawcy), jednak ze względu na wyższą wiarygodność w analizie zaimplementowano dane raportowane przez niezależną komisję (dane w tabeli powyżej).

Dyskontowanie

5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ujętymi w modelu

Ujęte w modelu stany zostały zdefiniowane na podstawie stanu pacjenta określonego przez utratę funkcji czynnościowej płuc (FVC%). Przejście do kolejnych stanów oznacza pogorszenie stanu zdrowia, a na prawdopodobieństwo przejścia znaczny wpływ ma zarówno stosowana terapia jak i wystąpienie zaostrzenia.

Ryzyko zaostrzenia oszacowano na podstawie niepublikowanych danych z badania INPULSIS (dane nieopublikowane), poprzez ekstrapolację danych przy użyciu modelu Gomperta. Dane zbierane były przez badaczy oraz niezależną komisję, jednak ze względu na wyższą wiarygodność w analizie wnioskodawcy wykorzystano dane raportowane przez niezależną komisję. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia dla NTB wyniosło 0,49%, a dla PLC 1,47%. Ryzyko oszacowane na podstawie danych raportowanych przez badaczy zaimplementowano do analizy wrażliwości. Ponadto w modelu przyjęto założenie, że pacjent doświadczający zaostrzenia jest narażony na wystąpienie powtórnego zaostrzenia przy prawdopodobieństwie wystąpienia równym prawdopodobieństwu wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Powyższe wynika z braku innych danych dotyczących powtórnych zaostrzeń.

Tabela 24 Prawdopodobieństwa zmniejszenia FVC%

Stan obecny (FVC%)	Brak zaostrzenia na początku cyklu		Wcześniejsze zaostrzenie	
	NTB	PLC	NTB	PLC
110				
100				
90				
80				
70				
60				
50				
40				

Zaprzestanie leczenia

W AE uwzględniono zaprzestanie leczenia, które zaimplementowano do modelu w sposób częściowo zgodny z kryterium wyłączenia z PL tj. wynikające z progresji choroby (zmniejszenie FVC% o $\geq 10\%$). Częstość zakończenia terapii określono natomiast na podstawie wyników z badania INPULSIS. Błąd w implementacji powyższego kryterium wyłączenia wynikał z nie uwzględnienia zapisu kryterium wyłączenia z PL, mówiącego o tym, że progresja choroby powinna zostać stwierdzona po 6 mies., w modelu zaś zaimplementowano kryterium w każdym (3-miesięcznym) cyklu. W badaniu INPULSIS leczenie przerwało 24,5% pacjentów stosujących NTB. W czasie analizy danych w modelu wprowadzono korektę liczby osób przerywających leczenie, tj. z analizy wykluczono zaprzestania leczenia, będącego konsekwencją zgonu. Oszacowane prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia w badaniu INPULSIS wyniosło 6,30% w grupie NTB. W modelu przyjęto założenie, że w grupie BSC nie występuje wcześniejsze zaprzestanie leczenia. Jako uzasadnienie powyższego założenia przedstawiono argument, że BSC obejmuje terapię wieloma lekami, a rezygnacja pacjenta ze wszystkich stosowanych substancji czynnych wydaje się mało prawdopodobna. Dodatkowo wyjaśniono, że badanie INPULSIS było badaniem zaślepionym, w którym pacjenci z ramienia komparatora razem z BSC otrzymywali PLC imitujące NTB. Powyższe przypuszczenie przyjmowania aktywnego leku (przez pacjentów z ramienia PLC) mogło również mieć wpływ na częstość wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu INPULSIS, obserwowanego w ramieniu PLC. Analitycy Agencji przychylają się do powyższego

wyjaśnienia, iż nie ma podstaw do stwierdzenia, że pacjenci z grupy PLC rezygnujący z udziału w badaniach INPULSIS zaprzestają jednocześnie terapii w ramach BSC. W analizie wnioskodawcy zaznaczono także, że nie ma danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów, którzy rezygnują z BSC.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z BSC

Parametr	NTB	BSC
Koszt leczenia bez RSS [zł]		23 020,04
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		
Koszt leczenia z RSS [zł]		23 020,04
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALYG]		
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	887 949,83	
ICUR z RSS [zł/QALYG]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dołączenie terapii NTB do BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania NTB vs BSC wyniósł przy uwzględnieniu RSS oraz 887 949,83 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Wartość ta istotnie przekracza próg opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano progowe ceny zbytu netto formułki produktu leczniczego Ofev, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej, określonego Ustawą o refundacji. W analizie progowej utrzymano założenie o udziale sprzedaży dla opakowania zawierającego NTB w dawki 150 mg. Dodatkowo przyjęto założenie o takiej samej cenie za mg substancji czynnej dla obu opakowań. W AE wyjaśniono, iż wyniki oszacowań ceny progowej w scenariuszu z RSS jest tożsamy z wynikiem oszacowania dla scenariusza bez RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi 705,30 zł za opakowanie 100 mg x 60 kaps. oraz 1 057,95 zł za opakowanie 150 mg x 60 kaps. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (za opakowanie 100 mg x 60 kaps. oraz za opakowanie 150 mg x 60 kaps. bez uwzględnienia RSS).

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż zapisy art. 13 ustawy o refundacji nie dotyczą przedłożonych analiz. W związku z wykonaniem w AE porównania NTB+BSC vs PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania INPULSIS, którego to wyniki, przedstawione w AKL, wykazały wyższość NTB względem BSC, również w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, zarówno dla wariantu porównującego NTB vs. PLC jak i NTB vs. PIR. W niniejszym rozdziale AWA uwzględnione zostały warianty analizy wrażliwości dla BSC oraz analiza przedstawiona w AE wnioskodawcy jako wariant analizy podstawowej z PIR określonym jako refundowany komparator.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NTB vs BSC

³ 119 577 zł/QALYG

W ramach analizy jednokierunkowej wnioskodawca przedstawił wyniki testowania następujących parametrów/wariantów:

- ✓ Zaostrzenia raportowane przez badaczy (w badaniu INPULSIS zaostrzenia zgłaszane były przez badaczy sprawujący bezpośrednią opiekę nad pacjentami. Zaostrzenia te były następnie oceniane przez niezależną komisję. Przyjęto założenie o wyższej wiarygodności zaostrzeń ocenionych przez niezależny zespół. W analizie wrażliwości sprawdzono jak zmiana tego założenia wpłynie na wyniki analizy. Dane raportowane przez komisję wskazują na wyższy wpływ zaostrzenia na utratę użyteczności, w stosunku do danych raportowanych przez badaczy),
- ✓ brak uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego, dot. 10% redukcji FVC%, określającej zaprzestanie leczenia,
- ✓ brak uwzględnienia możliwości wystąpienia ponownego zaostrzenia,
- ✓ stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- ✓ stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- ✓ stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Podczas przeprowadzonego testowania w ramach jednokierunkowej AW największy wpływ na wyniki miała zmiana stopy dyskontowej. Dla wariantu z RSS otrzymano wyniki ICUR równe:

- [redacted] przy zaostrzeniach raportowanych przez badaczy (zamiast niezależnej komisji) ([redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej)
- [redacted] przy 0% stopy dyskontowej dla efektów i kosztów ([redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej),
- [redacted] przy 5% stopy dyskontowej dla efektów i kosztów ([redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej) oraz
- [redacted] przy 0% stopy dyskontowej dla efektów i 5% dla kosztów ([redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej)

(przy wyniku analizy podstawowej [redacted]). Zaprezentowano także wynik testowania zmiany zaostrzenia raportowanego przez badaczy, gdzie otrzymano wynik ICUR [redacted] w stosunku do wyniku analizy podstawowej). Żaden z testowanych scenariuszy nie wpłynął na zmianę wnioskowania z analizy.

Wyniki AW probabilistycznej

W ramach przedłożonej AE wnioskodawca przeprowadził również probabilistyczną analizę wrażliwości, w której przeanalizował wpływ wprowadzenia wartości skrajnych dla poszczególnych z parametrów na wynik analizy względem wyników analizy podstawowej dla porównania NTB z BSC. Testowanie przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem zaproponowanego RSS jak i bez.

Podczas wykonywania probabilistycznej analizy wrażliwości testowano zmianę współczynników dotyczących:

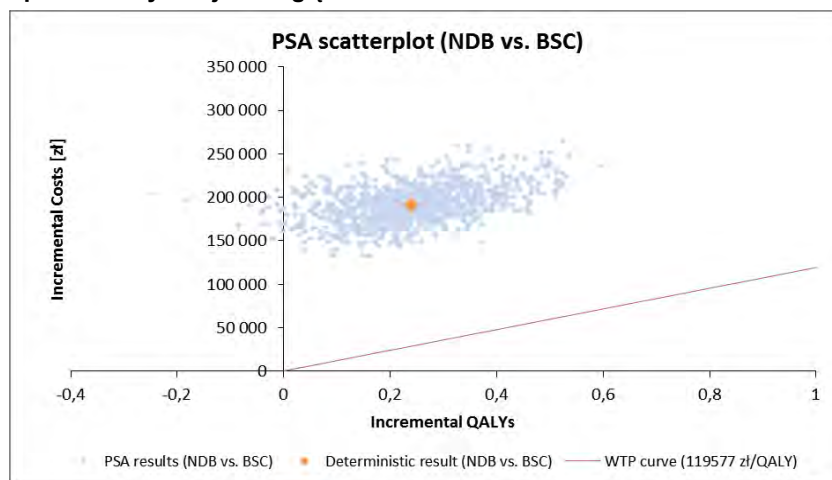
- ✓ Prawdopodobieństwa (przeżycia całkowitego, zaostrzenia, zmniejszenia FVC%, ryzyka zaprzestania leczenia),
- ✓ Ryzyka (np. ciężkich zdarzeń, perforacji przewodu pokarmowego),
- ✓ Danych z porównania pośredniego NTB vs PIR,
- ✓ Kosztu programu lekowego,
- ✓ Kosztów AE (ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych, perforacji przewodu pokarmowego, zaburzenia dot. skóry dot. jedynie PIR),
- ✓ Zużycia zasobów (np. liczba hospitalizacji, średni czas trwania hospitalizacji, liczba porad POZ, Liczba TKWR),
- ✓ Użyteczności FVC%,
- ✓ Zmniejszenia użyteczności z powodu zaostrzenia ocenionego przez badaczy,
- ✓ Zmniejszenia użyteczności z powodu zaostrzenia ocenionego przez niezależną komisję,
- ✓ Zmniejszenia użyteczności z powodu AE (np. ciężkie zdarzenia sercowe, ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe).

Szczegółowe informacje dotyczące testowanych parametrów znajdują się w AE wnioskodawcy w tabl. 71.

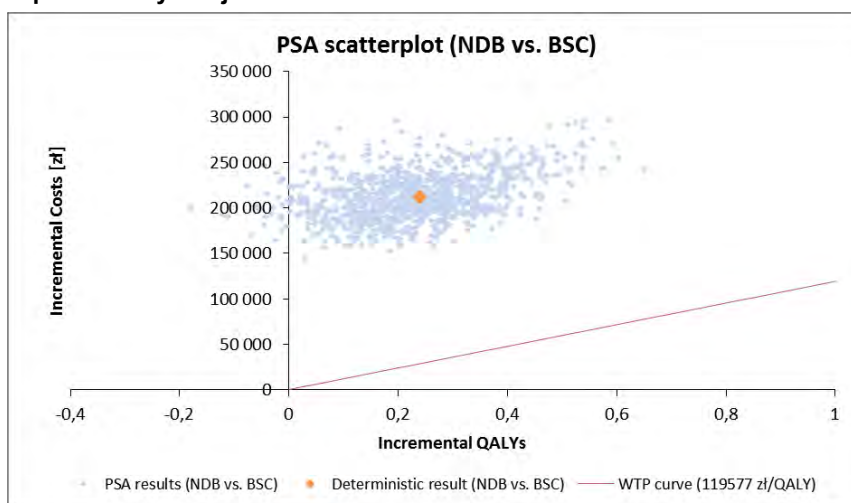
Jak widać na przedstawionych poniżej wykresach wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zarówno w wariantach uwzględniającym zaproponowany RSS jak i bez niego wskazują jednoznacznie, iż wnioskowana

technologia znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, niezależnie od testowanych parametrów. Obecnie próg opłacalności wynosi 119 577 zł/QALYG.

Rysunek 3 Wyniki AW probabilistycznej z uwzględnieniem RSS



Rysunek 4 Wyniki AW probabilistycznej z bez RSS



Wyniki analizy ekonomicznej NTB vs PIR

W AE wnioskodawcy niniejsze porównanie zostało przedstawione jako wariant analizy podstawowej, jednak ze względu na fakt, iż zaproponowany przez wnioskodawcę komparator tj. pirfenidon nie jest refundowany w Polsce, wyniki porównania prezentowane są w AWA jedynie jako wariant dodatkowy przedłożonej analizy.

Koszt terapii PIR oszacowano na podstawie danych kosztowych z Francji. Według informacji umieszczonych w AE wnioskodawcy dzienny koszt terapii wynosi 68,68 euro, po przewalutowaniu oraz uwzględnieniu podatku i marży hurtowej koszt dnia terapii otrzymano kwotę 325,36 zł. Przyjęto założenie, że koszt PL dla PIR będzie taki sam jak dla NTB (ze względu na założenie, że PIR będzie również refundowany w ramach PL).

Dla określenia różnic pomiędzy NTB a PIR wykorzystano wyniki porównania pośredniego. Wykorzystane w modelu dane kliniczne dotyczące PIR pochodzą z randomizowanego badania CAPACITY. W badaniu tym udział wzięli pacjenci w przedziale wiekowym 40-80 lat z idiopatycznym włóknieniem płuc.

W AE wnioskodawcy w celu określenia prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu dla PIR, oszacowano ryzyko względne (RR) między NTB a PIR dla zmniejszenia FVC% o 10%, wynoszące 0,86.

W ramach podjętej przez wnioskodawcę próby przeprowadzenia walidacji konwergencji odnaleziono publikacje *Loveman 2014* oraz *Loveman 2015* opisujące analizę ekonomiczną dot. efektywności kosztowej NTB. Różnica QALY między NTB a PIR jest większa w analizie *Loveman 2015* w porównaniu z analizą na podstawie modelu wnioskodawcy (0,67 QALY vs [redacted]).

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu PIR jako komparatora dla NTB (przy założeniu, że PIR jest również refundowany w ramach wnioskowanego PL).

Tabela 26 Wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu do pirfenidonu

Parametr	NTB	PIR
Koszt leczenia bez RSS [zł]		266 960,71
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		
Koszt leczenia z RSS [zł]		266 960,71
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]		-474 178,21
ICUR z RSS [zł/QALY]		

W AE wnioskodawcy wykazano kosztową-efektywność terapii NTB w stosunku do terapii PIR, należy jednak pamiętać, że oszacowana cena PIR pochodzi z rynku francuskiego, a nie polskiego (ze względu na brak jego refundacji na terenie Polski), co stanowi poważne ograniczenie analizy. Dodatkowym ograniczeniem analizy jest wykorzystanie wyników porównania pośredniego NTB vs. PIR do oceny skuteczności.

Należy również zwrócić uwagę, że w analizie wrażliwości nie przetestowano wszystkich przyjętych założeń, które mogłyby mieć wpływ na ostateczny wynik, tj. założenie o częstości powtórnych zaostrzeń, założenie o 50% kosztochłonności badań TKWR oraz założenie o zużyciu zasobów w PL, które oszacowano na podstawie danych z badania INPULSIS. Natomiast w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych dodano wariant analizy wrażliwości uwzględniający dawki inicjujące w terapii pirfenidonem.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK?	Brak jasności w przypadku komparatora. Szczegółowe informacje przedstawiono w <i>rodz. 5.3.1</i>
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizę wykonano na podstawie modelu centralnego, który wykonawcy analiz starali się go dopasować pod względem charakterystyki populacji docelowej do populacji określonej zapisami PL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Wnioskodawca wykonał porównanie z BSC oraz PIR. PIR nie jest refundowany, dlatego w niniejszej analizie związane z nim oszacowania zostały przedstawione jako wariant analizy wrażliwości. BSC jest właściwym komparatorem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Wyniki zdrowotne z okresu obserwacji z badań zostały ekstrapolowane na horyzont dożywni, co stanowi ograniczenie wiarygodności wykazanych efektów terapii.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepubl kowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją analizie oceniono porównanie NTB vs. PIR, a także NTB vs. BSC. W opinii Agencji porównanie z PIR w ramach analizy podstawowej nie jest właściwe ze względu na fakt, iż istnieją refundowane komparatory. Brak jest formalnej zasadności porównania NTB vs. PIR. Przyjęcie jako komparatora PIR nie jest zgodne z art. 26 Ustawy o refundacji oraz z art. § 5. ust. 2. pkt. 2 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Do terapii refundowanych należą: terapia azatiopryną, metyloprednizolonem i cyklofosfamidem oraz BSC, należy jednak zwrócić uwagę, iż terapia ww. substancjami aktywnymi nie jest obecnie zalecana przez wytyczne postępowania terapeutycznego w IPF, zasadne jest zatem porównanie terapii NTB vs. BSC. Brak AE wykonanej dla porównania NTB z wymienionymi powyżej substancjami wnioskodawca wyjaśnił w Piśmie przekazującym uzupełnienie analiz względem Rozporządzeni ws. wymagań minimalnych powołując się na brak badań potwierdzających skuteczność tych leków oraz wytyczne praktyki klinicznej, które nie zalecające stosowania tych leków w terapii IPF. Przyjęcie założenia o refundowaniu w Polsce PIR nie jest ponadto zgodne z rzeczywistością, dlatego wyniki tej części analizy zostały przedstawione jako wariant analizy wrażliwości.

Wątpliwości może budzić fakt oparcia analizy na zastępczym punkcie końcowym jakim jest FVC%. Autorzy analiz wskazali wyjaśnienie powyższego wyboru opierając się na fakcie, iż w badaniu INPULSIS oraz TOMORROW był to pierwszorzędowy punkt końcowy. Autorzy analiz powołali się także na publikację *du Bois 2012*, na podstawie której stwierdzili, że „w badaniach dotyczących chorób sierocych wybór punktu końcowego, jakim jest zgon z dowolnej przyczyny wydaje się być pozbawiony realizmu”. Szczegółowy komentarz na temat związku FVC z klinicznymi punktami końcowymi przedstawiono w rozdz. 4.3. AWA. W opinii Agencji modelowanie na zastępczych punktach końcowych nie jest właściwym podejściem. Warto zwrócić uwagę, iż prawdopodobieństwa zgonu w modelu oparto na danych z badania INPULSIS. Co prawda fakt, iż dane z badania były niepublikowane ogranicza możliwość ich weryfikacji, a co za tym idzie wiarygodność przedłożonej analizy. Jednak zaimplementowanie danych dot. zgonów bezpośrednio z badania, na którym oparto AE, do każdego z modelowanych stanów FVC%, przy braku dostępności do danych opublikowanych, było w opinii Agencji zasadne.

Należy podkreślić, iż w odnalezionych przez AOTMiT rekomendacjach refundacyjnych (*CADTH 2015*, *PBAC 2015*) wskazywano ograniczenie analizy wynikające z ekstrapolowania danych z badania o stosunkowo krótkim okresie obserwacji (12 mies.) na okres dożywności. Analogiczna sytuacja ma miejsce w ocenianych w ramach niniejszej AWA modelu. Oczywiście brak jest danych przedstawiających wynik z dłuższego okresu, jednak biorąc pod uwagę stosunek długości badania do długości przeprowadzonej ekstrapolacji, z pewnością jest to znaczne ograniczenie wiarygodności analizy.

Ponadto w ramach weryfikacji przedłożonego modelu stwierdzono błąd w implementacji jednego z zapisów uzgodnionego projektu PL. Zgodnie z tymże projektem kryterium wyłączenia z PL dot. progresji choroby w trakcie leczenia jest określone jako spadek FVC lub DL_{co} względem wartości należnej o odpowiednio 10 i 15% po 6 mies. terapii, a więc może być naliczana co 2 cykle w modelu. Natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że co prawda koszt badań, służących do stwierdzenia progresji, naliczany jest co 6 mies., ale same wykluczenia następują w każdym cyklu. Powyższe zał. spowodowało zwiększenie częstotliwości okresów w których możliwe jest wykluczenie pacjenta z PL, a co za tym idzie skrócono okres kiedy ponoszony jest koszt na pacjenta.

Horyzont czasowy oraz struktura modelu według analityków Agencji zostały opracowane w sposób właściwy.

Jako ograniczenie AE wnioskodawcy można wskazać także dłuższy średni czas przeżycia w modelu wynoszący 4,60 lat dla BSC oraz 4,96 lat dla NTB. W publikacji *Ziora 2010* odnaleziono informację, iż pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Natomiast według opinii przesłanej do Agencji przez ██████████ średnie przeżycie wynosi 2-3 do 4 lat. Odnaleziona informacja wskazuje na zawyżenie długości przebywania pacjenta w modelu. Jednak zważywszy na fakt, że długość życia została zwiększona proporcjonalnie zarówno dla ocenianej interwencji jak i komparatora powyższe nie wpłynie na wynik inkrementalny AE. Ponadto mediana przeżycia wskazana w modelu wynosi 3,25 lat dla BSC oraz 3,5 roku dla NTB, a więc długość przeżycia większości z pacjentów mieści się we wskazanym w powyższej publikacji zakresie średniego przeżycia i nie powinna ona wpłynąć na wartość wskaźnika ICUR.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie wrażliwości testowano wrażliwe według wnioskodawcy parametry, jednak nie przetestowano wszystkich obligatoryjnych założeń, które potencjalnie mogą mieć wpływ na ostateczny wynik (założenie o 50% kosztochłonności TKWR, założenie, że pacjenci będą znajdować się w fazie ostrej zaostrzenia przez 1 mies. od wystąpienia zaostrzenia, założenie o wykonywaniu połowy zabiegów kinezyterapii w ramach wizyty ambulatoryjnej, a drugiej części w warunkach domowych). Wnioskodawca przeprowadził przegląd literatury, jednak w przypadku nie odnalezienia potrzebnych danych przyjmowane były założenia oparte na niepublikowanych danych m.in. z badania INPULSIS, co znacznie utrudnia ich weryfikację i ogranicza wiarygodność. Część założeń została ustanowiona *a priori* bez podparcia ich żadnymi dowodami (w tym opiniami eksperckimi), co podważa ich wiarygodność (np. założenie o częstości powtórnych zaostrzeń). Przeprowadzenie analizy wrażliwości dla tak wątpliwych parametrów podniosło by wiarygodność analizy. Jako wariant obliczeń własnych Agencji w ramach dodatkowej analizy wrażliwości uwzględniono 100% kosztochłonności dla TKWR, dla którego w analizach wnioskodawcy przyjęto arbitralne założenie o 50% kosztochłonności podczas badań kwalifikujących do PL.

W przypadku danych dotyczących zużycia zasobów, wykorzystano zużycie raportowane w badaniu INPULSIS. W opinii AOTMiT może ono odbiegać od realnego zużycia w warunkach polskich, jednak twórcy analiz argumentowali, iż populacja pacjentów z IPF jest ograniczona, zatem ekspertom klinicznym będzie trudno wskazać zużycie zasobów w sposób tak szczegółowy jak to miało miejsce w badaniu INPULSIS.

Zaimplementowana do modelu cena PIR została oszacowana na podstawie ceny obowiązującej we Francji. Ponadto założono, że jest on finansowany w ramach PL analogicznego do wnioskowanego dla leku Ofev. Oparcie analizy na powyższych arbitralnych założeniach znacznie obniża wiarygodność AE względem PIR, dlatego została ona przedstawiona w AWA jedynie informacyjnie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

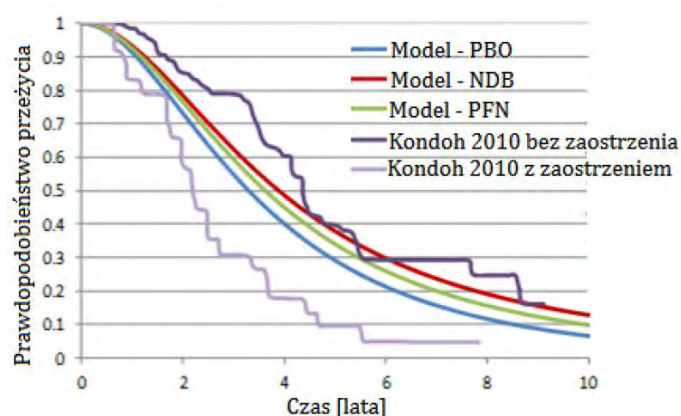
Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono zarówno walidację wewnętrzną, zewnętrzną, jak i ocenę konwergencji.

W celu dokonania walidacji wewnętrznej modelu wprowadzono zmiany poszczególnych danych wejściowych (np. wprowadzono wartości zerowe). Wnioskodawca zadeklarował brak błędów (nie przedstawiono jednak szczegółowych wyników powyższej walidacji).

W ramach własnej walidacji wewnętrznej modelu Agencja sprawdziła poprawność danych wejściowych do modelu i ich zgodności między modelem a danymi źródłowym, sprawdzono także poprawność wyników modelu poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz zerowych. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji również nie zidentyfikowali błędów w formułach zastosowanych w modelu.

W celu wykonania walidacji zewnętrznej autorzy modelu centralnego porównali wyniki ekstrapolacji modelami parametrycznymi z opublikowanymi danymi dla podobnych populacji z IPF. Podczas przeglądu literatury w bazie MEDLINE odnaleźli 7 publikacji: *Kondoh 2010*, *Nathan 2011*, *Raghu 2004*, *Douglas 1998*, *Lederer 2006*, *Hamada 2007* oraz *Manali 2008*. Ze względu na długi okres obserwacji (> 3 lat) do porównania wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego wykorzystali badanie *Kondoh 2010*. W AE Wnioskodawcy opisano metodę pozyskania danych z badania oraz zaprezentowano wykresy porównujące przebieg krzywych przeżycia z badania *Kondoh 2010* oraz z modelu wnioskodawcy (wykres poniżej). Analogiczne postępowanie przeprowadzono dla sprawdzenia dopasowania modeli do danych z badania klinicznego dla czasu do pierwszego zaostrzenia ocenionego przez badaczy (szczegóły *rozdz. 2.5.3.3.5. AE Wnioskodawcy*)

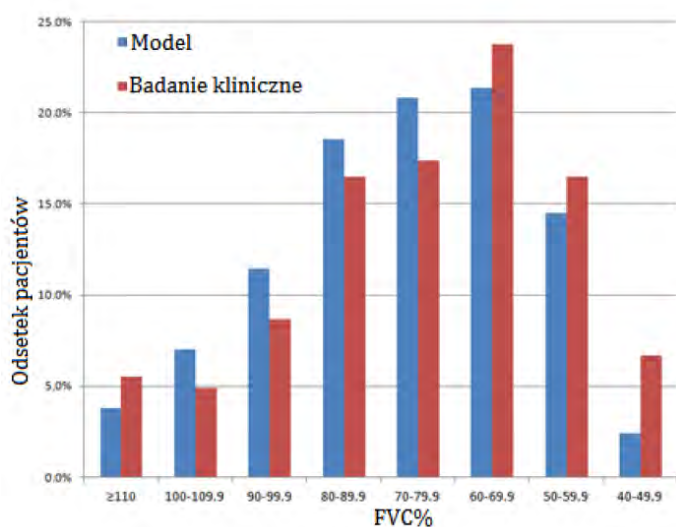
Rysunek 5 Przebieg krzywych przeżycia dla modelu log-logistycznego wnioskodawcy oraz badania obserwacyjnego Kondoh 2010



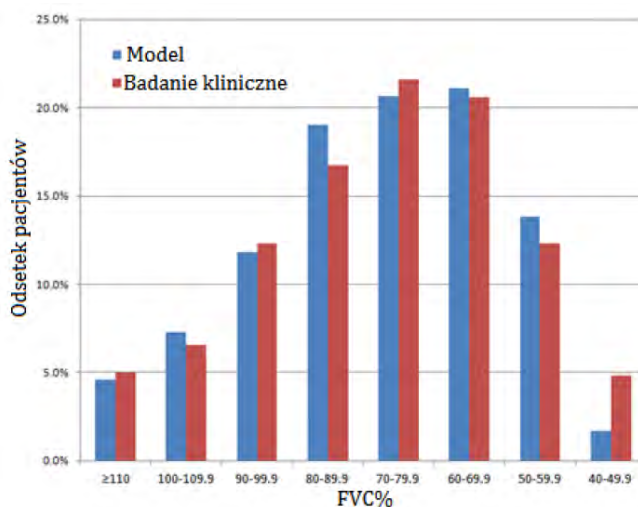
W ramach weryfikacji walidacji zewnętrznej Agencji przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu. Wyniki porównania przedłożonego modelu z modelami ocenianymi przez inne Agencje HTA przedstawiono w rozdz. 5.4. AWA. Założenia wnioskodawcy dotyczące aktualnej praktyki klinicznej porównano natomiast ze wskazaniami ekspertów, którzy przekazali do Agencji swoje opinie. Na podstawie opinii [redacted] ustalono, iż obecnie nie istnieje schemat postępowania terapeutycznego u chorych na IPF, a w ramach BSC stosowane są – w zależności o charakterystyki chorych: leki przeciwkaszlowe, inhibitory pompy protonowej (u chorych objawami refluksu żołądkowo-przełykowego) oraz tlenoterapia domowa (u chorych z niewydolnością oddychania) – szczegółowy komentarz na temat przyjętego komparatora zawarto w rozdz. 3.6. AWA. Na podstawie powyższego stwierdzono, iż w modelu wnioskodawcy w ramach BSC rozpatrywano uwzględnienie właściwych kategorii kosztów.

Dodatkowo autorzy modelu wykonali porównanie oszacowania modelu dot. liczebności poszczególnych stanów FVC% (w horyzoncie rocznym) z wynikami uzyskanymi w badaniu klinicznym INPULSIS (również po rocznym okresie obserwacji). Wyniki porównania wskazały, że rozkład pacjentów pomiędzy stanami zdrowia FVC% w modelu jest zbliżony do stwierdzonego w badaniu. Warto jednak zwrócić uwagę, iż na poniższych wykresach widoczna jest różnica w liczebności chorych, których pojemność płuc wynosiła 40-49,9%. W analizie wnioskodawcy nie odnaleziono wyjaśnienia rozbieżności dla stany FVC% równego 40-49,9%.

Rysunek 6 Porównanie rozkładu pacjentów pod względem FVC% w dla badaniu klinicznym INPULSIS i modelu: grupa PLC



Rysunek 7 Porównanie rozkładu pacjentów pod względem FVC% w dla badania klinicznym INPULSIS i modelu: grupa NTB



W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Odnaleziono publikację *Loveman 2014 oraz Loveman 2015* odnoszące się do tej samej analizy ekonomicznej. Różnica QALY między NTB a BSC w odnalezionych analizach jest większa niż w analizie wnioskodawcy (1,03 QALY vs [redacted]).

Według analityków agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, choć ich ograniczenie stanowi nieprzedstawienie wyników wykonanej walidacji wewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Podczas prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy zapisami PL, a metodą kalkulacji zastosowaną w modelu. W ramach obliczeń własnych Agencji zaimplementowano do modelu właściwe założenie z PL, dotyczące kryterium wyłączenia na podstawie progresji choroby w trakcie leczenia (spadek o co najmniej 10% FVC). Wnioskodawca przyjął założenie o wyłączeniu z PL pacjentów, u których wystąpił spadek o co najmniej 10% FVC po 3 miesiącach. Tym czasem zgodnie z treścią PL progresja choroby jest określona jako spadek po FVC należnego o co najmniej 10% po 6 mies. terapii. Należy zauważyć, iż szybsze wyłączenie pacjentów z programu wiązać się może z zaniżeniem szacowanych kosztów dla NTB. W poniższych tabelach przedstawiono jedynie koszty, gdyż efekty są tożsame ze wskazanymi przez Wnioskodawcę.

Tabela 28 Obliczenia własne analityków Agencji

Parametr	NTB	BSC
Koszt leczenia bez RSS [zł]	[redacted]	23 020,04
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia z RSS [zł]	[redacted]	23 020,04
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	942 094,18 (106,10%)*	
ICUR z RSS [zł/QALYG]	[redacted]	

* W nawiasie przedstawiono procentową zmianę względem wartości z analizy podstawowej.

Po uwzględnieniu przez Agencję opisanych powyżej zmian w założeniach do modelu w wyniku zwiększenia szacowanych kosztów nie zmieniono wniosku z analizy, a wręcz otrzymano jeszcze wyższą wartość wskaźnika ICUR.

Dodatkowo jako wariant analizy wrażliwości analitycy AOTMiT dokonali przetestowania wpływu założenia przyjętego przez wnioskodawcę o 50% kosztochłonności TKWR w diagnostyce IPF, sprawdzając jak na uzyskane wyniki wpłynęłaby konieczność wykonania w ramach diagnostyki w PL TKWR u 100% chorych.

Tabela 29 Analiza Wrażliwości AOTMiT

Parametr	NTB	BSC
Koszt leczenia bez RSS [zł]		23 020,04
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		
Koszt leczenia z RSS [zł]		23 020,04
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	888 957,67 (100,11%)*	
ICUR z RSS [zł/QALYG]		

* W nawiasie przedstawiono procentową zmianę względem wartości z analizy podstawowej.

Uwzględnienie pełnej kosztocłonności tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, wykonywanej w ramach PL praktycznie nie wpłynęło na wynik przedłożonej analizy ekonomicznej.

5.4. Komentarz Agencji

Podczas wyszukiwania wykonanego w ramach AE wnioskodawcy odnaleziono ostatecznie publikację *Loveman 2014* oraz pełnotekstową wersję tegoż opracowania *Loveman 2015*. Publikacja ta zawierała dane dotyczące porównania m. in. NTB z PLC. Przeprowadzono w niej analizę efektywności klinicznej i efektywności kosztowej terapii we wskazaniu: *idiopatyczne włóknienie płuc*. Przedstawione efekty kliniczne zostały oparte na podstawie badania TOMORROW (publikacja *Richeldi 2011*), badanie INPULSIS nie było jeszcze wówczas zakończone. Przegląd systematyczny przeprowadzono m.in. w bazach Cochrane Library, MEDLINE i EMBASE przy ograniczeniu do publikacji z 2013 r. i nowszych. Jako populację docelową określono pacjentów z IPF. We wszystkich odnalezionych badaniach średni wiek uczestników wahał się od około 54 do 69 lat. Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. W modelu wnioskodawcy oparto się również na badaniu TOMORROW oraz uwzględniono wyniki zakończonego badania INPULSIS, natomiast przyjęto dożywny horyzont czasowy (obliczenia w modelu sięgały horyzontu 50 lat). Podobnie jak w modelu wnioskodawcy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów-użyteczności, szacowaną za pomocą modelu Markowa. Model uwzględniał 4 stany: *bez progresji, progresja, przeszczep płuc i zgon*. Progresja jest określona przez bezwzględny spadek FVC $\geq 10\%$ od punktu odniesienia, określonego na podstawie odnalezionych badań RCT. Analogiczne założenie przyjęto w analizie Wnioskodawcy, gdzie zmniejszenie funkcji czynnościowej płuc określono, jako zmniejszenie o 10% FVC% w ciągu 3 mies. Zarówno w modelu wnioskodawcy jak i *Loveman 2014(2015)* zaimplementowano wejście do modelu w stanie bez progresji. Warto jednak zwrócić uwagę, iż w modelu Wnioskodawcy nie uwzględniono stanu *przeszczep płuc* oraz nie przedstawiono jakiegokolwiek odniesienia się do tego stanu. Zagadnienie transplantacji zostało uwzględnione jedynie w części AE poświęconej PIR, podczas porównania z BSC pominięto ten aspekt, co stanowi ograniczenie przedłożonej AE. Przyjęty poziom dyskontowania dla kosztów i efektów w analizie *Loveman 2015* to 3,5%, natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto zgodnie z wytycznymi Agencji 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W modelu *Loveman 2015* przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Punktem końcowym z badania na którym oparto analizę ekonomiczną w publikacji *Loveman 2015* był stan zależny od FVC. Analogiczny sposób postępowania przyjęto w analizie wnioskodawcy. Wynik porównania NTB i PLC w analizie klinicznej *Loveman 2015* wskazywał na lepsze efekty stosowania ocenianego leku jednak różnica pomiędzy pierwszorzędownymi punktami końcowymi FVC na podstawie badania TOMORROW nie była istotna statystycznie. W analizie wnioskodawcy podobnie jak w publikacji *Loveman 2015*, przedstawione wyniki dotyczące rocznego spadku FVC na podstawie badania TOMORROW nie wykazały istotności statystycznej, jednak na podstawie badania INPULSIS wykazano już istotną statystycznie różnicę. Porównanie *head-to-head* NTB z PIR również wskazuje na wyższe korzyści z terapii NTB jednak różnica nie była istotna statystycznie, autorzy analizy podkreślają, aby do wyników NTB vs. PIR podchodzić z dystansem. Wymienione w analizie *Loveman 2015* działania niepożądane NTB to biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle głowy, zmniejszenie apetytu, natomiast u osób przyjmujących PLC odnotowano zakażenie górnych dróg i zapalenie nosogardzieli. Więcej ciężkich działań niepożądanych obserwowano w grupie PLC. W AE wnioskodawcy powołano się na działania niepożądane określone w badaniu INPULSIS takie jak ciężkie zdarzenia kardiologiczne, ciężkie zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego oraz perforacje przewodu pokarmowego. W analizie wnioskodawcy uwzględniono działania mające istotny wpływ na koszty i/lub efekty zdrowotne, co najpewniej było przyczyną różnicy w uwzględnionych AEs względem analizy *Loveman 2015*. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w analizie *Loveman 2015* oszacowano na podstawie rozkładu Weibulla. Prawdopodobieństwo zaostrzenia określono na poziomie 0,207 (w ciągu 3 lat), natomiast prawdopodobieństwo przeszczepu płuc określono na poziomie 0,0062 w ciągu roku. W publikacji uwzględniono następujące koszty: koszty bezpośrednie produktów leczniczych, procedur, wizyt w gabinecie i hospitalizacji, a także koszty związane z działaniami niepożądanymi. W analizie wnioskodawcy również uwzględniono

wymienione powyżej koszty. Przyjęte w analizie *Loveman 2015* wartości użyteczności to: 0,80 dla stanu bez progresji, 0,74 dla stanu z progresją, natomiast ubytek wynikający z zaostrzenia to 0,2. W analizie wnioskodawcy wartości użyteczności sięgały od [] przy FVC% \geq 90 do [] w przedziale FVC% 40-49,9. Przedstawione w publikacji *Loveman 2015* wyniki to: 2,98 QALY dla BSC, 4,01 QALY dla NTB (wynik inkrementalny 1,03 QALY). W analizie Wnioskodawcy oszacowany dla NTB efekt zdrowotny wyniósł [], a dla BSC [] (wynik inkrementalny []). Niższy inkrementalny wynik pomiędzy porównywanymi technologiami w analizie wnioskodawcy może świadczyć o zachowaniu konserwatywnego podejścia.

Analizę wnioskodawcy oparto na zastępczych punktach końcowych, nie zaś na klinicznie istotnych punktach końcowych wg. EUnetHTA, co ogranicza wartość analizy. Autorzy AE wytłumaczyli wybrany sposób postępowania w analizie powołując się na badania II i III fazy oraz powszechnie akceptowaną praktykę. Jednakże należy zauważyć, iż do każdego ze stanów modelu zaimplementowano dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu oraz czasu do pierwszego zaostrzenia, określone na podstawie badań włączonych do AKL. Mając powyższe na uwadze oraz dostępne dane budowę modelu uznano za zasadną.

W weryfikowanej w 2013 r. przez Agencję analizie Esbriet uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne – koszty leku, hospitalizacji, diagnostyki i monitorowania leczenia, hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych. Przedstawiony przez wnioskodawcę model był modelem opartym na mikrosymulacji pojedynczych pacjentów, nie zaś na symulacji całej kohorty. W modelu uwzględniono wyniki jednostkowe pacjentów z badania CAPACITY. Na podstawie zmian w FVC% i 6MWD (zasięg marszu sześciominutowego) dla każdego pacjenta w kohorcie określono jego jakość życia, prawdopodobieństwo zgonu z powodu IPF oraz prawdopodobieństwo hospitalizacji. Należy zauważyć, iż wynik dla efektów terapii wyrażony w QALY dla PIR w obu analizach znacznie się różni. W analizie wnioskodawcy oszacowano go bowiem na [], natomiast w analizie przedłożonej dla preparatu Esbriet oszacowano go na []. Mając na uwadze powyższe oraz podobną strukturę modelu ekonomicznego w obu powyższych analizach oszacowania efektu zdrowotnego wykonane przy użyciu przedłożonego dla Ofev modelu można uznać za bardziej konserwatywne.

Podczas prowadzonej weryfikacji odnaleziono rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Ofev wydaną przez PBAC w 2015 r. Odnaleziona rekomendacja zwraca uwagę na następujące problemy związane z modelem ekonomicznym: brak istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego dotyczącego przeżywalności, niska wrażliwość modelu na obniżenie użyteczności wynikające z działań niepożądanych oraz zaostrzeń. Wskazano także wątpliwość dotyczącą przyjętego horyzontu czasowego w kontekście ekstrapolacji danych z 12 mies. na 10 lat. W drugie z odnalezionych rekomendacji CADTH z 2015 r. również wskazano, jako ograniczenie wiarygodności analizy ekonomicznej, brak istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego dotyczącego przeżywalności oraz ekstrapolowanie danych z badania krótkookresowego na horyzont życia. Analitycy Agencji również stwierdzili analogiczne ograniczenia dla przedłożonego modelu, przede wszystkim w kwestii punktu końcowego, dotyczącego zgonów. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie danych z badania INPULSIS zostało zaimplementowane do każdego ze stanów w modelu, a zważywszy iż jest to punkt końcowy dla którego nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy, może obniżyć to wiarygodność analizy. Ekstrapolowanie danych z krótkiego okresu (12 mies.) na okres całego życia niewątpliwie znacząco obniża jakość analizy, jednakże analitycy Agencji są świadomi, iż przeprowadzenie analizy w dożywotnym horyzoncie, pozwala na przeprowadzenie pełnej analizy kosztów.

W kolejnej ze zidentyfikowanych rekomendacji (*SMC 2015*) wskazano ograniczenie wynikające z wrażliwości analizy na zastosowanie różnych metod ekstrapolacji całkowitego czasu przeżycia. W analizie wnioskodawcy przetestowano różne metody ekstrapolacji w celu wybrania najlepiej dopasowanej. Podczas prowadzonych testowań dopasowania wykazano pewną wrażliwość na stosowaną metodę ekstrapolacji całkowitego czasu przeżycia.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomimo faktu, iż wśród refundowanych w Polsce substancji we wskazaniu idiopatycznego włóknienia płuc znajdują się także azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid, Wnioskodawca nie uwzględnił ich w ramach przedłożonej AE. Wnioskodawca wyjaśnił brak porównania z ww. lekami powołując się na badania o niskiej liczebności, których wyniki w większości były nieistotne statystycznie, a więc wnioskowanie na podstawie tych badań miałyby bardzo niską wiarygodność. Przytoczono także wytyczne praktyki klinicznej, które nie zalecają stosowania terapii azatiopryną, metyloprednizolonem i cyklofosfamidem w leczeniu IPF.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku, w ramach zaproponowanego programu lekowego: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”.

Perspektywa

- płatnika publicznego (NFZ):

Ze względu na fakt, iż wnioskuje się o finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach właściwego PL, jej sposób refundacji nie wiąże się z współpłacaniem świadczeniobiorcy. Dlatego też wyniki AWB z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W AWB Wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2017.

Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejącym, w którym Ofev nie jest refundowany ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Scenariusze różniły się między sobą liczebnością populacji docelowej. Założenia dot. oszacowania populacji w scenariuszach skrajnych zostały opisane w AWB wnioskodawcy w *rozd. 2.8*.

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza istniejącego płatnik ponosi wydatki związane z leczeniem IPF poza programem lekowym. Do tej kategorii zakwalifikowano koszty: monitorowania stanu zdrowia chorych i tlenoterapii, leczenia zaostrzeń, opieki paliatywnej, innych leków stosowanych w tej grupie chorych oraz leczenia działań niepożądanych. Koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty pozostałych leków stosowanych u pacjentów z IPF dla scenariusza istniejącego zostały oszacowane na podstawie danych z ramienia PLC badania INPULSIS. Oszacowanie wszystkich powyższych kosztów wykonano na podstawie wyników modelu AE z pominięciem dyskontowania (na podstawie średniego kosztu leczenia pacjenta oraz średniego czasu życia). Zgodnie z informacjami z AE Wnioskodawcy, w ramach scenariusza istniejącego chorzy otrzymywali terapię innymi lekami stosowanymi u pacjentów z IPF, która odpowiada schematowi terapii towarzyszącej stosowanemu w ramieniu PLC badania INPULSIS. W AWB przyjęto, iż identyczna terapia jest stosowana u polskich pacjentów z IPF, leczonych poza programem lekowym, a więc otrzymujących BSC. (szczegółowy komentarz znajduje się w *rozd. 3.6. AWA*).

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza nowego płatnik ponosi wydatki związane z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wnioskowanego PL oraz pozostałymi kosztami związanymi z realizacją przedmiotowego PL (w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia). NFZ ponosi jednocześnie wydatki związane z leczeniem IPF poza programem lekowym, analogiczne jak uwzględnione w scenariuszu istniejącym (szczegóły *rozd. 2.5.4. AWB wnioskodawcy*). Podobnie jak w scenariuszu istniejącym oszacowania kosztów poza programem lekowym wykonano na podstawie wyników AE z pominięciem dyskontowania. Koszty leczenia działań niepożądanych i koszty pozostałych leków

stosowanych u pacjentów z IPF dla scenariusza nowego zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych w ramieniu NTB w badaniu INPULSIS. Zgodnie z informacjami z AE Wnioskodawcy, w ramach scenariusza nowego, obok terapii NTB chorzy otrzymywali również terapię BSC.

Szczegółowe informacje o sposobie szacowania kosztów w analizowanych scenariuszach przedstawiono przy ocenie AE Wnioskodawcy (*rozdział 5.1.2. AWA*).

Oszacowanie wielkości populacji leczonej w ramach scenariusza istniejącego i nowego przeprowadzono w oparciu o informacje z niemieckiego rejestru chorych na IPF (INSIGHTS-IPF). Rejestr jest sponsorowany z grantu podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii medycznej.

Na podstawie informacji zawartych w AWB Wnioskodawcy nie można określić, czy populacja pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym stanowi nowo rozpoznanych pacjentów, czy też są to chorzy już wcześniej zdiagnozowani. Można domniemywać, iż w 1 roku realizacji PL zostaną do niego zakwalifikowani zarówno pacjenci wcześniej leczeni jak i z nowo postawioną diagnozą, natomiast od 2 roku do PL będą trafiać wyłącznie nowozdiagnozowani chorzy. Jednakże mając na uwadze brak różnic w dawkowaniu NTB w zależności od czasu od rozpoznania, odsetek pacjentów nowozdiagnozowanych nie ma wpływu na wysokość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na refundację leku Ofev.

W modelu założono, iż wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia, kontynuują terapię przez cały rok, oraz że wszyscy pacjenci włączeni do PL w I roku jego realizacji będą kontynuowali leczenie również w II roku (nie uwzględniono możliwości zgonu pacjenta oraz zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia kryteriów wykluczenia z PL). Model AWB nie śledzi bowiem czasu przebywania pacjenta w programie lekowym. Powoduje to, iż populacja przyjęta w przedłożonej AWB, może być potencjalnie zawyżona w stosunku do rzeczywistej populacji pacjentów.

Na podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę w AWB założono również, iż 80% pacjentów będzie stosowało NTB w dawce 150 mg 2x na dobę, natomiast 20% w dawce 100 mg 2x na dobę. Z powodu braku wiarygodnych danych dotyczących tego parametru powyższe założenia zostały przyjęte arbitralnie. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach AE przyjęto odmienny podział: ██████ dla dawki 150 mg 2x na dobę oraz ██████ dla dawki 100 mg 2x na dobę (odsetki określone na podstawie danych z badania INPULSIS).

Przyjęto również założenie, iż TKWR będzie wykonywana przy kwalifikacji chorego do PL u 50% chorych. Wnioskodawca wskazał, iż badanie TKWR jest przeprowadzane w trakcie rozpoznania IPF i część chorych kwalifikowanych do PL będzie najprawdopodobniej posiadało jego aktualne wyniki. Zgodnie z kryteriami włączenia do PL badanie musi być przeprowadzone w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Z powodu braku wiarygodnych danych dotyczących tego parametru powyższe założenie również zostało przyjęte arbitralnie. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono analizy wpływu zmian powyższych dwóch parametrów na wyniki AWB Wnioskodawcy.

W ramach AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości dla minimalnego i maksymalnego scenariusza (względem oszacowania wielkości populacji docelowej). Nie testowano wpływu zmiany innych parametrów na wyniki analizy.

Zgodnie z otrzymanymi przez Agencję opiniami ekspertów klinicznych aktualnie w Polsce nie ma jednego ustalonego schematu leczenia IPF. Pacjenci otrzymują BSC, na które składa się m.in. tlenoterapia (szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 4.3. AWA). Zostało ono uwzględnione w scenariuszu istniejącym, natomiast w scenariuszu nowym BSC jest stosowane równolegle z Ofev. W związku z powyższym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej nie wpłynie znacząco na zmiany w rynku pozostałych leków stosowanych w leczeniu IPF.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Ofev (nintedanib) nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”.

Wnioskodawca zaproponował finansowanie produktu leczniczego Ofev w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu dla utworzenia nowej grupy limitowej wskazał, iż wnioskowana technologia jest lekiem innowacyjnym oraz jednym z dwóch leków o udowodnionej skuteczności i zarejestrowanych w leczeniu IPF. Druga wspomniana technologia (pirfenidon) nie jest obecnie refundowana w Polsce. Zaznaczył również, iż aktualnie w Polsce nie funkcjonuje żaden PL leczenia IPF.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W AWB Wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej dla podstawowego wariantu analizy, przeprowadzono na podstawie danych z niemieckiego rejestru chorych na IPF (INSIGHTS-IPF). Liczbę pacjentów dla I roku obliczono na podstawie liczby chorych zakwalifikowanych do rejestru od listopada 2012 r. do października 2013 r., natomiast dla II roku liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych o nowych pacjentach w rejestrze z okresu od listopada 2013 r. do 27 października 2014 r. Jedynymi kryteriami kwalifikacji do powyższego rejestru było ukończenie 18 r.ż. oraz potwierdzona przez lekarza diagnoza IPF. Złożony wraz z wnioskiem refundacyjnym projekt Programu Lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)” zawiera bardziej restrykcyjne kryteria włączenia do leczenia, min.: FVC \geq 50% wartości należnej, FEV₁/FVC > 0,7 (szczegóły w Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Obliczoną na podstawie rejestru liczebność populacji docelowej skorygowano z uwzględnieniem różnicy w wielkości populacji Polski i Niemiec. Następnie Wnioskodawca założył, iż liczba pacjentów będzie wyższa niż bezpośredni wynik powyższego oszacowania i arbitralnie zwiększył populację docelową do 180 i 300 chorych w odpowiednio I i II roku horyzontu.

Przy oszacowaniu populacji dla wariantu minimalnego analizy nie uwzględniono opisanego powyżej arbitralnego zwiększenia populacji.

W wariacie maksymalnym analizy wielkość populacji dla I roku pozostała niezmienną w stosunku do wariantu podstawowego, natomiast przy określaniu liczby pacjentów dla II roku, nie uwzględniono różnicy w wielkości populacji między Polską i Niemcami.

Populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, oszacowano na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, oszacowań ekspertów, wcześniejszych raportów Agencji oraz danych NFZ (system JPG).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt nintedanibu;
- pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (koszty porad ambulatoryjnych, diagnostyki i monitorowania);
- koszty leczenia IPF poza programem lekowym (określane w AWB jako: *koszt monitorowania stanu zdrowia*). Do tej kategorii zakwalifikowano koszty wynikające z:
 - hospitalizacji;
 - przyjęcia w izbie przyjęć;
 - porad medycznych;
 - badań i innych procedur;
 - innych leków stosowanych w tej grupie chorych w ramach BSC (oszacowane na podstawie ramienia PLC i NTB badania INPULSIS).

Roczne koszty leczenia IPF poza PL zostały określone w AWB Wnioskodawcy na podstawie wyników przedłożonego modelu ekonomicznego. Należy podkreślić, iż są one różne dla BSC oraz NTB, a więc przyjmują różne wartości w zależności od scenariusza.

Koszty nintedanibu (lek Ofev)

Koszt wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany na podstawie ceny przekazanej przez Wnioskodawcę.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Ceny opakowania nintedanibu (Ofev) uwzględnione w AWB Wnioskodawcy

Prezentacja	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
-------------	-----------------------	--------------------------	-------------------	-----------------------------------

Prezentacja	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Bez RSS				
Ofev 100 mg x 60				
Ofev 150 mg x 60				
Z RSS				
Ofev 100 mg x 60				
Ofev 150 mg x 60				

Pozalekowe koszty realizacji PL zostały opisane w *rozdz. 5.1.2. AWA*.

Koszty leczenia IPF poza programem lekowym

W trakcie szacowania kosztów leczenia IPF poza PL uwzględniono następujące ich kategorie:

- koszty monitorowania stanu zdrowia⁴;
- koszty tlenoterapii;
- koszty zaostrzeń choroby;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej;
- koszty innych leków stosowanych u chorych z IPF, m.in. w ramach BSC.

Szczegółowe informacje na temat metod obliczania kosztów dla poszczególnych z powyższych kategorii przedstawiono w AE Wnioskodawcy. Źródłem danych na temat zużycia zasobów było badanie INPULSIS, natomiast informacje o ponoszonych wydatkach określono z wykorzystaniem zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszty farmakoterapii IPF poza programem lekowym zostały oszacowane oddzielnie dla scenariusza istniejącego (brak refundacji Ofev) i nowego (refundacja Ofev). W trakcie obliczania kosztów innych leków stosowanych u pacjentów z IPF, w tym w ramach BSC, nie uwzględniono kosztów leków przeciwkaszlowych. Wnioskodawca w uzasadnieniu powyższej decyzji wskazał, iż zgodnie z właściwym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków nie zidentyfikowano refundowanej substancji czynnej stosowanej przeciwkaszlowo. Szczegółowe wartości wyceny poszczególnych kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Oszacowane roczne koszty leczenia 1 pacjenta z IPF poza programem lekowym

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący (BSC) [zł]	Scenariusz nowy (Ofev) [zł]
Działania niepożądane	579,94	574,62
Monitorowanie stanu zdrowia oraz tlenoterapia	4 673,24	4 526,63
Zaostrzenia	203,89	149,72
Opieka paliatywna	643,77	596,92
Inne leki stosowane u pacjentów z IPF w ramach BSC	130,57*	98,27*

*obliczenia własne Agencji na podstawie wskazanych kosztów 3-miesięcznej terapii.

⁴ Zgodnie z AWB Wnioskodawcy, kategoria ta obejmuje „koszty leczenia IPF” i zawiera: koszty hospitalizacji, koszty wizyt na izbie przyjęć, koszty porad w tym specjalistycznych oraz koszty badań i innych procedur (szczegółowy wykaz kategorii kosztowych znajduje się w *rozdz. 2.5.4. AWB Wnioskodawcy*).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	180	300
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min:148 Prawd:180 Max: 180	Min: 239 Prawd: 300 Max: 371

* Wielkości populacji pacjentów z wskazaniem określonym we wniosku w AWB jest tożsama z wielkością populacji docelowej. Oszacowanie przeprowadzono na podstawie danych z niemieckiego rejestru chorych na IPF (INSIGHTS-IPF), do którego włączano wszystkich pacjentów w wieku > 18 lat i z potwierdzonym przez lekarza IPF, a więc wskazaniem określonym we wniosku. Jest to populacja szersza niż wynikająca bezpośrednio z treści załączonego PL. Jednakże w rejestrze nie ma danych dotyczących odsetka pacjentów spełniających inne niż wiek i rozpoznanie IPF, kryteria włączenia do PL. Mając na uwadze powyższy brak danych oraz wskazaną niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawca zdecydował się na dodatkowe arbitralne zwiększenie liczebności populacji względem wartości uzyskanych bezpośrednio z oszacowań wykonanych na podstawie niemieckiego rejestru chorych na IPF.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	1 121 655	1 869 425	1 121 655	1 869 425
Koszty sumaryczne	1 121 655	1 869 425	1 121 655	1 869 425
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	21 506 562	35 844 269	19 240 511	32 067 519
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	20 384 907	33 974 844	18 118 856	30 198 093

W wariantcie analizy bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 20,4 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 34,0 mln zł w drugim roku finansowania.

W wariantcie AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev w wariantcie prawdopodobnym, również spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio o ok. 18,1 mln zł i 30,2 mln zł.

⁵ **Komentarz analityka Agencji:** Przedstawione kwoty wynikają z zaproponowanego przez Wnioskodawcę [redacted] całkowite wydatki na nabycie leku Ofev dla przyjętej w wariantcie podstawowym liczebności populacji oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Zgodnie z zaproponowanym RSS [redacted]. Koszty ponoszone przez Wnioskodawcę wynikające [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu AWB, przy czym uwzględniają ona oprócz różnicy łącznego kosztu nabycia NTB [redacted].

We wszystkich wariantach AWB Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Ofev (~99%).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie liczebności populacji zostało przeprowadzone na podstawie danych z niemieckiego rejestru chorych na IPF. Następnie arbitralnie ją powiększono. Wnioskodawca wskazał, iż powiększenie populacji pozwala na uniknięcie niedoszacowania populacji docelowej. Powyższe postępowanie uzasadniono brakiem innych wiarygodnych danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodny z wytycznymi Agencji, lecz nie podano uzasadnienia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Wnioskodawca założył, iż w przypadku badań diagnostycznych odbywających się w tym samym tygodniu będą one rozliczane łącznie. W sytuacji, gdy w danym tygodniu odbywają się, zgodnie z harmonogramem PL, 2 badania wymienione w zarządzeniu NFZ nr 79/2014/DSOZ wśród procedur z listy W1, są one rozliczane jako „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”. Wykonanie 2 świadczeń z listy W1 nie może, zgodnie z powyższym zarządzeniem, zostać rozliczone jako świadczenie W12 lecz każde z nich powinno być rozliczone oddzielnie jako świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”. Uwaga odnosi się do przyjętej w AWB Wnioskodawcy metody rozliczania badań przeprowadzanych w trakcie monitorowania leczenia, odbywających się w 6 i 12 tyg. oraz 9 mies. terapii (badanie laboratoryjne krwi i badanie czynności wątroby). Powyższy błąd nie wpływa na wynik analizy. Szczegółowy komentarz – rozdz. 6.3.1. AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z otrzymanymi przez Agencję opiniami ekspertów klinicznych aktualnie w Polsce nie ma jednego ustalonego schematu leczenia IPF. Pacjenci są leczeni z pomocą BSC. W sc. nowym założono zaś że oprócz NTB pacjenci będą nadal przyjmować leczenie towarzyszące, w tym BSC. W związku z tym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej nie wpłynie znacząco na zmiany w rynku pozostałych leków stosowanych w leczeniu IPF.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie przekazanych przez NFZ danych nie jest możliwe jednoznaczne oszacowanie wielkości populacji pacjentów z IPF leczonych w Polsce. Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ nie są do nich bowiem sprawozdawane rozszerzenia dla powyższej kategorii, co umożliwiłoby jednoznaczne określenie wielkości populacji chorych na IPF. Sprawozdawana jest jedynie kategoria J84.1 (<i>inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem</i>), do której klasyfikowane są również inne jednostki chorobowe, tj. rozlane zwłóknienie płuc, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych (kryptogenne), czy zespół Hammana-Richa.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z informacjami przekazanymi wraz z wnioskiem refundacyjnym, wiekość dostaw preparatu Ofev w przyjętym w AWB horyzoncie czasowym wyniesie: 1 175 op. (440 op. 100mg i 735 op. 150mg) oraz 2 150 op. (950 op. 100mg i 1 200 op. 150mg) odpowiednio w latach 2016 i 2017. Zgodnie z przyjętą w AWB Wnioskodawcy wielkością populacji docelowej, zużycie preparatu Ofev w horyzoncie czasowym analizy wyniesie: 2 190 op. (438 op. 100mg i 1 752 op. 150mg) oraz 3 650 op. (730 op. 100mg i 2 920 op. 150mg) odpowiednio w latach 2016 i 2017. ⁶ Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw preparatu Ofev są niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania wynikającego z założeń AWB Wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach PL – poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy bezpłatny – zgodnie z ust. 1 przedmiotowego art.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana technologia jest jednym z dwóch leków o udowodnionej skuteczności i zarejestrowanych w leczeniu IPF. Druga wspomniana technologia (pirfenidon) nie jest obecnie refundowana w Polsce. NTB jest rekomendowany w światowych wytycznych leczenia IPF. W Polsce nie jest aktualnie realizowany żaden PL leczenia IPF, a leki refundowane m.in. w leczeniu IPF nie są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (ze względu na brak udowodnionej skuteczności). Mając na uwadze powyższe nie jest możliwe włączenie NTB do żadnej z istniejących grup limitowych.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W AWB Wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy wrażliwości, w której testowano by wpływ zmian niepewnych założeń (tj. np. odsetek chorych stosujących poszczególne dawki). Przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych, która badała wpływ wielkości populacji na uzyskiwane wyniki. Jednakże mając na uwadze zaproponowany RSS [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według Wnioskodawcy

- Niepewność dotycząca wielkości oszacowanej populacji docelowej. Wnioskodawca wskazuje, że w związku z [redacted]
- „...brak wyceny diagnostyki dla zaproponowanego programu lekowego. Obecnie koszt ten został oszacowany na podstawie cenników ambulatoryjnej opieki zdrowotnej. Całkowity koszt diagnostyki i monitorowania w programie stanowi niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego.”

⁶ **Komentarz analityka Agencji:** Oszacowania dokonano przy założeniu ciągłości terapii w ciągu roku, 100% compliance oraz rozkładu stosowania poszczególnych dawek NTB, uwzględnionych w modelu do AWB. Przyjęto również analogiczne jak w modelu wnioskodawcy założenia o liczbie dni w roku oraz w przebiegu oszacowań nie zaokrąglono liczby opakowań wnioskowanego leku koniecznych do prowadzenia ciągłej terapii jednego pacjenta przez rok do całych opakowań. Zaokrąglono dopiero ostateczny wynik.

- „...niepewność dotycząca oszacowania kosztów leczenia poza programem lekowym. Koszty te zostały oszacowane na podstawie zużycia zasobów w badaniu randomizowanym nintedanibu. Założono, że standardy leczenia w Polsce nie różnią się znacznie od występujących w ośrodkach biorących udział w badaniu INPULSIS. Z uwagi na małą populację chorych uznano, że będzie niemożliwe uzyskanie od ekspertów klinicznych wiarygodnych i tak szczegółowych danych o zużyciu zasobów jak w badaniu INPULSIS. Dodatkowo nie zidentyfikowano polskich badań kosztowych w populacji pacjentów z IPF. Wprowadzenie nintedanibu powinno zmniejszyć koszty leczenia poza programem lekowym m.in. z uwagi na polepszenie stanu zdrowia pacjenta oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia zaostrzeń.”

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

- Przy oszacowaniu aktualnych wydatków płatnika (NFZ) na leczenie pacjentów z IPF nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Powyższa kategoria kosztowa została natomiast wykorzystana w trakcie oszacowań dla istniejącego i nowego scenariusza BIA.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczby chorych na IPF w Polsce, oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych z niemieckiego rejestru chorych na IPF (INSIGHTS-IPF). Równocześnie należy mieć na uwadze, iż w przypadku [redacted] Przeważająca część wydatków związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii lekowej w scenariuszu nowym stanowią koszty pozyskania preparatu Ofev (~93%). Pozalekowe koszty realizacji PL i koszty leczenia IPF poza PL stanowią jedynie ~7% powyższych wydatków. [redacted]
- Model wnioskodawcy nie uwzględnia możliwości zakończenia udziału pacjenta w programie PL z powodu: śmierci, wystąpienia działań niepożądanych lub spełnienia innych kryteriów wyłączenia z PL. Powoduje to, iż populacja przyjęta w przedłożonej AWB może być potencjalnie zawyżona w stosunku do rzeczywistej populacji pacjentów, tak więc jest to założenie konserwatywne.
- Zgodnie z modelem wnioskodawcy oraz tabelą 28 przedłożonej AWB, badanie laboratoryjne krwi, przeprowadzane w ramach monitorowania leczenia w PL, jest wykonywane po 2, 6 i 12 tyg., a następnie co 3 mies. Tymczasem zgodnie z harmonogramem badań znajdującym się w załączonym do wniosku refundacyjnego projekcie PL, badania krwi nie wykonuje się po 2 tyg. leczenia. Powyższy błąd nie wpływa jednak na wyniki AWB.
- Przy obliczaniu kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia przyjęto, iż badania medyczne przeprowadzane w tym samym tygodniu będą rozliczane łącznie. Zgodnie z tymże założeniem, gdy w danym tygodniu realizowane są 2 badania wymienione w zarządzeniu NFZ nr 79/2014/DSOZ wśród procedur z listy W1, są one rozliczane jako procedura „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”. Niemniej jednak zgodnie z powyższym zarządzeniem NFZ, wykonanie dwóch procedur z listy W1 nie może być zakwalifikowane jako procedura W12, lecz powinny zostać rozliczone oddzielnie jako 2 świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”. Jednakże w związku z faktem, iż 2 świadczenia W11 (2 x 3,5 pkt.) mają taką samą wartość punktową jak 1 świadczenie W12 (7 pkt.) powyższy błąd nie wpływa na wyniki AWB.
- Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw preparatu Ofev są niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania wynikającego z założeń AWB Wnioskodawcy (szczegóły w Tabeli 34). Oznacza to jednak, iż wyniki przedstawione w AWB są konserwatywne względem tych, które otrzymano by oszacowując populację docelową na podstawie określonej we wniosku rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją.
- W AWB Wnioskodawcy niżej wymienione założenia, ze względu na brak wiarygodnych danych literaturowych, zostały przyjęte arbitralnie:
 - założenie, iż 20% pacjentów będzie stosować Ofev (nintedanib) w dawce 100 mg (należy tu zauważyć, iż odsetek ten różni się od przyjętego w ramach AE);
 - założenie, iż 50% pacjentów będzie wymagało wykonania TKWR podczas kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (nie sprawdzano wpływu powyższego założenia na wyniki AWB);
 - liczebność grupy pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej została zwiększona w stosunku do tej uzyskanej bezpośrednio z niemieckiego rejestru pacjentów;

W związku ze strukturą wydatków inkrementalnych (refundacja Ofev stanowi ok. 99% kosztów inkrementalnych, pozalekowe koszty realizacji PL i koszty leczenia IPF poza PL to ok. 1% kosztów), zmiany wartości parametrów dotyczących kosztów diagnostyki i monitorowania (odsetek pacjentów wykonywujących TKWR w ramach diagnostyki w PL), mają niewielki wpływ na wyniki AWB. Należy jednak zauważyć, iż ich niedoszacowanie będzie skutkowało zwiększeniem wydatków po stronie NFZ. Natomiast zmiany wartości parametrów opisujących odsetek chorych stosujących daną dawkę wnioskowanego leku (odsetki pacjentów leczonych dawką 100 mg i 150 mg), spowodują wzrost lub spadek wydatków NFZ w ramach określonej liczebności chorych. W przypadku przyjęcia większego odsetka pacjentów leczonych dawką 150 mg, wydatki płatnika wzrosną, zaś zmniejszenie tego odsetka pacjentów, spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika. Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż ze względu na strukturę zaproponowanego RSS, [REDAKTOWANE]

Podsumowując, ograniczeniami przedłożonej analizy są arbitralne założenia jej autorów odnoszące się zarówno do wielkości populacji docelowej, jak i przyjętych danych kosztowych. W trakcie szacowania populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, wykorzystano informacje z szerokiego zakresu źródeł (dostępne publikacje naukowe, opinie ekspertów, raport AOTMiT, dane NFZ), jednak nie skorzystano z nich przy obliczaniu populacji docelowej, której liczebność określono na podstawie niemieckiego rejestru pacjentów z IPF. Warto podkreślić duże różnice pomiędzy wielkością populacji docelowej przyjętej w wariantie podstawowym scenariusza nowego (180 i 300 osób odpowiednio w I i II roku refundacji), a oszacowaniem populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana (chorobowość 1 690 – 5 600 osób, zapadalności 600 – 1 800 osób). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż oszacowania populacji docelowej Wnioskodawcy są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, które otrzymała Agencja. Wskazali oni, iż przy uwzględnieniu kryteriów włączenia do uzgodnionego projektu PL, do terapii NTB będzie się kwalifikować ok. 200-350 osób rocznie (szczegóły stanowisk ekspertów znajdują się w rozdz. 3.3. AWA). Tak więc przyjęta w AWB liczebność populacji docelowej jest zgodna ze wskazaniami ww. ekspertów. Dodatkowo istotnym jest fakt, że [REDAKTOWANE]

Również odnalezione nieścisłości związane z szacowaniem kosztów realizacji zaproponowanego PL zawyżają (założenie wykonania badania krwi w 2 tyg. leczenia w PL), bądź nie wpływają (przyjęcie niezgodnej z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 79/2014/DSOZ, metody rozliczania świadczeń, realizowanych w trakcie monitorowania leczenia w PL) na wyniki AWB.

Wnioskodawca zaproponował finansowanie produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w ramach nowej grupy limitowej. Zdaniem analityków AOTMiT, wnioskowana technologia lekowa spełnia warunki kwalifikacji do nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji (szczegółowy komentarz znajduje się w tabeli 20).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził jedynie analizę wariantów skrajnych w odniesieniu do oszacowania liczebności populacji docelowej. Założenia wariantu minimalnego i maksymalnego zostały opisane w rozdz. 6.1.2. AWA. W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki obydwu wariantów.

Tabela 35. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Koszty sumaryczne	20 384 907	33 974 844	18 118 856	30 198 093
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	16 784 933	27 098 639	15 123 771	24 416 764
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	20 384 907	42 023 561	18 118 856	30 283 600

W wariantcie minimalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 16,8 mln zł w I roku oraz o 27,1 mln zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje spadek wydatków NFZ o 3,6 mln zł i 6,9 mln zł w odpowiednio I i II roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie minimalnym AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 15,1 mln zł w I roku oraz o 24,4 mln zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB następuje spadek wydatków NFZ o 3,0 mln zł i 5,8 mln zł w odpowiednio I i II roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie maksymalnym AWB bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 20,4 mln zł w I roku oraz o 42 mln zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB, w I roku przyjętego horyzontu czasowego, w związku z przyjęciem takiej samej wielkości populacji jak w wariantcie podstawowym AWB, koszty po stronie NFZ się nie zmieniają, natomiast w II roku wzrastają o 8,0 mln zł.

W wariantcie maksymalnym AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 18,1 mln zł w I roku oraz o ok. 30,3 mln zł w II roku finansowania. W porównaniu ze scenariuszem podstawowym AWB, w I roku przyjętego horyzontu czasowego, w związku z przyjęciem takiej samej wielkości populacji jak w wariantcie podstawowym AWB, koszty po stronie NFZ się nie zmieniają, natomiast w II roku wzrastają o 85,5 tys. zł. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przetestowano w ramach analizy wrażliwości wpływ przyjęcia innych wartości dla dwóch parametrów uwzględnionych w BIA Wnioskodawcy:

- % pacjentów, u których jest konieczne wykonanie TKWR w momencie kwalifikacji do PL.
- % pacjentów przyjmujących Ofev w dawce 150 mg 2x na dobę i 100 mg 2x na dobę.

W AWB przyjęto, iż badanie TKWR będzie wykonywane u 50% pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Ofev. Pozostała część chorych będzie posiadała aktualne badanie wykonane wcześniej. W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, iż TKWR będzie wykonywane u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do PL. Uwzględnienie powyższego założenia w minimalny sposób wpływa na wyniki AWB: całkowite koszty NFZ rosną o 26,4 i 44,1 tys. zł odpowiednio w 1 i 2 roku realizacji PL, co stanowi wzrost o 0,13% względem wydatków inkrementalnych wykazanych w ramach ocenianej AWB.

W AWB przyjęto, iż preparat Ofev w dawce 150 mg 2x na dobę będzie stosowany przez 80% pacjentów, natomiast w dawce 100 mg 2x na dobę przez 20% pacjentów. Powyższe wartości zostały przekazane przez zleceniodawcę Analizy. W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto następujące wartości rozkładu dawki wśród pacjentów:

- [] - 150 mg 2x na dobę i [] - 100 mg 2x na dobę (na podstawie badania INPULSIS, zgodnie z założeniem z AE);

- 100% - 150 mg 2x na dobę (założenie własne);

W przypadku uwzględnienia, zgodnego z danymi z badania INPUSIS, udziału poszczególnych dawek leku Ofev w rynku, całkowite koszty NFZ rosą o odpowiednio 483 i 765 tys. zł w 1 i 2 roku realizacji PL (co stanowi 2% wzrost wydatków względem wyników AWB Wnioskodawcy). Natomiast testowanie maksymalnego założenia, iż 100% pacjentów jest leczonych wyższą dawką NTB, powoduje wzrost całkowitych kosztów NFZ o odpowiednio 1,4 i 2,4 mln zł w 1 i 2 roku realizacji PL (co odpowiada 7% wzrostowi całkowitych wydatków płatnika publicznego).

Wszystkie powyższe oszacowania zostały przeprowadzone dla najbardziej prawdopodobnej liczebności populacji przyjętej w AWB oraz bez uwzględnienia instrumentu RSS. Ponadto uwzględniono w nich nowy, oszacowany w ramach obliczeń własnych Agencji w do AE (szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdz. 5.3.4.), średni roczny koszt działań niepożądanych dla NTB równy 590,45 zł.

6.4. Komentarz Agencji

Ograniczeniami przedłożonej analizy są arbitralne założenia jej autorów odnoszące się zarówno do wielkości populacji docelowej, jak i przyjętych danych kosztowych. Odnalezione nieścisłości związane z szacowaniem kosztów realizacji zaproponowanego PL zawyżają (założenie wykonania badania krwi w 2 tyg. leczenia w PL), bądź nie wpływają (przyjęcie niezgodnej z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 79/2014/DSOZ, metody rozliczania świadczeń, realizowanych w trakcie monitorowania leczenia w PL) na wyniki AWB.

Ponadto należy zauważyć, iż w trakcie szacowania populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, wykorzystano informacje z szerokiego zakresu źródeł (dostępne publikacje naukowe, opinie ekspertów, raport AOTM, dane NFZ), jednak nie skorzystano z nich przy obliczaniu populacji docelowej, której liczebność określono na podstawie niemieckiego rejestru pacjentów z IPF. W tym miejscu warto podkreślić duże różnice pomiędzy wielkością populacji docelowej, przyjętej w wariancie podstawowym scenariusza nowego (180 i 300 osób odpowiednio w I i II roku refundacji), a oszacowaniem populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana (chorobowość 1 690 – 5 600 osób, zapadalności 600 – 1 800 osób). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż oszacowania populacji docelowej Wnioskodawcy są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, które otrzymała Agencja. Wskazali oni, iż przy uwzględnieniu kryteriów włączenia do uzgodnionego projektu PL, do terapii NTB będzie się kwalifikować ok. 200-350 osób rocznie (szczegóły stanowisk ekspertów znajdują się w rozdz. 3.3. AWA). Tak więc przyjęta w AWB liczebność populacji docelowej jest zgodna ze wskazaniami ww. ekspertów. Dodatkowo istotnym jest fakt, że

Ponadto pomimo faktu, iż przedmiotowy RSS dotyczy jedynie refundacji Ofev, oraz ze względu na niewielki udział kosztów realizacji PL i kosztów leczenia IPF poza PL w kosztach całkowitych, ponoszonych przez NFZ (ok. 7% wydatków w scenariuszu nowym), ewentualne niedoszacowanie populacji docelowej będzie miało niewielki wpływ na łączne wydatki wykazane w AWB Wnioskodawcy.

Ponadto wykonane obliczenia własne Agencji wskazują, iż przyjęcie arbitralnych założeń, wynikających z braku innych danych, miało stosunkowo niewielki wpływ na wysokość wykazanych dla płatnika publicznego kosztów inkrementalnych (wzrost wydatków wahał się od 0,13 do 7%).

Dodatkowo należy zauważyć, iż przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenie IPF był wcześniej lek Esbriet (pirfenidon). Poniżej porównano najważniejsze założenia przyjęte w ramach AWB dla produktów leczniczych Ofev oraz Esbriet.

Tabela 36. Porównanie najważniejszych założeń i wyników analiz BIA Esbriet i Ofev

Parametr	Esbriet (pirfenidon)	Ofev (nintedanib)
----------	----------------------	-------------------

Parametr	Esbriet (pirfenidon)	Ofev (nintedanib)
Populacja	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wielkość populacji: prawdopodobna (min; maks.): <ul style="list-style-type: none"> 2013 – 343 (268; 423) 2014 – 512 (401; 631) 2015 – 663 (519; 817) 	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych z niemieckiego rejestru chorych z IPF (INSIGHTS-IPF). Wielkość populacji: prawdopodobna (min; maks.): <ul style="list-style-type: none"> 2016 – 180 (148; 180) 2017 – 300 (239; 371)
Horyzont czasowy	3 letni (2013-2015)	2 letni (2016-2017)
Scenariusz istniejący	Wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, płatnik ponosi wydatki związane z hospitalizacjami, monitorowaniem i diagnostyką oraz BSC (do tej kategorii zakwalifikowano: zmianę trybu życia, rehabilitację oddechową, tlenoterapię, leczenie refluksu żołądkowo-przelykowego) lub pacjenci nie są leczeni.	Wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, płatnik ponosi wydatki związane z leczeniem IPF poza PL (do tej kategorii zakwalifikowano: monitorowanie stanu zdrowia chorych i tlenoterapię (która razem z kosztami niektórych innych leków stanowi BSC), leczenie zaostreżeń, opiekę paliatywną, inne leki stosowane w tej grupie chorych [w tym leki stosowane w refluksie żołądkowo-przelykowym] oraz leczenie działań niepożądanych).
Scenariusz nowy	Refundacja wnioskowanej technologii lekowej w ramach zaproponowanego PL. Płatnik dodatkowo ponosi wydatki związane z finansowaniem: hospitalizacji (w tym leczenia działań niepożądanych) oraz monitorowania i diagnostyki. Pacjenci leczeni preparatem Esbriet nie korzystają z BSC.	Refundacja wnioskowanej technologii lekowej w ramach zaproponowanego PL. Równocześnie płatnik ponosi wydatki związane z realizacją PL, w tym monitorowania i diagnostyki, oraz podobnie jak w scenariuszu istniejącym, koszty leczenia IPF poza PL, w tym BSC.
Koszty	Terapie uwzględnione w analizie: Esbriet (pirfenidon) i BSC (leczenie refluksu żołądkowo-przelykowego, tlenoterapia, rehabilitacja). Diagnostyka i monitorowanie - składają się na nie świadczenia o rodzaju i częstotliwości zgodnej z zapisami proponowanego PL Hospitalizacje związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych i chorób współistniejących.	Wnioskowana technologia lekowa Ofev (nintedanibu) Pozostałe wydatki związane z realizacją PL (koszty porad ambulatoryjnych, diagnostyki i monitorowania); Leczenie IPF poza PL (określane w AWB jako: koszt monitorowania stanu zdrowia). Do tej kategorii zakwalifikowano: hospitalizacje, przyjęcia w izbie przyjęć, porady, badania i inne procedury, inne leki stosowane w tej grupie chorych.
Wyniki (koszty inkrementalne)*	<ul style="list-style-type: none"> 1 rok – 44,5 mln zł 2 rok – 65,8 mln zł 3 rok – 85,3 mln zł 	<ul style="list-style-type: none"> 1 rok – 20,4 mln zł 2 rok – 34,0 mln zł
Najważniejsze uwagi Agencji	Autorzy analizy oparli większość kluczowych informacji potrzebnych do przeprowadzenia AWB na opiniach (w postaci ankiet) czterech ekspertów klinicznych, zajmujących się leczeniem IPF, w tym liczebność populacji docelowej. Nie przedstawiono metodyki analizy danych uzyskanych w ankietach. Nie przedstawiono wyjaśnień odnośnie: uzasadnienia sposobu uśredniania wartości, postępowania w wypadku braku danych, postępowania z danymi skrajnymi, postępowania z danymi niespójnymi, pomijania części informacji.	Szczegółowo przedstawione w rozdz. 6.3.1. i 6.4. niniejszej AWA. Oszacowanie populacji docelowej oparte na opublikowanych danych z niemieckiego rejestru pacjentów (INSIGHTS-IPF). Wskazane w Piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań, braki uzasadnienia założeń zostały uzupełnione w nadesłanej odpowiedzi (Załącznik 6 do AWA: <i>Uzupełnienie do raportu HTA dla Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.840(3).2015.MR</i>)

*Przedstawione wartości dotyczą wariantu podstawowego, bez uwzględnienia zaproponowanych RSS

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu: *redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego)* wynikającej z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej. Założono bowiem, iż w wyniku wprowadzenia odpowiedników (leków biopodobnych) dla trastuzumabu⁷ w świetle zapisów powyższego artykułu dojdzie do obniżenia ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej (1082.0, *Trastuzumabum*) do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika. Oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z 2-letnim horyzontem czasowym, przyjętym w przedłożonej AWB. Wykonano je w dwóch wariantach minimalnym i maksymalnym, uwzględniających odpowiednie skrajne roczne koszty refundacji leku Herceptin z okresu 2012-2014 r., przy uwzględnieniu *korekty wynikającej z obniżki o 0,8% ceny zbytu netto preparatu Herceptin w obwieszczeniu obowiązującym od lipca 2014*. Wykazały one, iż łączna suma oszacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanego rozwiązania, jest wyższa od oszacowanego wzrostu kosztów refundacji z perspektywy płatnika publicznego, określonego w scenariuszu maksymalnym AWB bez uwzględnienia proponowanego RSS o 14,5 oraz 22,1 mln zł odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym AR.

W celu ułatwienia interpretacji wyników w poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR w mln zł, względem wyników maksymalnych kosztów inkrementalnych oszacowanych w AWB (uzyskanych w wariantach bez uwzględnienia RSS w scenariuszu maksymalnym). Pozostałe wyniki dostępne są w AR wnioskodawcy w rozdz. 4.

Tabela 37 Wyniki AR wnioskodawcy względem maksymalnego wariantu AWB

Wariant AR	Wyniki AR	Scenariusz maksymalny AWB			
		1 rok	Różnica	2 rok	Różnica
Minimalny	56,6	20,4	36,2	42,0	14,5
Maksymalny	64,2		43,8		22,1

⁷ Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę źródłami ochrona patentowa dla oryginalnego produktu leczniczego, zawierającego trastuzumab (Herceptin) wygasa w UE 28 sierpnia 2015 r.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 38. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i dostępnymi dowodami

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: „1) wiek \geq 18 lat”	Zgodnie ze <u>wskazaniem do stosowania</u> : <i>Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.</i> Ponadto wskazano, iż u pacjentów w podeszłym wieku (\geq 65 lat) <i>nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku \geq 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych.</i>	Do badań włączonych do AKL Wnioskodawcy kwalifikowano chorych od 40 r.ż. Brak jest dowodów klinicznych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanego produktu leczniczego u młodszych pacjentów. Analogiczną uwagę o szerszej niż włączona do badań INPULSIS populacji docelowej wskazał przedstawiciel NFZ w czasie konsultacji projektu wnioskowanego programu lekowego. Należy tu jednakże zauważyć, iż zgodnie z <i>Interną Szczeklika</i> z 2014 r. zapadalność na IPF rośnie wraz z wiekiem, a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi 66 lat. Powyższe świadczy, iż mało prawdopodobnym jest rozpoznanie IPF u chorych poniżej 40 r.ż.
Określenie czasu leczenia w programie: „Leczenie należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z zastosowanego leczenia i nie wystąpią kryteria wyłączenia”	W ChPL nie określono czasu trwania terapii, podano jedynie, iż w przypadku wystąpienia działań niepożądanych leku Ofev, które nie poddają się leczeniu objawowemu, a redukcja dawki nie wpływa na ich nasilenie, należy okresowo przerwać podawanie leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego. Możliwe jest ponowne podjęcie terapii wnioskowanym lekiem, początkowo w dawce 100 mg jednakże jeżeli nie jest ona tolerowana konieczne jest całkowite zaprzestanie terapii.	Zgodnie z treścią aktualizacji wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2015 r. w przyszłości konieczne jest przeprowadzenie badań, które umożliwią na określenie właściwego czasu trwania terapii lekiem Ofev. W związku z przytoczonymi informacjami uwarunkowanie czasu trwania terapii od obserwowanych efektów jest zasadne.

Poza kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego PL opisanymi w powyższej tabeli, pozostałe kryteria stanowią odzwierciedlenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do włączonych do AKL badań klinicznych.

Ponadto w toku prac nad AWA otrzymano dwie opinie ekspertów praktyki klinicznej. Jeden z nich wskazał, iż jego zdaniem wystarczającym kryterium wyłączenia z udziału w programie lekowym, byłoby stwierdzenie obniżenia się FVC o 10%, zamiast stwierdzania progresji choroby na podstawie FVC i DLco. Należy tu jednak zauważyć, iż w kryteriach wyłączenia określono definicję progresji choroby w trakcie leczenia jako co najmniej 10% spadek FVC należnego lub 15% DL_{CO} należnego w czasie 6 mies. terapii nintedanibem. W opinii analityków użycia spójnika *lub* umożliwia stwierdzenie progresji choroby w przypadku spadku FVC o 10% wartości należnej, redukcji o 15% DL_{CO} należnego bądź też obu łącznie. Nie jest zaś konieczne stwierdzenie obu warunków jednocześnie. Drugi z ekspertów nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Ofev (nintedanib) we wskazaniu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych pacjentów dnia 04.11.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słowa kluczowego „Ofev” lub „nintedanib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjne, spośród których 4 były pozytywne (*HAS 2015*, *CADTH 2015*, *SMC 2015*, *NCPE 2015*). Pozytywne decyzje obejmowały kryteria zawężające populację docelową, które głównie odnosiły się do wartości parametru FVC lub DL_{CO}. W uzasadnieniach zwracano również uwagę na fakt, że leczenie powinno odbywać się pod opieką doświadczonego lekarza, a cena nie powinna być wyższa od ceny pirfenidonu lub ceny wynikającej z zaproponowanego RSS. Ponadto NCPE podjęło decyzję o refundacji leku Ofev bez konieczności wykonywania pełnej analizy. Odnaleziono również rekomendację negatywną (*PBAC 2015*), w której szczególnie podkreślano dużą niepewność związaną z oszacowaniami efektu zdrowotnego oraz efektywności kosztowej dla nintedanibu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Ofev (nintedanib) w IPF

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2015	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna. Jednocześnie wskazano, iż pełna ocena zastosowania Ofev nie jest wymagana.
HAS 2015	Idiopatyczne włókniem płuc u dorosłych pacjentów.	<u>Zalecenia:</u> Komisja wydała pozytywną opinię dotyczącą refundowania produktu leczniczego Ofev. Kryterium funkcji płuc to FVC ≥ 50% i DLco ≥ 30%. Proponowany poziom refundacji: 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Idiopatyczne zwłóknienie płuc jest chorobą rzadką, w której mediana przeżycia wynosi od 2 do 3 lat od diagnozy. Ze względu na niską zachorowalność, ciężar tej choroby w zakresie zdrowia publicznego jest niski. Zwrócono jednak uwagę na fakt, iż skuteczność NTB, oceniono na podstawie zastępczych punktów końcowych z umiarkowanym efektem w porównaniu z PLC, a także na ograniczenia metodologiczne przeprowadzonej wtórnej statystycznej analizy danych,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc	<p><u>Zalecenia:</u> Komitet wydał pozytywną rekomendację dot. refundacji NTB w leczeniu pacjentów z IPF, spełniających następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> - FVC \geq 50% wartości należnej, - w przypadku bezwzględnego obniżenia się FVC o \geq 10% w przeciągu 12 mies. terapii, należy przerwać leczenie NTB, • warunki: <ul style="list-style-type: none"> - leczenie musi odbywać się pod opieką specjalisty doświadczonego w leczeniu IPF, - koszty terapii NTB nie mogą przekraczać kosztów terapii pirfenidonem. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań INPULSIS pokazują, że terapia NTB 150 mg BID skutkuje istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (ocenianą poprzez parametr FVC) w porównaniu z PLC. • Proponowana cena skutkuje niższym rocznym kosztem terapii NTB niż PIR.
SMC 2015	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<p><u>Zalecenia:</u> Komisja wydała pozytywną decyzję refundacyjną dot. leku Ofev u pacjentów z FVC \leq 80% wartości należnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W porównaniu z PLC, nintedanib spowalnia pogorszenie się funkcji płuc, wyrażone przy pomocy parametru FVC.</p> <p>Powyższa rekomendacja została wydana przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS (<i>Patient Access Scheme – PAS</i>), który poprawia efektywność-kosztową NTB. W związku z powyższym utrzymanie tej decyzji w mocy jest uzależnione od zapewnienia ciągłości funkcjonowania RSS lub obniżenia wnioskowanej ceny co najmniej do poziomu zapewnianego przez PAS.</p> <p>W rekomendacji wzięto pod uwagę opinie ze spotkania PACE (<i>Patient and Clinician Engagement</i>).</p>
PBAC 2015	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Oszacowania dot. porównywalnej efektywności nintedanibu, ocenianej przy zastosowaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, obejmujących ostre zaostrzenia choroby oraz przeżywalność, są niepewne. Efektywność kosztowa nintedan bu jest również bardzo niepewna i równocześnie wysoka.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak	Nie
Belgia		Brak w obrocie	
Bułgaria		Brak w obrocie	
Chorwacja		Brak w obrocie	
Cypr		Brak w obrocie	
Czechy		Brak w obrocie	
Dania	100%	Brak	Nie
Estonia		Brak w obrocie	
Finlandia		Brak w obrocie	
Francja		Brak w obrocie	
Grecja		Brak w obrocie	
Hiszpania		Brak w obrocie	
Holandia		Brak w obrocie	
Irlandia		Brak w obrocie	
Islandia		Brak w obrocie	
Liechtenstein		Brak w obrocie	
Litwa		Brak w obrocie	
Luksemburg		Brak w obrocie	
Łotwa		Brak w obrocie	
Malta		Brak w obrocie	
Niemcy	100%	Brak	Nie
Norwegia	Brak refundacji	n.d.	n.d.
Portugalia		Brak w obrocie	
Rumunia		Brak w obrocie	
Słowacja		Brak w obrocie	
Słowenia	Brak refundacji	n.d.	n.d.
Szwajcaria		Brak w obrocie	
Szwecja		Brak w obrocie	
Węgry		Brak w obrocie	
Wielka Brytania		Brak w obrocie	
Włochy		Brak w obrocie	



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ofev finansowany jest w 3 krajach UE i EFTA (Austria, Dania, Niemcy). We wszystkich ww. krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% przy braku ograniczeń refundacyjnych. Nie występują również instrumenty podziału ryzyka. W przypadku Norwegii i Słowenii lek jest w obrocie, jednakże nie jest współfinansowany ze środków publicznych. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad AWA otrzymano dwie opinie eksperckie dot. produktu leczniczego Ofev. Ich autorzy podkreślają, że substancje aktualnie refundowane w idiopatycznym włóknieniu płuc (azatiopryna, metyloprednizon i cyklofosfamid) są substancjami, które przynoszą więcej szkód niż korzyści i nie są rekomendowane w wytycznych klinicznych leczenia IPF. Ponadto eksperci kliniczni zwracają uwagę na wykazaną w badaniach skuteczność wnioskowanej technologii.

Tabela 41. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p><i>W Polsce nie ma finansowania ze środków publicznych leków zarejestrowanych w krajach Unii Europejskiej ze wskazaniem do leczenia samoistnego włóknienia płuc – IPF (idiopathic pulmonary fibrosis). Samoistne włóknienie płuc jest chorobą nieuleczalną, postępującą, ze średnim przeżyciem 2-3, do 4 lat (w tym miejscu ekspert podaje odwołania bibliograficzne). Główną przyczyną zgonu jest systematyczne zmniejszanie się pojemności życiowej płuc i związana z tym niewydolność oddychania lub wystąpienie ostrego zaostrzenia (acute exacerbation). <u>Nintedanib zwalnia tempo spadku pojemności życiowej płuc w IPF i ogranicza występowanie ostrych zaostrzeń.</u></i></p>	-	<p><i>IPF jest ciężką nieuleczalną chorobą o rokowaniu gorszym niż w szeregu nowotworów (w tym miejscu ekspert podaje odwołanie bibliograficzne). <u>Nintedanib ma udokumentowany hamujący wpływ na postęp tej choroby</u> (w tym miejscu ekspert odwołuje się do dowodów naukowych). <i>Uważam, że chorzy powinni mieć prawo do próby leczenia w przypadku stwierdzenia korzyści u danego chorego, do jego kontynuacji finansowanej ze środków publicznych.</i></i></p>
	<p><i>Samoistne włóknienie płuc jest ciężką, nieuleczalną chorobą, na którą, zgodnie z wytycznymi towarzystw lekarskich nie istniało do 2015 roku leczenie farmakologiczne. U niektórych pacjentów stosowano azatioprynę, metyloprednizon i cyklofosfamid, ale leki te przynosiły więcej szkód niż korzyści i nie były rekomendowane w wytycznych. <u>Finansowanie nintedanibu ze środków publicznych w Polsce w ramach zaproponowanego programu lekowego zdecydowanie poprawi sytuację pacjentów cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc i pozwoli na zastosowanie skutecznego leku u zakwalifikowanych pacjentów.</u></i></p> <p><i>Jak wskazują wyniki badań klinicznych, nintedanib istotnie zmniejsza roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu do placebo. Wykazano także istotnie mniejszą częstość zaostrzeń u pacjentów stosujących nintedanib w stosunku do grupy kontrolnej. Warto zwrócić uwagę na występującą tendencję dłuższego czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz mniejszego ryzyka zgonu u pacjentów stosujących nintedanib. Stosowanie tego leku może także pozytywnie wpłynąć na ograniczenie pogarszania się jakości życia pacjentów (w badaniach mierzonych wg kwestionariusza św. Jerzego).</i></p>	<p><i>Brak argumentów – lek powinien być dostępny dla pacjentów.</i></p>	<p><i>Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) prowadzi do niewydolności czynnościowej płuc. Do głównych objawów choroby, które są najbardziej dotkliwe dla pacjenta należą: przewlekła duszność wysiłkowa, płytki i przyspieszony oddech, suchy kaszel oraz ogólne zmęczenie, obniżające jakość życia. W późniejszym okresie choroby mogą wystąpić objawy serca płucnego. W przypadku części chorych występują gwałtowne zaostrzenia choroby, mogące skutkować pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta lub nawet do śmierci.</i></p> <p><i><u>Nintedanib powinien być finansowany ze środków publicznych u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Poprawi to sytuację pacjentów cierpiących na tę chorobę i pozwoli na zastosowanie skutecznego leku u większej grupy pacjentów.</u> Obecnie, u tych pacjentów możliwe jest leczenie wyłącznie lekami, które nie są rekomendowane w wytycznych klinicznych do stosowania u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.</i></p>

Komentarz analityka Agencji: podkreślenia w tabeli dodane przez analityka;

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468,
- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444.

stosowanych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) u dorosłych, został przekazany do Agencji dnia 31 czerwca 2015 r. pismem znak PLA.4600.253.2015.6.KK w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. IPF zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc, a dokładniej – do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazu w płucach. W zależności od DL_{CO} (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, badanie zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach), IPF klasyfikuje się jako ograniczone ($\geq 40\%$ war. normalnej) lub zaawansowane ($< 40\%$ war. normalnej). Choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana. Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością.

Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako główne komparatory dla nintedanibu przyjęto pirfenidon oraz BSC. Założono, iż w badaniach dla nintedanibu, ramię w którym pacjentom podawano PLC traktuje się jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC). Ponadto jako dodatkowe komparatory wnioskodawca przyjął substancje aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu: azatioprynę oraz cyklofosamid, a także metyloprednizolon, dla którego nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z technologią wnioskowaną, w związku z czym substancja ta została wykluczona z zakresu komparatorów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

NTB 150 mg BID vs BSC

- *Kliniczne punkty końcowe*

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami dla oceny jakości życia wg kwestionariusza SGRQ uzyskano jedynie w metaanalizie dla domeny: aktywność [MD=-3,22 (95% CI: -5,96; -0,47) $p=0,02$], jednakże w badaniu INPULSIS-2 oraz TOMORROW stwierdzono istotnie mniejszy wzrost całkowitego wyniku w tej skali [odpowiednio: MD=-2,68 (95% CI: -4,95; -0,41) $p<0,05$; MD=-6,12 (-10,89; -1,35), $p<0,05$]. Nie osiągnięto jednak istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami dla oceny jakości życia w kwestionariuszu SGRQ.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez autorów badań INPULSIS czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby w przypadku analizowania wyników obu badań wykazał tendencję uzyskania przez pacjentów w grupie NTB vs PLC dłuższego czasu do pierwszego zaostrzenia, jednakże różnica ta nie była znamienna statystycznie [HR=0,64 (95% CI: 0,39; 1,05), $p=0,08$]. Istotny statystycznie wynik wskazujący na wydłużenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia w grupie NTB vs PLC wykazano jedynie w badaniu INPULSIS-2 [HR=0,38 (95% CI: 0,19; 0,77), $p=0,005$]. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wskazującą na wyższą skuteczność technologii wnioskowanej względem PLC, odnotowano również dla czasu do pierwszego potwierdzonego lub podejrzenia zaostrzenia choroby dla badań INPULSIS łącznie [HR=0,32 (95% CI: 0,16; 0,65), $p=0,001$]. Również częstość występowania ostrych zaostrzeń/ 100 pacjentolat była istotnie niższa

w grupie NTB vs PLC w badaniach INPULSIS-2 oraz TOMORROW [odpowiednio: RR=0,38 (95% CI: 0,19; 0,77); RR=0,16 (95% CI: 0,03; 0,70)]. Analiza danych dla podejrzenia oraz potwierzonego lub podejrzenia zaostrzenia choroby wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych punktów końcowych w grupie nintedanibu względem częstości ich występowania w grupie komparatora [odpowiednio: RR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,60); RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,66)].

Częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych lub ocenianych w czasie leczenia była niższa w grupach stosujących NTB, jednakże nie były to wyniki istotne statystycznie. Ostatecznie brak jest danych jednoznacznie wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przedłużania życia.

- *Pozostałe punkty końcowe*

Wyniki metaanalizy wykonanej przez wnioskodawcę pokazały, że roczny spadek FVC oceniany we wszystkich badaniach był istotnie niższy w grupie NTB 150 mg BID, niż w grupie PLC [MD=111,64 (95% CI: 79,08; 144,21) p<0,001]. Analogiczne wyniki uzyskano dla metaanalizy bezwzględnej zmiany FVC prezentowanej w jednostkach objętości lub jako zmianę procentową wartości przewidywanej [odpowiednio: MD=113,26 (95% CI: 86,69; 139,82) p<0,001; MD=3,30 (95% CI: 2,52; 4,07) p<0,001]. Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako spadek FVC o ≤ 10 % obserwowano istotnie częściej w grupie technologii wnioskowanej [metaanaliza: RR=1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), p=0,002].

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z *ChPL Ofev* do najczęściej występujących działań niepożądanych terapii Ofev należą: biegunka, wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Należy zwrócić uwagę, iż w rozdziale *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL Ofev* podkreśla się również wysokie ryzyko działań niepożądanych (m. in. biegunki, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych), a także wskazuje się na potencjalną możliwość wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych takich jak perforacja przewodu pokarmowego czy zwiększone ryzyko krwawień, wynikające z mechanizmu działania leku. Podano również informację o konieczności zachowania ostrożności przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w tym z rozpoznąną chorobą wieńcową.

Podsumowując wyniki badań klinicznych, istotne statystycznie różnice (p<0,05) pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść nintedanibu w porównaniu z PLC uzyskano w metaanalizach dla następujących punktów końcowych:

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane [RR=1,06 (95% CI: 1,03; 1,10)],
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane oprócz progresji IPF [RR=1,07 (95% CI: 1,03; 1,11)],
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
 - ogólnie [RR=1,41 (95% CI: 1,09; 1,81)],
 - zaburzenia układu pokarmowego [RR=6,42 (95% CI: 2,96; 13,92)],
 - wyniki badań [RR=5,96 (95% CI: 1,39; 25,58)],
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - biegunka [RR=3,41 (95% CI: 2,81; 4,14)],
 - nudności [RR=3,47 (95% CI: 2,46; 4,88)],
 - wymioty [RR=4,06 (95% CI: 2,36; 6,99)],
- podwyższony poziom enzymów wątrobowych:
 - poziom ALT i/lub AST $\geq 3x$ GGN [RR=8,04 (95% CI: 2,73; 23,66)],
 - poziom ALT i/lub AST $\geq 5x$ GGN [RR=6,42 (95% CI: 1,20; 34,32)].

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami (p<0,05) na korzyść wnioskowanej technologii vs PLC uzyskano w metaanalizach dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
 - zaburzenia układu oddechowego lub związane z klatką piersiową i śródpiersiem [RR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,75)],
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - duszność [RR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,93)].

Wyniki wskazujące na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) gorszy profil bezpieczeństwa NTB niż PLC uzyskano dla następujących punktów końcowych i badań:

- **poważne zdarzenia niepożądane** (INPULSIS-1) [RR=1,45 (95% CI: 1,02; 2,04)],
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - zaburzenia układu pokarmowego [RR=2,39 (95% CI: 1,70; 3,35)],
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TOMORROW) [RR=2,20 (95% CI: 1,53; 3,17)].

Istotnie statystycznie różnice ($p < 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść nintedanibu vs PLC uzyskano dla następujących punktów końcowych i badań:

- **zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci** (TOMORROW) [RR=0,08 (95% CI: 0,01; 0,63)],
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:
 - progresja IPF (INPULSIS-2) [RR=0,55 (95% CI: 0,36; 0,84)].

Najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej

- w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW analizowane populacje obejmowały pacjentów >40 r. ż. W związku z powyższym brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w grupie chorych < 40 r. ż., a zauważyć należy, że populacja wnioskowana, definiowana kryteriami włączenia do przedmiotowego PL, obejmuje tych pacjentów;
- nie odnaleziono badań, które analizowałyby bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w dłuższym niż roczny horyzoncie czasowym, co powoduje, iż skutki uboczne długotrwałej terapii NTB są nieznane. Należy jednak wziąć pod uwagę specyfikę choroby i stosunkowo krótki czas przeżycia chorych na IPF (średnio 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania);
- pomimo, iż uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie jakości życia (wg kwestionariusza SGRQ) w poszczególnych badaniach oraz w metaanalizie dla domeny *aktywność*, nie osiągnięto istotnej klinicznie różnicy pomiędzy badanymi grupami. Należy mieć jednak na uwadze, iż istotna klinicznie różnica w wyniku SGRQ, wynosząca 4 pkt została zwalidowana dla pacjentów z POChP. Brak jest danych dot. MID w analizowanej grupie pacjentów, jednak istnieją dane wskazujące na wartości 5-8 pkt. W związku z faktem, iż różnice w całkowitym wyniku SGRQ uzyskane w badaniach były wyższe niż 4 pkt jedynie w przypadku badania TOMORROW (-6,12), a wynik metaanalizy dla tego punktu końcowego również nie osiągnął 4 pkt, należy założyć, iż ocena jakości życia nie osiągnęła istotności klinicznej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia NTB + BSC jest droższa i skuteczniejsza w stosunku do terapii BSC. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR wyniosła [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 887 949,83 zł/QALYG w wariancie bez RSS. Obie wartości znacznie przekroczyły próg opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

W związku z wykonaniem w AE porównania NTB+BSC vs PLC+BSC na podstawie randomizowanego badania INPULSIS, którego to wyniki, przedstawione w AKL, wykazały wyższość terapii NTB nad terapią BSC, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także porównanie NTB vs. PIR, jednak ze względu na fakt iż PIR nie jest obecnie refundowany w Polsce (dane dot. kosztu leku zaczerpnięto z Francji), wyniki tego porównania przedstawiono jedynie jako wariant analizy dodatkowej.

Wątpliwości wzbudził fakt oparcia analizy na zastępczym punkcie końcowym jakim jest FVC%. Twórcy analiz wytłumaczyli wybrany sposób postępowania w analizie powołując się na badania II i III fazy oraz powszechnie akceptowaną praktykę. Jednakże należy zauważyć, iż do każdego ze stanów modelu zaimplementowano dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu oraz czasu do pierwszego zaostrzenia, określone na podstawie badań włączonych do AKL. Mając powyższe na uwadze oraz dostępne dane budowę modelu uznano za zasadną.

W ramach weryfikacji przedłożonego modelu zidentyfikowano błąd w implementacji jednego z zapisów uzgodnionego projektu PL dotyczącego kryterium wyjścia z PL. Kryterium wyłączenia z PL dot. spadku FVC lub DL_{CO} należnego o odpowiednio 10 i 15% po 6 mies. terapii. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że co prawda koszt naliczany jest dla w odpowiedniej wysokości dla badań wykonywanych co 6 mies., ale same

wykluczenia następują w każdym cyklu. W związku z powyższym w ramach AWA wykonano obliczenia własne polegające na uwzględnieniu pełnego kryterium wyjść z PL.

W analizę wnioskodawcy dokonano założenia o 50% kosztochłonności TKWR. W związku z brakiem danych powyższe założenie było zał. obligatoryjnym. W ramach analizy wrażliwości w obliczeniach własnych przetestowano wpływ powyższego zał. przyjmując 100% kosztochłonności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku, w ramach zaproponowanego programu lekowego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2017.

W AWA rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejącym, w którym Ofev nie jest refundowany ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)*”.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Scenariusze różniły się między sobą liczebnością populacji docelowej.

W wariantcie analizy bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 20,4 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 34,0 mln zł w drugim roku finansowania.

W wariantcie AWA przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev w wariantcie prawdopodobnym, również spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio o ok. 18,1 mln zł i 30,2 mln zł.

Oszacowany w wariantcie minimalnym AWA wzrost wydatków NFZ bez uwzględnienia RSS jest niższy od oszacowanego w wariantcie podstawowym o 3,6 i 6,9 mln zł w odpowiednio I i II roku horyzontu analizy. Przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS różnica ta wyniesie: 3,0 i 5,8 mln zł w odpowiednio I i II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Natomiast koszty inkrementalne oszacowane w wariantcie maksymalnym AWA bez uwzględnienia RSS nie różnią się od wariantcie podstawowego dla I roku horyzontu, natomiast w II roku są wyższe o 8,0 mln zł. Przy uwzględnieniu RSS w I roku wydatki również nie różnią się pomiędzy wariantami, zaś w II roku horyzontu są wyższe o 85,5 tys. zł.

We wszystkich wariantach AWA Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Ofev (~99%).

W ramach obliczeń własnych Agencji przetestowano wpływ przyjęcia innych wartości dla dwóch parametrów uwzględnionych w AWA Wnioskodawcy: % pacjentów, u których jest konieczne wykonanie TKWR w momencie kwalifikacji do PL oraz % pacjentów przyjmujących Ofev w dawce 150 mg 2x na dobę i 100 mg 2x na dobę. Uwzględnienie założenia dotyczącego konieczności wykonania TKWR u 100% pacjentów w minimalny sposób wpływa na wyniki AWA: inkrementalne koszty NFZ rosną o 0,13%. W przypadku uwzględnienia udziału poszczególnych dawek leku Ofev w rynku na poziomie [redacted] całkowite koszty NFZ rosną o 2%, natomiast przy założeniu że 100% pacjentów jest leczonych wyższą dawką NTB, całkowity wzrost wydatków NFZ wynosi 7%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Niemal wszystkie kryteria kwalifikacji do uzgodnionego projektu PL zostały opracowane na podstawie kryteriów kwalifikacji pacjentów do włączonych do AKL badań klinicznych. Jedynie kryterium dot. wieku zostało określone na podstawie *ChPL Ofev*, a jego wprowadzenie wiąże się z pojawieniem się problemu braku dowodów klinicznych na skuteczność NTB w grupie dorosłych chorych poniżej 40 r.ż., co stanowi ograniczenie przedłożonych analiz.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, spośród których 4 były pozytywne (*HAS 2015, CADTH 2015, SMC 2015, NCPe 2015*). Pozytywne decyzje obejmowały kryteria zawężające populację docelową, które głównie odnosiły się do wartości parametru FVC lub DL_{CO}. W uzasadnieniach zwracano również uwagę na fakt,

że leczenie powinno odbywać się pod opieką doświadczonego lekarza, a cena nie powinna być wyższa od ceny pirfenidonu lub ceny wynikającej z zaproponowanego RSS. Ponadto NCPE podjęło decyzję o refundacji leku Ofev bez konieczności wykonywania pełnej analizy. Odnaleziono również rekomendację negatywną (*PBAC 2015*), w której szczególnie podkreślano dużą niepewność związaną z oszacowaniami efektu zdrowotnego oraz efektywności kosztowej dla nintedanibu.

Uwagi dodatkowe

związane z oszacowaniem populacji docelowej nie mają wpływu na wyniki AWB.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ASCEND	King J, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;370:2083-2092.
Behr 2015	Behr J., et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. <i>Eur Respir J</i> 2015.
CAPACITY 004 CAPACITY 006	Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. <i>Lancet</i> 2011;377:1760-1769. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 2014;370(22):2071-82. Richeldi L, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Med</i> 2014;108:1023-1030.
INPULSIS-1, INPULSIS-2	Załącznik do badań INPULSIS: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_appendix.pdf [18.09.2015 r.]. Protokół badań INPULSIS: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_protocol.pdf [18.09.2015 r.].
INSIGHTS-IPF 2015	Behr J, et al. Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis (INSIGHTS-IPF): rationale, aims and design of a nationwide prospective registry. <i>BMJ Open Res</i> 2013;1.
Johnson 1989	Johnson MA, et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. <i>Thorax</i> 1989; 44:280-288.
Keating 2015	Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Drugs</i> 2015; 75(10):1131-1140.
Loveman 2015	Loveman E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2015;19(20).
Loveman 2015a	Loveman E, et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. <i>BMC Pulm Med</i> 2015; 15(37):1-7.
Loveman 2014	Loveman E, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2014;15:63.
Ogura 2014	Ogura T, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2014.
Raghu 1991	Raghu G, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1991; 144:291-296. Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 2011;365(12):1079-87.
TOMORROW	Załącznik do badania TOMORROW: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf [18.09.2015 r.]. Protokół badania TOMORROW: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf [18.09.2015 r.].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ATS/ERS/JRS/ ALAT 2015	Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015 Jul 15;192(2):e3-19
CADTH 2015	CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION, NINTEDANIB (Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf (dostęp 04.11.2015 r.)
DGP/AWMF 2013	Behr J, Günther A, Ammenwerth W German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Pneumologie</i> . 2013 Feb;67(2):81-111.

FNRC i NCCRLD 2014	Cottin V, Crestani B, Valeyre D Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. Eur Respir Rev. 2014 Jun;23(132):193-214
HAS 2015	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 20 mai 2015 OFEV 100 mg, capsules molles Boîte de 60 (CIP : 3400930006023) OFEV 150 mg, capsules molles Boîte de 60 (CIP : 3400930006047). OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. »
NCPE 2015	http://www.ncpe.ie/drugs/nintedanib-ofev/ (dostęp 05.11.2015 r.)
NICE 2013	Idiopathic pulmonary fibrosis The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis; NICE clinical guideline 163; National Institute for Health and Care Excellence Level 1A, City Tower, Piccadilly Plaza, Manchester M1 4BT;
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting, NINTEDANIB 100 mg capsule, 60; 150 mg capsule, 60 Ofev®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/nintedanib-2-psd-march-2015.pdf (dostęp 04.11.2015 r.).
SEPAR 2013	Xaubet A, Ancochea J, Bollo E Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Arch Bronconeumol. 2013;49(8):343–353
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev®) SMC No. (1076/15), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib_ofev_FINAL_September_2015_Amendement_06.10.15_for_website.pdf (dostęp 04.11.2015 r.)

Pozostałe publikacje

ATS 2015	American Thoracic Society St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/web-education-site/questionnaires/sgrq.php [18.09.2015 r.].
ChPL Ofev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev (13.02.2015 r.)
EMA	Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 26.4.2013 w sprawie oznaczenia produktu leczniczego "Nintedanib" jako sierociego produktu leczniczego na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130426125874/dec_125874_pl.pdf [18.09.2015 r.].
EMA 2014	Summary of the risk management plan (RMP) for Vargatef (nintedanib), EMA/606748/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk_management_plan_summary/human/002569/WC500173522.pdf [18.09.2015 r.].
FDA 2014	Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 205832orig1s000 Risk Assessment And Risk Mitigation Review(S). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf [18.09.2015 r.].
FDA 2014a	Novel Drugs Approved Using Surrogate Endpoints. http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Testimony/UCM445375.pdf [18.09.2015 r.].
Karimi-Shah 2015	Banu A, et al. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. N Engl J Med 2015;372(13):1189-1191.
Kuzniar 2000	Kuźniar T. i in. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (St. George's Respiratory Questionnaire) jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. Pol Arch Med Wew 2000; 104: 401–412.
Nathan 2014	Nathan D, et al. IPF clinical trial design and endpoints. Curr Opin Pulm Med 2014; 20:463–471.
Swigris 2010	Swigris JJ, et al. The SF-36 and SGRQ: Validity and first look at minimum important differences in IPF. Resp Med 2010;104:296-304.
Szczeklik 2013	Zakrzewska-Rowińska E., Bistry I. Choroby śródmiąższowe płuc. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Kraków: Medycyna Praktyczna 2013: 696-700.
Tzanakis 2004	Tzanakis N, 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.
Ziora 2010	Ziora D. Samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc i zapalenia oskrzelików. W: Antczak A. red. Wielka interna. Pulmunologia. Część II. Wyd. 1. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010: 317 - 321.
du Bois 2012	du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. Am J Respir Crit Care Med 2012 Oct 15;186(8):712-5
dokumentu FDA 2014	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf (data dostępu: 06.11.2015 r.)

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted] Warszawa, 2015

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted] Warszawa, 2015

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted], Warszawa, 2015

Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), [redacted] Warszawa, 2015

Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.840(3).2015.MR