

Rekomendacja nr 91/2015

z dnia 17 listopada 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Ofev (nintedanib) finansowaniem ze środków publicznych.

Analiza kliniczna wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych takich jak całkowita ocena jakości życia oraz w odniesieniu do częstości zgonów między nintedanibem a placebo. Wykazano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do jakości życia w domenie aktywność (różnica ta między grupami nie osiągnęła istotności klinicznej, czyli takiej różnicy, która byłaby odczuwalna dla pacjentów) oraz w ocenie częstości i czasu do wystąpienia zaostrzeń choroby (brak różnic istotnych statystycznie w metaanalizie, wyniki istotne statystycznie w pojedynczych badaniach). Odnotowano różnice istotne statystycznie dla surogatów, jednak ich znaczenie dla oceny korzyści zdrowotnych jest mniejsze. Czas trwania terapii w przedstawionych badaniach wynosi 52 tygodnie i nie odnaleziono badań przedstawiających skutki zdrowotne w dłuższym okresie czasu.

W przedstawionej analizie ekonomicznej wymodelowano skuteczność terapii nintedanibem pomimo iż nie przedstawiono różnic w przeżyciu pacjentów w analizie klinicznej. Wobec zastrzeżeń do przyjętych założeń, które wpływają na niepewność oszacowań (oparcie modelowania na surogacie – FVC%, którego zależność względem przeżycia i jakości życia jest nadal wątpliwa, wynik modelu wskazujący na dłuższe średnie przeżycie pacjentów z IPF bez podparcia tego dowodami naukowymi) oraz do wprowadzonych danych (korzystanie z danych niepublikowanych), do wymodelowanego efektu zdrowotnego należy podchodzić z ograniczonym zaufaniem.

Niepewny wynik kliniczny w połączeniu z wysokimi kosztami leczenia skutkuje inkrementalnym wskaźnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym próg opłacalności. Jednak wątpliwości wobec modelowania mogą wskazywać, że terapia jest nieopłacalna w znacznie większym stopniu niż przedstawiono to w analizie załączonej do wniosku. Wysoki wpływ na budżet płatnika również nie przemawia za wydaniem pozytywnej rekomendacji.

Dostępne leczenie idiopatycznego włóknienia płuc finansowane ze środków publicznych obejmuje tlenoterapię oraz nieswoiste terapie farmakologiczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468, Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444; we wnioskowanym wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Ofev 150 mg – [redacted]
- Ofev 100 mg – [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) (ICD-10 J84.14) jest postacią śródmiąższowego zapalenia płuc przebiegającego z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne ograniczone są do płuc i nie mają związku z innymi chorobami. W badaniu histopatologicznym biopsji płuc uzyskuje się obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący.

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) klasyfikuje się IPF jako ograniczone ($\geq 40\%$ war. normalnej) lub zaawansowane ($< 40\%$ war. normalnej).

Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), samoistne włóknienie płuc występuje najczęściej (40 – 70%). Choroba częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków to pacjenci po 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, 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. Aktualne dane są rozbieżne. Jednak przy założeniu maksymalnych wartości współczynników, należy szacować, że dotkniętych chorobą może być nawet 10 400 osób (kobiet i mężczyzn).

Średni czas życia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn zgonów w tej populacji należy: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%).

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce w leczeniu IPF finansowane ze środków publicznych są: azathioprinum, cyclophosphamidum i methylprednisolonum, które są pacjentom wydawane za odpłatnością ryczałtową.

Dla wszystkich wymienionych substancji i ich produktów leczniczych (lek Endoxan, Imuran, Azathioprine VIS) - za wyjątkiem leku Meprodon - refundacja w leczeniu IPF jest traktowana jako leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jedynie produkt leczniczy Meprodon ma zarejestrowane i uwzględnione w ChPL, wskazanie śródmiąższowe choroby płuc (...), zwłóknienie płuc.

W opinii ekspertów w Polsce stosuje się jedynie terapie wspomagające, takie jak: leczenie za pomocą leków przeciwko refluksowi żołądkowo-przełykowemu (inhibitory pompy protonowej (zawierające m. in. omeprazol, pantoprazol, esomeprazol), inhibitory receptora H₂ (ranitydyna)), tlenoterapię domową, przeszczep płuc, obserwację, brak aktywnego leczenia. Stosuje się także terapię trójlekową (azatiopryna, metyloprednizolon i cyklofosfamid) oraz dodatkowo N-acetylocysteinę w dużych dawkach, prednizon i ich kombinacja z azatiopryną, jednakże to postępowanie jest nierekomendowane w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

W populacji osób z IPF z klinicznie istotną hipoksemią, możliwe jest stosowanie długotrwałej tlenoterapii oraz przeprowadzenie przeszczepu płuc.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nintedanib 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. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylotrifosforanów (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).

Wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Ofev jest leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie dotyczy zastosowania nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego (PL).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną stosowania nintedanibu (NTB) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc oparto na 2 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (INPULSIS-1, INPULSIS-2) oraz na 1 badaniu II fazy (badanie TOMORROW). Wszystkie badania zostały ocenione w skali Jadad i uzyskały 5 punktów co świadczy o ich wysokiej wiarygodności metodologicznej.

Badanie INPULSIS-1, INPULSIS-2 (Richeldi 2014) to badania wieloośrodkowe, w których czas terapii trwał 52 tygodnie z dodatkowym 4 tygodniowym okresem obserwacji. Porównywano nintedanib w dawce 150 mg 2 razy dziennie (BID) oraz placebo. Randomizacji poddano 1 066 pacjentów; w badaniu INPULSIS-1: 515 pacjentów (NTB 150 mg BID: 309, PLC: 204), w badaniu INPULSIS-2: 551 pacjentów (NTB 150 mg BID: 329, PLC: 219).

Badanie TOMORROW (Richeldi 2011) to badanie RCT II fazy trwające 52 tygodnie. W badaniu stosowano różne dawki nintedanibu (150 mg BID, 100 mg BID, 50 mg BID, 50 mg raz dziennie) i placebo. Liczba pacjentów w badaniu wyniosła 432, tych których włączono do populacji ITT: NTB 150 mg BID: 84 osoby, NTB 100 mg BID: 85 pacjentów i w grupie placebo było 83 chorych.

Pozostali pacjenci przyjmowali leczenie niepodlegające ocenie w ramach niniejszej AWA.

W badaniach, w ramach analizy skuteczności, jako pierwszorzędowy punkt końcowy określono wskaźnik rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, *ang. forced vital capacity*) [ml/rok]. W ramach innych punktów końcowych określono także: czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby (rozumiane jako niewyjaśnione pogorszenie i nasilenie duszności w ciągu poprzednich 30 dni, nowe rozproszone nacieki w płucach w obrazie TKWR, rozwój zaburzeń mięszowych bez odmy opłucnowej, płyn w jamie opłucnowej (nowe obszary mlecznego szkła) od poprzedniej wizyty; wykluczenie wszystkich znanych przyczyn zaostrzenia takich jak: zakażenie, niewydolność serca, zator płucny, uszkodzenie płuc), zmiana jakości życia wg. kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), liczba zgonów niezależnie od przyczyny oraz z powodów oddechowych, spadek FVC i DL_{CO} (odsetek wartości przewidywanej), zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO₂) i całkowitej pojemności płuc, przeżycie po 52 tyg., zdarzenia niepożądane.

Skuteczność kliniczna

Stosowanie nintedanibu (NTB) w dawce 150 mg BID vs PLC

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy NTB a BSC w odniesieniu do poniższych klinicznych punktów końcowych:

- ocena jakości życia wg. kwestionariusza SGRQ w domenie aktywność, przy czym różnica ta nie osiągnęła istotności klinicznej ($\Delta \geq 4$ pkt.);
- ostre zaostrzenia występowały rzadziej w ramieniu NTB niż PLC w 2 badaniach, wyjątkiem jest badanie INPULSIS-1, w którym występowały one częściej (6,6 vs 5,6) w ramieniu NTB vs BSC – nie określono przyczyn różnicy wyników względem badania INPULSIS-2;
- ryzyko wystąpienia podejrzenia RR= 0,27 (95%CI: 0,12; 0,60) oraz potwierdzonego zaostrzenia choroby RR= 0,33 (95% CI: 0,17; 0,66);
- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia w badaniu INPULSIS-2: HR= 0,38 (95%CI: 0,19; 0,77) p=0,005;
- czas do pierwszego potwierdzonego lub czas do podejrzenia zaostrzenia choroby w obu badaniach INPULSIS HR= 0,32 (95%CI: (0,16; 0,65), p=0,001.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NTB a BSC w odniesieniu do poniższych klinicznych punktów końcowych:

- zgon (niezależnie od przyczyny);
- jakość życia (całkowity wynik) określona za pomocą kwestionariusza SGRQ (metaanaliza);

- wydłużenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia w badaniu INPULSIS-1 oraz łącznie w badaniach INPULSIS.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych (surogaty) zaobserwowano na podstawie metaanalizy istotne statystycznie wyniki (mniejszy spadek w ramieniu NTB) dla punktów końcowych:

- Roczny spadek FVC [ml]: MD= 111,64 (95% CI: 79,08; 144,21), (w badaniach uznany za pierwszorzędowy punkt końcowy),
- Bezwzględna zmiana FVC [ml]: MD= 113,26 (95% CI: 86,69; 139,82),
- Bezwzględna zmiana FVC [%]: MD= 3,30 (95% CI: 2,52; 4,07),
- Spadek FVC \leq 5% wartości przewidywanej: RR= 1,37 (95% CI: 1,19; 1,57),
- Spadek FVC \leq 10% wartości przewidywanej: RR= 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27).

Stosowanie nintedanibu (NTB) w dawce 100 mg BID vs PLC

Redukcja dawki do 100 mg BID stosowana jest w przypadku braku tolerancji przez pacjenta dawki 150 mg. Agencja przeprowadziła analizę wyników dla dawki 100 mg.

Wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami i są zgodne z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę.

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: $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p = 0,04$).

Bezpieczeństwo

W metaanalizie wyników badań uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii (nintedanib 150 mg BID) w porównaniu do placebo w odniesieniu do:

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

W metaanalizie wyników badań wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii (nintedanib 150 mg BID) w porównaniu do placebo w odniesieniu do:

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane,
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane oprócz progresji IPF,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ogólnie, zaburzenia układu pokarmowego, wyniki badań (nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych, fizykalnych),
- 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 aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Ofev były: biegunka, wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla skuteczności praktycznej.

Ograniczenia

Wskazać należy, że wiarygodność i niepewność oszacowań w analizie klinicznej wnioskodawcy, istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Wszystkie odnalezione badania trwały 52 tygodnie. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo w dłuższym horyzoncie czasowym. W związku z tym nieznany jest wpływ wnioskowanej technologii na życie pacjentów stosujących dany lek w dłuższym okresie czasu.
- Jednym z analizowanych punktów końcowych była ocena jakości życia pacjentów wg. kwestionariusza SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire). Kwestionariusz ten składa się z 50 pytań, podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność, wpływ na życie. Wyniki wg SGRQ mogą zawierać się w przedziale 0 – 100 pkt, przy czym im wyższy wynik, tym niższa jakość życia. W badaniach INPULSIS oraz TOMORROW jako MID (minimalne istotne klinicznie różnice, *and. minimum important differences*) wyniku przyjęto 4 pkt, co jest ograniczeniem wnioskowania na podstawie wyników uzyskanych dla oceny jakości życia pacjentów. 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 nie osiągnął 4 pkt, można przyjąć, że ocena jakości życia nie osiągnęła istotności klinicznej.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był roczny spadek FVC - parametr ukazujący zmiany w funkcji płuc. Spadek FVC jest powszechnie uważany za odzwierciedlający postęp idiopatycznego włóknienia płuc u chorego. Należy jednak mieć na uwadze, że są wątpliwości co do uznania tego punktu końcowego jako surogatu przeżycia w IPF. Nie określono minimalnej istotnej klinicznie różnicy wartości FVC, która wskazywałaby na postęp choroby, niejasny jest sposób oceny tego parametru (czy spadek FVC powinien być analizowany w ujęciu rocznym czy może jako odsetek pacjentów, u których różnica w FVC przekroczyła ustalony próg). Ponadto parametr FVC nie został uznany przez FDA jako surogat w IPF, nintedanib został dopuszczony do obrotu w oparciu o wyniki uzyskane w tym punkcie końcowym.
- 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). Dodatkowe terapie stosowane w trakcie badania mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki.
- W ramach kryteriów kwalifikacji w zaproponowanym programie lekowym wskazuje się na wiek pacjentów od 18 roku życia. Przedstawione badania dotyczyły pacjentów z IPF objętych leczeniem powyżej ≥ 40 lat. Należy mieć jednak na uwadze, że nie odnaleziono badań klinicznych uwzględniających wiek pacjentów powyżej 18 roku życia w związku z tym nieznane są konsekwencje zdrowotne dla tej grupy chorych.
- W badaniu INPULSIS-1 odsetek pacjentów rasy azjatyckiej wynosił ok. 20%, w INPULSIS-2 – ok. 40%, a w badaniu TOMORROW – w zależności od grupy od 16 do 30%. Zgodnie z zapisami ChPL, Ofev rasa pacjentów ma wpływ na farmakokinetykę wnioskowanej technologii, więc może też mieć znaczenie dla wielkości uzyskanego efektu zdrowotnego.

- 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). W obu badaniach INPULSIS osiągnięto istotność statystyczną w pierwszorzędowym punkcie końcowym, co pozwoliło na testowanie dalszych warunków. W badaniu INPULSIS-2, różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla dwóch kolejnych kroków testowania hipotezy były istotne statystycznie, ale już w badaniu INPULSIS-1 istotności nie osiągnięto. Jedynie w badaniu INPULSIS-2 wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad PLC. Autorzy badania nie podali przyczyn tych różnic.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii nintedanibem przeprowadzono wykorzystując technikę analityczną kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Porównywano stosowanie nintedanibu (lek Ofev) vs. BSC (leczenie objawowe). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego (30 lat). W analizie uwzględniono koszty NTB, koszty programu lekowego: diagnostyka i monitorowanie, porady lekarskie (ambulatoryjne) związane z realizacją PL, koszty leczenia IPF poza PL (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 – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, RTG klatki piersiowej, oceny wskazań do tlenoterapii, płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, angiografii płucnej, cewnikowania prawego serca)), koszt zaostření, koszt tlenoterapii, koszt opieki paliatywnej, koszt leczenia działań niepożądanych. Nie uwzględniono kosztów innych leków w grupie BSC (takich jak: inhibitory glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitory pompy protonowej i inhibitory receptora H2, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela czy leki przeciwkaszlowe) ze względu na niski koszt na cykl modelu (8 zł) związanym z refundacją tychże leków. Dlatego też 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 zaostření czy opieki paliatywnej. Ponadto założono udział sprzedaży na poziomie [redacted] dla opakowania zawierającego NTB w dawce 150 mg.

Przeprowadzona analiza wnioskodawcy wykazała, że dołączenie terapii NTB do BSC jest skuteczniejsze i droższe. Oszacowany ICUR dla porównania NTB vs BSC wyniósł [redacted] przy uwzględnieniu RSS oraz 887 949,83 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Uzyskana wartość przekracza próg opłacalności kosztowej.

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 proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi 747,59 zł za opakowanie 100 mg x 60 kaps. oraz 1 121,38 zł za opakowanie 150 mg x 60 kaps. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([redacted] za opakowanie 100 mg x 60 kaps. oraz [redacted] za opakowanie 150 mg x 60 kaps. bez uwzględnienia RSS).

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Prawdopodobieństwo zgonu w modelu oparto na niepublikowanych danych z badania INPULSIS. Brak publikacji danych ogranicza możliwość ich weryfikacji. To postępowanie wpływa na niepewność oszacowań przedłożonej analizy.
- Do terapii refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: terapia azatiopryną, metyloprednizolonem i cyklofosfamidem oraz BSC. Brak wyliczeń w ramach analizy ekonomicznej dla porównania NTB z wymienionymi powyżej substancjami wnioskodawca wyjaśnił brakiem badań potwierdzających skuteczność tych leków oraz wytycznymi praktyki klinicznej, które nie zalecające stosowania tych leków w terapii IPF. Nie można całkowicie wykluczyć ich finansowania w leczeniu IPF, więc pominięcie ich w analizach można uznać za ograniczenie.

- Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach uzyskanych w zastępczym punkcie końcowym, jakim jest FVC%. Autorzy wyjaśnili swój wybór faktem, że w badaniu INPULSIS oraz TOMORROW był to pierwszorzędowy punkt końcowy. Nie udowodniono zależności między przeżyciem i jakością życia a FVC%.
- Dane z badań klinicznych o 12-miesięcznym okresie obserwacji ekstrapolowano w analizie wnioskodawcy na okres dożywności, który w analizie wynosi 30 lat.
- Zgodnie z projektem kryterium wyłączenia z PL dot. progresji choroby w trakcie leczenia jest określone jako spadek FVC lub DLco względem wartości należnej o odpowiednio 10 i 15% po 6 mies. terapii, a więc może być naliczana co 2 cykle w modelu. W analizie wnioskodawcy założono, że koszt badań, służących do stwierdzenia progresji, naliczany jest co 6 mies., ale same wykluczenia następują w każdym cyklu. Powyższe założenie powoduje zwiększenie częstotliwości okresów w których możliwe jest wykluczenie pacjenta z PL, a co za tym idzie skrócono okres kiedy ponoszony jest koszt na pacjenta. Takie podejście może zaniżyć koszty.
- W modelu przyjęto dłuższy średni czas przeżycia w modelu wynoszący 4,60 lat dla BSC oraz 4,96 lat dla NTB. Odnaleziono publikację wskazującą, 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. W opinii eksperta 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością

przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii nintedanibem w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)” wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

Liczba chorych została oszacowana 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. Obliczoną na podstawie rejestru liczebność populacji docelowej skorygowano z uwzględnieniem różnicy w wielkości populacji Polski i Niemiec. Następnie założono, że liczba pacjentów będzie wyższa niż bezpośredni wynik powyższego oszacowania i arbitralnie zwiększono populację docelową do 180 i 300 chorych w odpowiednio I i II roku horyzontu.

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

W wariantcie analizy bez RSS 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 uwzględniającym RSS Ofev w wariantcie prawdopodobnym powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio [redacted] Uzyskane wyniki wywodzą się z [redacted]

Całkowite wydatki związane z refundacją leku Ofev dla przyjętej w wariantcie podstawowym liczebności populacji oraz [redacted] przez świadczeniodawcę [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

[redacted] Koszty ponoszone przez Wnioskodawcę wynikające [redacted] w kolejnych dwóch latach. Przy czym uwzględniają one oprócz różnicy łącznego kosztu nabycia NTB [redacted]

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości skrajne dla parametru dotyczącego wielkości populacji. W wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS Ofev powoduje 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, koszty po stronie NFZ w I roku nie zmieniają się, natomiast w II roku wzrastają o 8,0 mln zł.

W wariantcie maksymalnym AWB przy uwzględnieniu RSS Ofev powoduje 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, koszty po stronie NFZ w I roku nie zmieniają się, natomiast w II roku wzrastają o 85,5 tys. zł. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS w [REDACTED]

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także źródła danych.

- Oszacowania wielkości populacji oparto na danych z rejestru niemieckiego. Zaobserwowano duże różnice pomiędzy wielkością populacji docelowej, przyjętej dla wariantu podstawowego (180 i 300 osób odpowiednio w I i II roku refundacji), a oszacowaniem populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana (chorobowość 1 690 – 5 600 osób, zapadalności 600 – 1 800 osób). Oszacowania populacji docelowej Wnioskodawcy są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych, którzy przy uwzględnieniu kryteriów włączenia do uzgodnionego projektu PL, do terapii NTB będzie się w ich opinii kwalifikować ok. 200-350 osób rocznie.
- W modelu założono, że wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia będą kontynuować 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 nie śledzi czasu przebywania pacjenta w programie lekowym. W związku z tym oszacowanie kosztu na pacjenta może być zawyżone.
- W analizie założono, że 80% pacjentów będzie stosowało NTB w dawce 150 mg 2x na dobę, natomiast 20% w dawce 100 mg 2x na dobę. Nie ma wiarygodnych danych popierających takie podejście. Powyższe założenie zostało przyjęte arbitralnie. W ramach AE przyjęto nieco inny podział: [REDACTED] dla dawki 150 mg 2x na dobę oraz [REDACTED] dla dawki 100 mg 2x na dobę (odsetki określone na podstawie danych z badania INPULSIS). Takie założenie wskazuje na brak spójności między analizami, co ogranicza ich wiarygodność.
- W analizie przyjęto założenie, że TKWR będzie wykonywana przy kwalifikacji chorego do PL u 50% chorych. 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.
- Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw preparatu Ofev są niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania wynikającego z założeń analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że 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 zauważyć, że w kryteriach wyłączenia określono definicję progresji choroby w trakcie leczenia jako co najmniej 10% spadek FVC należnego lub 15% DLco należnego w czasie 6 mies. terapii nintedanibem. W opinii Agencji użycie spójnika *lub* umożliwia stwierdzenie progresji choroby w przypadku spadku FVC o 10% wartości należnej, redukcji o 15% DLco należnego bądź też obu łącznie. Nie jest zaś konieczne stwierdzenie obu warunków jednocześnie.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowano wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. Wybór leku jest związany ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji.

Wnioskodawca wykazał, że wdrożenie zaproponowanego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 56,6 mln zł. rocznie (wariant minimalny), co miałyby skompensować wydatki NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Ofev w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zastosowanie nintedanibu jest jedynie wymieniane 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.) i USA (październik 2014 r.). Wspomniane wytyczne wskazują na to, że jest to technologia warunkowo pozytywna - NTB powinien być stosowany w większości przypadków, ale może nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych. Analogiczną rekomendację otrzymał pirfenidon.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych (National Centre for Pharmacoeconomics -NCPE 2015, Haute Autorité de Santé -HAS 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2015, Scottish Medicines Consortium - SMC 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015). Wśród odnalezionych rekomendacji 4 są rekomendacjami pozytywnymi (HAS 2015, CADTH 2015, SMC 2015, NCPE 2015).

Rekomendacja PBAC 2015 jest jedyną rekomendacją negatywną. Jej autorzy zwracają uwagę na fakt, że oszacowania dotyczące porównywalnej efektywności nintedanibu, ocenianej przy zastosowaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, obejmujących ostre zaostrzenia choroby oraz przeżywalność, są niepewne. Efektywność kosztowa nintedanibu jest również bardzo niepewna i równocześnie wysoka.

Z danych dostarczonych we wniosku przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Ofev jest finansowany z pełną refundacją (100%)w 3 krajach UE i EFTA – w Austrii, Danii i Niemczech. W żadnym z tych krajów nie mają zastosowania instrumenty podziału ryzyka. W dwóch krajach – w Norwegii i Słowenii – lek jest dopuszczony do obrotu ale nie jest współfinansowany ze środków publicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.253.2015.6.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468, Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444 we wnioskowanym wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 146/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib), kod EAN 5909991206444, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib), kod EAN 5909991206468, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib), kod EAN 5909991206444, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib), kod EAN 5909991206468, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.
3. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-35/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów.