

# ***Esbriet<sup>®</sup> (pirfenidon)***

*w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci  
idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych*

## ***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2015**

Niniejsze opracowanie jest aktualizacją, uzupełnieniem i poprawą wstępnej wersji raportu dla produktu Esbriet®, przygotowywanego przez [REDACTED]

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę ***Roche Polska Sp. z o.o.***

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 6 października 2015 r.

## Spis treści

Streszczenie .....	3
Wykaz skrótów .....	3
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	3
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	3
1. Wprowadzenie .....	3
1.1. Cel .....	3
1.1.1. Populacja docelowa .....	3
1.1.2. Interwencja oceniana .....	3
1.1.3. Komparatory .....	3
1.1.4. Punkty końcowe .....	3
1.2. Aktualny sposób finansowania leku Esbriet® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją ....	3
2. Metodyka .....	3
2.1. Technika analityczna .....	3
2.2. Struktura modelu .....	3
2.3. Porównywane interwencje .....	3
2.4. Perspektywa analizy .....	3
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	3
2.6. Efekty zdrowotne .....	3
2.7. Koszty .....	3
2.8. Dyskontowanie .....	3
2.9. Korekta połowy cyklu .....	3
2.10. Próg opłacalności .....	3
2.11. Analiza wrażliwości .....	3
2.12. Dane źródłowe .....	3
2.12.1. Charakterystyka populacji .....	3
2.12.2. Efektywność interwencji .....	3
2.12.2.1. Przeżycie ogółem .....	3
2.12.3. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych i rejestrach .....	3
2.12.4. Ekstrapolacja danych z badań klinicznych i rejestrów dla celów modelowania .....	3
2.12.5. Przeżycie po przeszczepieniu płuc .....	3
2.12.6. Przeżycie wolne od progresji .....	3

2.12.7.	Przeszczepienie płuc.....	3
2.12.8.	Śmiertelność związana z IPF .....	3
2.12.9.	Podsumowanie danych o efektywności klinicznej .....	3
2.13.	Użyteczności stanów zdrowia.....	3
2.13.1.	Ogólna jakość życia pacjentów z IPF.....	3
2.13.2.	Wyniki pomiarów jakości życia w badaniach klinicznych .....	3
2.13.3.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w literaturze .....	3
2.13.4.	Podsumowanie .....	3
2.14.	Koszty .....	3
2.14.1.	Koszt pirfenidonu (Esbriet®).....	3
2.14.2.	Przerwanie terapii pirfenidonem .....	3
2.14.3.	Koszty podania pirfenidonu.....	3
2.14.4.	Koszty monitorowania progresji choroby .....	3
2.14.5.	Koszty działań niepożądanych.....	3
2.14.6.	Koszt przeszczepienia płuc .....	3
2.14.7.	Koszty leczenia u schyłku życia – zgon związany z IPF.....	3
2.15.	Walidacja modelu.....	3
2.15.1.	Walidacja wewnętrzna .....	3
2.15.2.	Walidacja konwergencji .....	3
2.15.3.	Walidacja zewnętrzna .....	3
3.	Wyniki analizy podstawowej.....	3
3.1.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	3
3.2.	Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych .....	3
3.3.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności .....	3
3.3.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	3
3.3.1.1.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP) .....	3
3.3.1.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).....	3
3.3.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	3
3.3.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP) .....	3
3.3.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).....	3
3.4.	Oszacowanie ceny progowej produktu Esbriet® .....	3
3.4.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	3

3.4.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	3
4.	Analiza wrażliwości.....	3
4.1.	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	3
4.1.1.	Wyniki analizy wrażliwości dla CUA.....	3
4.1.1.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	3
4.1.1.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	3
4.1.2.	Podsumowanie analizy wrażliwości .....	3
5.	Podsumowanie .....	3
6.	Ograniczenia .....	3
7.	Dyskusja.....	3
8.	Piśmiennictwo .....	3
9.	Załączniki .....	3
9.1.	Strategie wyszukiwania .....	3
9.1.1.	Analizy ekonomiczne .....	3
9.1.2.	Użyteczności .....	3
9.2.	Prawdopodobieństwo przerywania terapii.....	3
9.3.	Szczegółowe dane IMS dostarczone przez Wnioskodawcę .....	3
9.4.	Wycena punktowa świadczeń .....	3
9.5.	Ceny leków immunosupresyjnych.....	3
9.6.	Parametry modelu.....	3
9.7.	Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby w wariantach AW .....	3
9.8.	Odnalezione analizy ekonomiczne .....	3
9.9.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....	3
9.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	3
9.11.	Spis tabel .....	3
9.12.	Spis wykresów .....	3

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pirfenidonu (Esbriet®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Esbriet® 267 mg kapsułki twarde, 63 szt. (opakowanie na 2-tygodniowe leczenie wstępne);
- Esbriet® 267 mg kapsułki twarde, 252 szt. (opakowanie na 4-tygodniowe leczenie podtrzymujące).

#### Metodyka

Niniejsze opracowanie jest aktualizacją i uzupełnieniem wstępnej wersji analizy ekonomicznej dla produktu Esbriet®, przygotowywanej przez ██████████

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

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną oraz analizą problemu decyzyjnego, w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pirfenidonu i alternatywnej terapii. W niniejszym opracowaniu przyjęto, że komparatorem dla pirfenidonu jest optymalne leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*).

W chwili obecnej nie jest refundowana żadna technologia opcjonalna w danym wskazaniu w Polsce, z wyjątkiem niektórych metod leczenia stosowanych w ramach optymalnego leczenia wspomagającego, które mogą być finansowane ze środków publicznych (tlenoterapia, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, leczenie za pomocą opioidów). Należy jednak podkreślić, że wymienione powyżej metody nie są skierowane na leczenie przyczynowe a jedynie na leczenie objawowe, najczęściej u schyłku życia pacjentów (*Aestimo APD 2015*). Leczenie wspomagające nie hamuje progresji choroby, a jedynie łagodzi jej przebieg. Przy czym należy zaznaczyć, że IPF to choroba znacznie upośledzająca sprawność chorego i ostatecznie prowadząca do zgonu. Charakteryzuje się ona postępującym pogorszeniem czynności płuc, z powodu którego połowa chorych umiera w ciągu dwóch lub trzech lat od chwili rozpoznania. W związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię (z ang. *unmet medical need*).

Również aktualne wytyczne postępowania w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF nie wskazują na żadną z metod aktywnego leczenia IPF (z wyjątkiem pirfenidonu i nintedanibu, który nie jest obecnie finansowany w Polsce) (*NICE 2013a, Behr 2013a, ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015*). Zarówno Europejska Agencja Leków, zatwierdzając terapię pirfenidonem, zwracała uwagę na „brak alternatywnych metod leczenia” idiopatycznego włóknienia płuc (*EMA/64972/2015*), jak i polscy eksperci poproszeni o opinię przez AOTMiT wskazali na „brak (...) skutecznych metod leczenia IPF” (*AOTMiT 3/2013*).

Ze względu na fakt, że w idiopatycznym włóknieniu płuc nie są obecnie refundowane żadne aktywne metody leczenia poza optymalnym leczeniem wspomagającym, efektywność optymalnego leczenia wspomagającego utożsamiono w opracowaniu z efektywnością placebo w badaniach klinicznych (w ramieniu placebo pacjenci stosowali interwen-

cje klasyfikowane jako BSC) lub z naturalnym przebiegiem choroby.

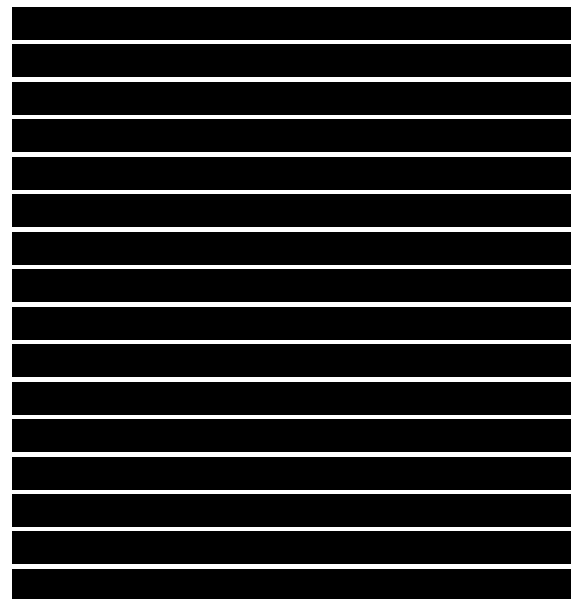
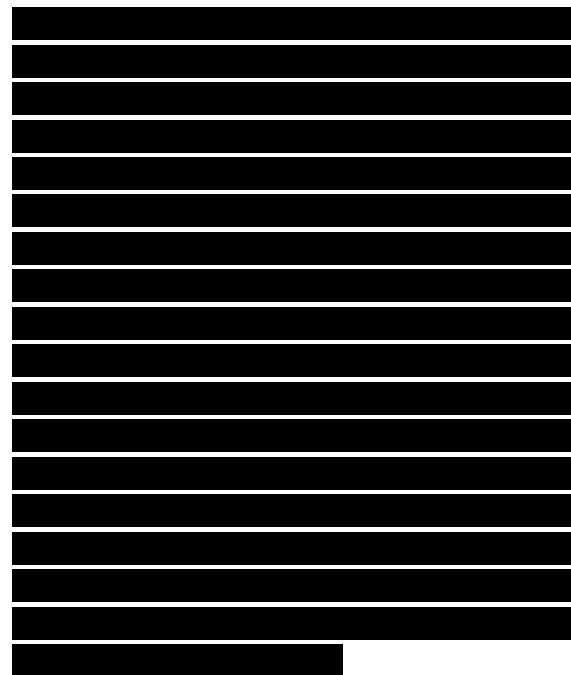
W analizie wykorzystano model symulacyjny idiopatycznego włóknienia płuc dostarczony przez Wnioskodawcę (wykonany przez firmę *WG Consulting Healthcare* dla firmy *InterMune A.G.*, wersja z lipca 2014 r., dalej w skrócie model WG). Narzędzie to jest modelem Markowa (ze zmiennymi w czasie prawdopodobieństwami przejść) umożliwiającym dożywotnie śledzenie rozwoju choroby. W modelu wyróżniono stany zależne od stanu klinicznego pacjentów „brak progresji” i „progresja” a także stan związany z przeszczepem płuc oraz zgon. Założono, że pacjenci poruszają się między tymi stanami w cyklach trzymiesięcznych. Rozwój choroby i czas przeżycia modelowany jest na podstawie danych z badań klinicznych (przeżycie wolne od progresji) i badań klinicznych i epidemiologicznych (przeżycie ogółem).

Model dostosowano do warunków polskich w zakresie kosztów leków (aktualne na wrzesień 2015 r.) i świadczeń medycznych, na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych o użyteczności stanów zdrowia określono ponadto wartości użyteczności w modelu. Do oryginalnego modelu wprowadzono ponadto parametry opisujące prawdopodobieństwo przeszczepu płuc i zgonu po przeszczepieniu płuc określone w oparciu o dane dla Polski. Skuteczność porównywanych schematów, częstość przerywania terapii pirfenidonem, rzeczywiste dawkowanie leku autorzy modelu określili na podstawie danych jednostkowych (z poziomu pacjenta) dla badań klinicznych *CAPACITY*, *ASCEND* i *RECAP*. Uznano, iż przeprowadzone w modelu WG modelowanie progresji choroby było oparte na najlepszych spośród dostępnych danych i zostało zachowane bez zmian w adaptacji modelu do warunków polskich.

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono oczekiwane przeżycie (LY, z ang. *life years*), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, z ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) oraz ceny progowe. Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki

ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 119 577 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty nabycia i podania leków, koszty monitorowania progresji choroby, koszty działań niepożądanych, koszty przeszczepienia płuc oraz koszty leczenia schyłku życia.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono zapisy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011)*, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMIT 2010).

**Wyniki**

W [Redacted text block]

**Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)**

[Redacted text block]

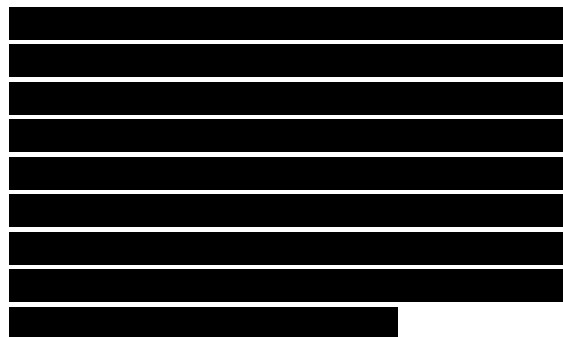
**Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania pirfenidonu zamiast wyłącznie BSC wynosi **214 447 zł** (PPP) oraz **214 448 zł** (PPP+P) i znajduje się powyżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pirfenidonu.

**Wnioski końcowe**

Terapia pirfenidonem stanowi kosztowo-efektywną strategię leczenia łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc względem wyłącznie optymalnego leczenia wspomagającego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza efektywności klinicznej wykazała, że terapia z zastosowaniem pirfenidonu przynosi znaczne korzyści pacjentom z idiopatycznym włóknieniem płuc (istotne zmniejszenie śmiertelności, spowolnienie progresji choroby, zmniejszenie śmiertelności związanej z IPF). W wyniku modelowania, w analizie ekonomicznej powyższe korzyści kliniczne przekładają się na zyskane lata życia w pełnej jakości wynoszące 1,722 QALY dzięki zastosowaniu pirfenidonu. Uwzględniając dodatkowo fakt, że pirfenidon jest pierwszym lekiem we wnioskowanym wskazaniu, można w tej sytuacji mówić o przełomie w zakresie leczenia.



Idiopatyczne włóknienie płuc ma postępujący przebieg i niepomyślne rokowania. W chwili obecnej w Polsce nie ma skutecznej terapii tej choroby (z ang. *unmet medical need*). Pacjenci z IPF otrzy-

mują jedynie leczenie wspomagające, które nie hamuje progresji choroby, a jedynie łagodzi jej przebieg. Pirfenidon jest pierwszym lekiem, który poprawia rokowania w tej grupie chorych poprzez zmniejszenie śmiertelności ogółem i związanej z IPF, wydłużenie przeżycia bez progresji choroby, wydłużenie dystansu w 6MWT, zmniejszenie ryzyka skrócenia dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgonu, ryzyka ubytku należytnej wartości FVC o  $\geq 10\%$  lub zgonu oraz ryzyka wzrostu nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg UCSDQ lub zgonu, zmniejsza ubytek FVC oraz nasilenie duszności. Efektywność kliniczna pirfenidonu udowodniona została we wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Aestimo AEK 2015*).

Finansowanie pirfenidonu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Esbriet® wpłynie na wydłużenie przeżycia – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## Wykaz skrótów

<b>6MWT</b>	Test 6-minutowego marszu (z ang. <i>6-minute walk test</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaikiego (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (z ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
<b>BSC</b>	Optymalne leczenie wspomagające (z ang. <i>Best supportive care</i> )
<b>CBA</b>	Analiza kosztów i korzyści (z ang. <i>cost-benefit analysis</i> )
<b>CEA</b>	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost minimization analysis</i> )
<b>CUA</b>	Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DL<sub>co</sub></b>	Zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla (z ang. <i>Diffusing capacity for carbon monoxide</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced vital capacity</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assesment</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IPF</b>	Idiopatyczne włóknienie płuc (z ang. <i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zamiarem leczenia (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KM</b>	Estymator Kaplana-Meiera
<b>LY</b>	Lata życia skorygowane jakością (z ang. <i>Life years</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (z ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NS</b>	Nie istotny
<b>NSIP</b>	nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>non-specific interstitial pneumonia</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PICO</b>	Schemat: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )

PIR	Pirfenidon
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
QALY	Lata życia skorygowane jakością (z ang. <i>Quality-adjusted life years</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
RVSD	dysfunkcja skurczowa prawej komory (z ang. <i>right ventricular systolic dysfunction</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SGRQ	Kwestionariusz <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SOBQ	Kwestionariusz <i>Shortness of Breath Questionnaire</i>
UCSDQ	Skala <i>University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WHO-QoL	Kwestionariusz <i>World Health Organisation Quality of Life</i>

## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b>	<p>Populacja docelowa niniejszej analizy jest zdefiniowana zgodnie z projektem opisu programu lekowego (PPL <i>Esbriet® 2015</i>), jak również wskazaniem rejestracyjnym pirfenidonu (opartym o złączone populacje z badań <i>ASCEND</i> i <i>CAPACITY</i>), jako dorośli pacjenci z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc.</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Zastosowanie pirfenidonu (produkt leczniczy <i>Esbriet®</i>).</p> <p>Zgodnie ze schematem dawkowania określonym w projekcie opisu programu lekowego (PPL <i>Esbriet® 2015</i>), pirfenidon jest stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ przez pierwsze 7 dni należy przyjmować 1 kapsułkę 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);</li> <li>➤ od dnia 8 do 14 należy przyjmować 2 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1 602 mg/dobę);</li> <li>➤ od dnia 15 należy przyjmować 3 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2 403 mg/dobę).</li> </ul> <p>Zalecana dawka dobową produktu <i>Esbriet®</i> u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2 403 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2 403 mg/dobę. Pacjenci, u których leczenie preparatem <i>Esbriet®</i> zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego ustalania dawki do zalecanej dawki dobowej. W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.</p>
<b>Komparatory</b>	<p>Zastosowanie optymalnego leczenia wspomagające (BSC, <i>Best Supportive Care</i>).</p> <p>W chwili obecnej nie jest refundowana żadna technologia opcjonalna w danym wskazaniu w Polsce, z wyjątkiem niektórych metod leczenia stosowanych w ramach leczenia objawów choroby, które mogą być finansowane ze środków publicznych (tlenoterapia, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, leczenie za pomocą opioidów). Należy jednak podkreślić, że wymienione powyżej metody nie są skierowane na leczenie przyczynowe a jedynie na leczenie wspomagające, najczęściej u schyłku życia pacjentów (<i>Aestimo APD 2015</i>). Leczenie wspomagające nie hamuje progresji choroby, a jedynie łagodzi jej przebieg. Przy czym IPF to choroba znacznie upośledzająca sprawność chorego i ostatecznie prowadząca do zgonu. Charakteryzuje się ona postępującym pogorszeniem czynności płuc, z powodu którego połowa chorych umiera w ciągu dwóch lub trzech lat od chwili rozpoznania. W związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię (z ang. <i>unmet medical need</i>).</p> <p>Również aktualne wytyczne postępowania w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF nie wskazują na żadną z metod aktywnego leczenia IPF (z wyjątkiem pirfenidonu i nintedanibu, który nie jest obecnie finansowany w Polsce) (<i>NICE 2013a, Behr 2013a, ITS 2012, Xaubert 2013, Cottin 2014, Raghu 2015</i>). Zarówno Europejska Agencja Leków, zatwierdzając terapię pirfenidonem, zwracała uwagę na „brak alternatywnych metod leczenia” idiopatycznego włóknienia płuc (<i>EMA/64972/2015</i>), jak i polscy eksperci poproszeni o opinię przez AOTMiT wskazali na „brak (...) skutecznych metod leczenia IPF” (<i>AOTMiT 3/2013</i>).</p> <p>Ze względu na fakt, że w idiopatycznym włóknieniu płuc nie są obecnie refundowane żadne aktywne metody leczenia poza optymalnym leczeniem wspomagającym, efektywność optymalnego leczenia wspomagającego utożsamiono w opracowaniu z efektywnością placebo w badaniach klinicznych (w ramieniu placebo pacjenci stosowali interwencje klasyfikowane jako BSC) lub z naturalnym przebiegiem choroby.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b></p>	<p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej pirfenidonu w porównaniu z optymalnym leczeniem wspomagającym uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w <i>Ustawa 2011</i> oraz <i>MZ 02/04/2012</i>.</p>
<p><b>Efekty zdrowotne</b></p>	<p>Podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).</p> <p>Oczekiwane przeżycie pacjentów jest modelowane na podstawie krzywych przeżycia opracowanych w oparciu o dane z badań klinicznych. Zgodnie z analizą kliniczną wnioskuje się o przewadze pirfenidonu nad brakiem leczenia w zakresie wpływu na długość życia (<i>Aestimo AEK 2015</i>). Oczekiwane przeżycie w ramieniu pirfenidonu określone zostało na podstawie danych o przeżyciu z badań klinicznych dla pirfenidonu. Autorzy modelu wykorzystali dla oceny tego parametru dane z poziomu pacjentów (dokładne dane dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera). W grupie pacjentów, u których stosowane jest optymalne leczenie wspomagające, przeżycie modelowane było w oparciu o dane o naturalnym przebiegu choroby.</p> <p>Oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość jest wyznaczane przy uwzględnieniu zarówno oczekiwanego przeżycia, jak i jakości życia chorych w danym stanie zdrowia – w szczególności jakości życia w stanie bez progresji i stanie po progresji. Czas do progresji w ramieniu pirfenidonu i BSC określony został na podstawie wyników badań randomizowanych porównujących pirfenidon z placebo. W opracowaniu przyjęto, że efektywność BSC w zakresie czasu do progresji jest zbieżna z efektywnością w ramieniu placebo w badaniach klinicznych. Im dłużej nie wystąpi u pacjenta progresja choroby, tym lepsza będzie ich jakość życia, wobec czego uzyskują oni wyższe QALY.</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b></p>	<p>Zgodnie z ustawą o refundacji leków oraz minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (<i>MZ 02/04/2012</i>), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b></p>	<p>Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym odpowiadającym czasowi potrzebnemu każdej z kohort do osiągnięcia wieku 100 lat, założywszy że średni wiek pacjentów na początku symulacji wynosi 67 lat. Formalnie horyzont w analizie wynosi więc 33 lata, przy czym do ostatniego cyklu dochodzi ok. 0,5% pacjentów, można zatem przyjąć, że jest to horyzont dożywotni, co jest zgodne z definicją horyzontu czasowego właściwego dla analizy ekonomicznej przedstawioną w słowniczku rozporządzenia (§ 3 pkt 3).</p> <p>W modelu przyjęto długość jednego cyklu równą 3 miesiącom. Długość cyklu została ustalona na wskazanym poziomie w nawiązaniu do badań klinicznych III fazy, w których oceny efektów zdrowotnych zastosowanego leczenia przeprowadzono cyklicznie co 12 tygodni (jak w badaniach <i>CAPACITY</i>), lub 13 tygodni (badanie <i>ASCEND</i>).</p>
<p><b>Dyskontowanie</b></p>	<p>Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.</p> <p>W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (<i>AOTMiT 2010</i>, <i>MZ 02/04/2012</i>).</p>
<p><b>Struktura modelu</b></p>	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla dwóch hipotetycznych kohort. Modelowanie przebiegu choroby odbyło się przy założeniu, że w jednej z kohort stosowany jest pirfenidon w standardowym dawkowaniu, a w drugiej optymalne leczenie wspomagające.</p> <p>Stan brak progresji jest stanem początkowym modelu, w którym rozpoczyna się symulacja przebiegu IPF dla obu analizowanych kohort. W kolejnych cyklach w stanie tym znajdują się</p>

## Założenie w modelu

## Wyjaśnienie

pacjenci, którzy nie zmarli i zarazem nie doświadczyli pogorszenia objawów choroby. Brak pogorszenia objawów IPF rozumiany jest zgodnie z definicją przyjętą w badaniu ASCEND jako nie wystąpienie żadnego z następujących zdarzeń: bezwzględny spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , spadek przebytego dystansu w teście 6MWT (test 6-minutowego marszu, *6-minute walk test*) o  $\geq 50$  m, lub zgon. Metodę zastosowaną do oszacowania odsetek pacjentów pozostających w tym stanie w każdym cyklu symulacji przedstawiono w rozdziale 2.12.6.

Do stanu *progresja* w ramach każdego cyklu symulacji przechodzi grupa pacjentów, którzy doświadczyli bezwzględnego spadku %FVC o  $\geq 10\%$  lub spadku przebytego dystansu w teście 6MWT o  $\geq 50$  m, lecz nie zmarli ani nie otrzymali przeszczepu płuc. Pacjenci będący w stanie *progresja* z założenia nie mogą ponownie powrócić do stanu *brak progresji*. Przyjęto, że w każdym cyklu symulacji odsetek pacjentów przechodzących do stanu *brak progresji* jest kalkulowany jako odsetek żyjących pacjentów pomniejszony o sumę proporcji pacjentów znajdujących się w stanach *brak progresji* i *przeszczep płuc*.

Do stanu *przeszczepienie płuc* przechodzą pacjenci, którzy w ramach bieżącego cyklu symulacji przeszli przeszczepienie płuc. Przejście do tego stanu zdrowia jest możliwe tylko u pacjentów, którzy dotychczas znajdowali się w stanie *progresja* i nie przekroczyli 65 roku życia (wiek powyżej 65 roku życia to jedno z przeciwwskazań do przeszczepu płuc (*Grodzki 2007*)). Po przeszczepieniu płuc pacjenci pozostają w tym stanie aż do zgonu. Metodę szacowania odsetka pacjentów, którzy w kolejnych cyklach symulacji przechodzą do stanu *przeszczepienie płuc* przedstawiono szczegółowo w rozdziale 2.12.7.

Stan *zgon* jest stanem absorbującym modelu, do którego w kolejnych cyklach przechodzą w – zgodnie z przyjętą dynamiką określoną głównie na podstawie krzywych przeżycia – pacjenci z pozostałych stanów w modelu.

Każdemu z powyżej opisanych stanów zdrowia przyporządkowano koszt oraz użyteczność (Rozdział 2.13 i Rozdział 2.7), dzięki czemu w modelowanym horyzoncie czasowym możliwe było oszacowanie między innymi całkowitych kosztów obu terapii oraz kosztów jednego zyskanego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wraz z wynikami inkrementalnymi.

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem IPF, ponoszone przez płatnika publicznego: Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i Ministra Zdrowia (MZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania progresji choroby,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty przeszczepienia płuc,
- koszty leczenia u schyłku życia (w przypadku zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc).

## Ocena kosztów i zużytych zasobów

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Dawkowanie pirfenidonu we wstępnym okresie leczenia (w pierwszych 2 tygodniach) określono w oparciu o zalecany schemat dawkowania początkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Od 1. do 7. dnia: jedna kapsułka trzy razy na dobę (801 mg/dobę),</li> <li>➤ Od 8. do 14. dnia: dwie kapsułki trzy razy na dobę (1 602 mg/dobę).</li> </ul>	



## Założenie w modelu

## Wyjaśnienie

Dawkowanie pirfenidonu w okresie leczenia podtrzymującego (po 2 tygodniach) określono na podstawie rzeczywistego zużycia leku w badaniach *CAPACITY* i *ASCEND*.

W każdym cyklu modelu dla pacjentów w ramieniu pirfenidonu obliczany jest odsetek pacjentów faktycznie leczonych pirfenidonem oraz odsetek pacjentów przerywających już tego preparatu. Skumulowany odsetek pacjentów przerywających terapię pirfenidonem w stanach zdrowia *brak progresji* i *progresja* oszacowano przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera oraz 7-letnich danych z badań *ASCEND*, *CAPACITY* oraz *RECAP*.

Koszty monitorowania progresji choroby przypisane są wszystkim pacjentom w stanie *progresja* oraz *brak progresji*. Przyjęto, że koszty te są takie same niezależnie od występowania progresji.

Uwzględniono koszty następujących procedur związane z monitorowaniem progresji choroby:

- testy czynności wątroby,
- tomografia komputerowa klatki piersiowej,
- badania funkcji płuc (spirometria, badanie zdolności dyfuzyjnej płuc),
- badanie lekarskie bez badań diagnostycznych,
- tlenoterapia.

Zużycie zasobów zostało ustalone na podstawie danych autorów modelu.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (*MZ 20/10/2014*), testy czynności wątroby, m.in. bilirubina, albumina, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa, są dostępne na liście świadczeń medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Z tego powodu w niniejszej analizie przyjęto koszt testów czynności wątroby na poziomie 0 zł.

W analizie jako koszt badania czynnościowego płuc uwzględniono łączny koszt spirometrii, badania zdolności dyfuzyjnej płuc i testu 6-minutowego marszu (*NFZ 79/2014*).


Jako koszt jednostkowy tomografii komputerowej klatki piersiowej przyjęto koszt „tomografii komputerowej klatki piersiowej bez środka kontrastowego” (*NFZ 79/2014*).

Jako koszt badania lekarskiego bez testów diagnostycznych przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (*NFZ 79/2014*).

W analizie przyjęto, że 10% pacjentów otrzymuje tlenoterapię. Tlen podawany jest pacjentom codziennie w warunkach domowych. Dzienny koszt tlenoterapii zaczerpnięto *NFZ 51/2014*.

W analizie uwzględniono koszty ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, pogorszeniem stanu zdrowia oraz naturalną progresją choroby, dla których konieczna jest hospitalizacja. Na podstawie badań *ASCEND* i *CAPACITY* określono częstość hospitalizacji w okresie 3 miesięcy, następnie dokonano konwersji na prawdopodobieństwo hospitalizacji w cyklu (wg *Briggs 2006*). W analizie koszt jednego dnia hospitalizacji oszacowano na 468 zł. Przyjęto, że koszt tej hospitalizacji jest rozliczany jako świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, dla której wartość punktowa za osobodzień wynosi 9 punktów, zgodnie z *NFZ 48/2015*.

W analizie przyjęto, że koszt procedury przeszczepienia płuc jest naliczany jednorazowo wszystkim nowym pacjentom przechodzącym do stanu „przeszczepienie płuc”. Dodatkowo w każdym kolejnym cyklu naliczany jest koszt leczenia immunosupresyjnego. Koszt procedury przeszczepienia płuc ustalono na *NFZ 31/2015*. W analizie przyjęto, że pacjentom przeszczepiane jest pojedyncze płuco (*Wojarski 2008*). Po przeszczepieniu płuc konieczne jest leczenie immunosupresyjne, którego schemat został określony na podstawie *Durlik 2011*. Przyjęto, że pacjenci przyjmują leki zawierające prednizon, cyklosporynę i azatioprynę. Dawkowanie ustalono na podstawie *Durlik 2011*, *ChPL Azathioprine VIS* i *ChPL Equoral*. Koszt leków immunosupresyjnych zaczerpnięto z *MZ 26/08/2015*. Na podstawie cen wszystkich dostępnych opakowań oraz liczby sprzedanych miligramów od stycznia do czerwca 2015 roku (*NFZ 30/09/2015*) obliczono średni koszt za 1 mg każdej z trzech substancji czynnych. W analizie przyjęto również, że pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy. Założono, że na co drugie wizycie wykonywana

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>jest bronchoskopia. Koszt wizyt specjalistycznych zaczerpnięto z <i>NFZ 79/2014</i>.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których wystąpił zgon związany z IPF, naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim roku życia chorego. Odsetek zgonów związanych z idiopatycznym włóknieniem płuc wśród pacjentów leczonych pirfenidonem oraz pacjentów otrzymujących BSC otrzymano na podstawie analizy badań <i>ASCEND</i> i <i>CAPACITY</i>. Obliczenia kosztów leczenia w ostatnim roku życia zostały oparte na danych z raportu <i>Hatzia Andreu 2008</i>. Koszt jednego dnia hospitalizacji określono na poziomie 468 zł, tj. zgodnie z założeniami dotyczącymi wyceny doby hospitalizacji przyjętym przy obliczaniu kosztów działań niepożądanych.</p> <p>Ze względu na to, że z obiektywnych przyczyn dane dotyczące jakości życia pacjentów z IPF raportowane w badaniach klinicznych nie mogły zostać bezpośrednio wykorzystane w modelu ekonomicznym, przeprowadzono przegląd systematyczny literatury z zakresu analizowanego zagadnienia. Szczegółowy opis kryteriów uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu wraz ze spisem przeszukanych źródeł i strategiami wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 9.1.2).</p>
<p>Ocena użyteczności</p>	

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce.

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 2.15 (str. 3-3)
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 4 (str. 3-3)
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 9.1.1 (str. 3-3)
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 3.2 (str. 3-3)
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 3.2 (str. 3-3)
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.3 (str. 3-3)
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.4 (str. 3-3)
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Tabela 51 w Rozdział 3.1 (str. 3)
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Tabela 1 (str. 3-3); szerzej: Rozdział 2 (str. 33-3)
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 3.3.1 (str. 3-3)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 3.3.2 (str. 3-3)
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.8 (str. 3); Rozdział 3.3 (str.3-3)
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 9.1.2 (str. 3-3)
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Tabela 59 w Rozdział 4.1 (str. 3-3)
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Tabela 59 w Rozdział 4.1 (str. 3-3)
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 4.1.1 (str. 3-3))
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 3.3.1.1 (str. 3) Rozdział 3.3.2.1 (str. 3) Rozdział 4.1.1 (str. 3, 3)
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 3.3.1.2 (str. 3) Rozdział 3.3.2.2 (str. 3) Rozdział 4.1.1 (str. 3, str. 3)
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.5 (str. 3) Rozdział 3.3 (str. 3-3)
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 2.13 (str. 3-3) Rozdział 9.19.1.2 (str. 3-3)

## 1. Wprowadzenie

### 1.1. Cel

Analiza ekonomiczna miała na celu ocenę opłacalności pirfenidonu (Esbriet®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Esbriet® 267 mg kapsułki twarde, 63 szt. (opakowanie na 2-tygodniowe leczenie wstępne),
- Esbriet® 267 mg kapsułki twarde, 252 szt. (opakowanie na 4-tygodniowe leczenie podtrzymujące).

Niniejsze opracowanie jest aktualizacją i uzupełnieniem wstępnej wersji analizy ekonomicznej dla produktu Esbriet®, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.1.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa niniejszej analizy jest zdefiniowana zgodnie z projektem opisu programu lekowego (PPL Esbriet® 2015), jak również wskazaniem rejestracyjnym pirfenidonu (opartym o złączone populacje z badań ASCEND i CAPACITY), jako dorośli pacjenci z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc.

Idiopatyczne włóknienie płuc – zwane również samoistnym włóknieniem płuc – to przewlekła, postępująca choroba o nieznanym etiologii, która polega na włóknieniu śródmiąższu płuc prowadzącym do zniszczenia ich prawidłowej struktury (Aestimo AEK 2015).

Termin *idiopatyczne włóknienie płuc* zwykle jest zastrzeżony dla zmian histopatologicznych charakterystycznych dla zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc, które w badaniu histologicznym płuc charakteryzują się nieregularnie rozmieszczonymi ogniskami włóknienia, zapalenia, zmianami o typie plastra miodu i prawidłowego miąższu płuca. Niezbędnym elementem rozpoznania w badaniu histopatologicznym jest obecność ognisk fibroblastycznych.

Stopnie zaawansowania idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do parametru oceniającego funkcjonowanie płuc – natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) – przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2. Postać idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do FVC (Aestimo AEK 2015).

Postać IPF	FVC [%]
łagodna	≥92,7
średnio-umiarkowana	76,9-92,6
umiarkowana	64,3-76,8
średnio-ciężka	47,1-64,2
ciężka	24,3-47,0
bardzo ciężka	<24,3

Rozpoznanie chorób z grupy śródmiąższowych chorób płuc opiera się przede wszystkim na:

- wywiadzie lekarskim,
- badaniach spirometrycznych,
- zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej,
- wysokorozdzielczych zdjęciach tomografii komputerowej, a także
- biopsji płuca wraz z oceną histopatologiczną.

Szczegółowy wywiad lekarski jest niezbędny do prawidłowego rozpoznania idiopatycznego włóknienia płuc. Wywiad historyczny jest pierwszym krokiem do wykluczenia innych przyczyn chorób śródmiąższowych płuc, jak również pozwala uzyskać pełną historię kontaktu z substancjami mogącymi mieć wpływ na wystąpienie choroby (Aestimo AEK 2015).

Idiopatyczne włóknienie płuc stanowi najczęstszą przyczyną zgonu z postępujących chorób płuc (Aestimo AEK 2015). Historię naturalną IPF opisuje się jako postępujący spadek w subiektywnej i obiektywnej funkcji płuc, aż do ostatecznego zgonu z powodu niewydolności oddechowej lub komplikacji chorób współistniejących.

Dostępne badania obserwacyjne nie pozwalają na jasną ocenę mediany czasu przeżycia w IPF. Dla konkretnego pacjenta, naturalna historia IPF jest nieprzewidywalna w czasie diagnozy. U większości pacjentów występuje powolna, stopniowa progresja przez wiele lat. Niektórzy pacjenci pozostają stabilni, podczas gdy u innych mogą wystąpić epizody ostrego pogorszenia niewydolności oddechowej. Nie wiadomo, czy te odmienne naturalne historie choroby stanowią odrębne fenotypy IPF, czy

przebieg choroby zmienia się pod wpływem różnych czynników tj. geograficznych, etnicznych, kulturowych, rasowych lub innych. Ponadto, wpływ na przebieg choroby może mieć występowanie innych chorób towarzyszących, takie jak np. rozedma płuc czy nadciśnienie płucne (*Aestimo AEK 2015*).

Leczenie nefarmakologiczne idiopatycznego włóknienia płuc polega przede wszystkim na długotrwałej terapii tlenowej lub przeszczepieniu płuc, jak również rehabilitacji oddechowej czy mechanicznej wentylacji w przypadku niewydolności oddechowej.

Odnalezione wytyczne kliniczne, w ramach leczenia farmakologicznego łagodnej do umiarkowanej postaci IPF, rekomendują zastosowanie pirfenidonu (*NICE 2013a, Behr 2013a, ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015*) lub nintedanibu (obecnie lek nie refundowany w Polsce) (*Raghu 2015*). Pirfenidon jest pierwszym lekiem zarejestrowany dla wskazania, jakim jest idiopatyczne włóknienie płuc. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i opublikowanymi wytycznymi postępowania, nie rekomenduje się stosowania u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc stosowanych dotychczas w przypadku niektórych pacjentów leków przeciwzakrzepowych i terapii skojarzonej N-acetylocysteiny z prednizonem i azatiopryną. Uznaje się natomiast, że przy braku alternatywnej terapii można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów (*Aestimo APD 2015*).

### 1.1.2. Interwencja oceniana

Substancja czynna pirfenidon to lek z grupy leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki immunosupresyjne; inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05.

Preparat Esbriet® – kapsułki twarde 267 mg pirfenidonu został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) 28 lutego 2011 r.

Esbriet® jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u osób dorosłych.

#### **Dawkowanie i sposób podania:**

Zgodnie ze schematem dawkowania określonym w projekcie opisu programu lekowego (*PPL Esbriet® 2015*), pirfenidon jest stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób:

- przez pierwsze 7 dni należy przyjmować 1 kapsułkę 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8 do 14 należy przyjmować 2 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1 602 mg/dobę);

- od dnia 15 należy przyjmować 3 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2 403 mg/dobę).

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet® u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2 403 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2 403 mg/dobę. Pacjenci, u których leczenie preparatem Esbriet® zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego ustalania dawki do zalecanej dawki dobowej. W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

W przypadku wystąpienia w czasie leczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, wysypki, reakcji fototoskyczności lub zwiększenia aktywności AlAT/AspAT należy modyfikować dawkowanie leku wg zasad opisanych w *ChPL Esbriet®*.

### 1.1.3. Komparatory

W Polsce nie ma terapii refundowanych w leczeniu IPF, z wyjątkiem niektórych metod leczenia stosowanych w ramach leczenia wspomagającego choroby, które mogą być finansowane ze środków publicznych (tlenoterapia, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, leczenie za pomocą opioidów) (*Aestimo AEK 2015*). Należy jednak podkreślić, że wymienione powyżej metody leczenia nie są nakierowane na leczenie przyczynowe a jedynie na leczenie objawowe, najczęściej u schyłku życia pacjentów (*Aestimo APD 2015*). Leczenie wspomagające nie hamuje progresji choroby, a jedynie łagodzi jej przebieg. Przy czym IPF to choroba znacznie upośledzająca sprawność chorego i ostatecznie prowadząca do zgonu. Idiopatyczne włóknienie płuc charakteryzuje się postępującym pogorszeniem czynności płuc, z powodu którego połowa chorych umiera w ciągu dwóch lub trzech lat od chwili rozpoznania. W związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię (z ang. *unmet medical need*).

Również aktualne wytyczne postępowania w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF nie wskazują na żadną z metod aktywnego leczenia IPF (z wyjątkiem pirfenidonu i nintedanibu, który nie jest obecnie finansowany w Polsce) (*NICE 2013a, Behr 2013a, ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015*). Zarówno Europejska Agencja Leków, zatwierdzając terapię pirfenidonem, zwracała uwagę na „*brak alternatywnych metod leczenia*” idiopatycznego włóknienia płuc (*EMA/64972/2015*), jak i polscy eksperci poproszeni o opinię przez AOTMiT wskazali na „*brak (...) skutecznych metod leczenia IPF*” (*AOTMiT 3/2013*).



W oparciu o analizę problemu decyzyjnego pirfenidonu (*Aestimo APD 2015*), w opracowaniu przyjęto zatem, że komparatorem dla interwencji ocenianej jest optymalne leczenie wspomagające (z ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Ze względu na fakt, że terapia wspomagająca była stosowana w badaniach klinicznych w ramieniu placebo, w analizie ekonomicznej przyjęto, że efektywność terapii wspomagającej jest równa efektywności placebo w badaniach klinicznych. Fakt, że w analizie nie są odrębnie naliczane koszty terapii BSC (przyjęto zerowy koszt interwencji w ramieniu BSC, ewentualne świadczenia dodatkowe – hospitalizacja lub podanie tlenu naliczane są odpowiednio zarówno dla ramienia BSC, jak i ramienia pirfenidonu), sprawia, że zrównanie w niniejszym opracowaniu placebo, BSC i naturalnego przebiegu choroby sprowadza się *de facto* do kwestii nazewnictwa.

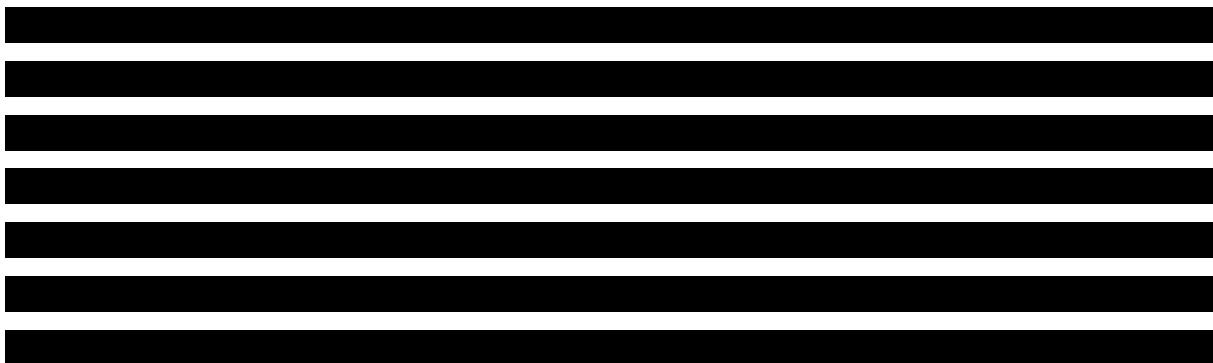
#### 1.1.4. Punkty końcowe

W analizie ekonomicznej oceniano następujące punkty końcowe:

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Aktualny sposób finansowania leku Esbriet® i wnioskowanie warunków objęcia refundacją

W chwili obecnej produkt leczniczy Esbriet® nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 26/08/2015). Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie pirfenidonu w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” (*PPL Esbriet® 2015*).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○ [Redacted text block]

○ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

## 2. Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2010) oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

### 2.1. Technika analityczna

W ramach analizy klinicznej dla pirfenidonu (Aestimo AEK 2015) wykazano, że zastosowanie pirfenidonu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnymi statystycznie różnicami w zakresie uzyskiwanych wyników zdrowotnych. Przewaga pirfenidonu nad placebo wykazana została dla następujących punktów końcowych o wysokiej wadze zgodnie z systemem GRADE:

- śmiertelność ogółem,
- śmiertelność związana z IPF,
- przeżycie wolne od progresji,
- zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu,
- zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu o  $\geq 50$  m,
- czas do pogorszenia IPF,
- zmiana nasilenia duszności,
- wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów w skali UCSDQ (*University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire*) lub zgon,

oraz dla punktów końcowych o średniej wadze zgodnie z systemem GRADE, takich jak:

- spadek FVC o  $\geq 10$  punktów % lub zgon,
- zmiana wartości należnej FVC,
- średni spadek FVC,
- liniowy spadek FVC,
- brak spadku wartości należnej FVC,
- zmiana DL<sub>CO</sub> (zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla, *diffusing capacity for carbon monoxide*).

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej pirfenidonu w porównaniu z optymalnym

leczeniem wspomagającym uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

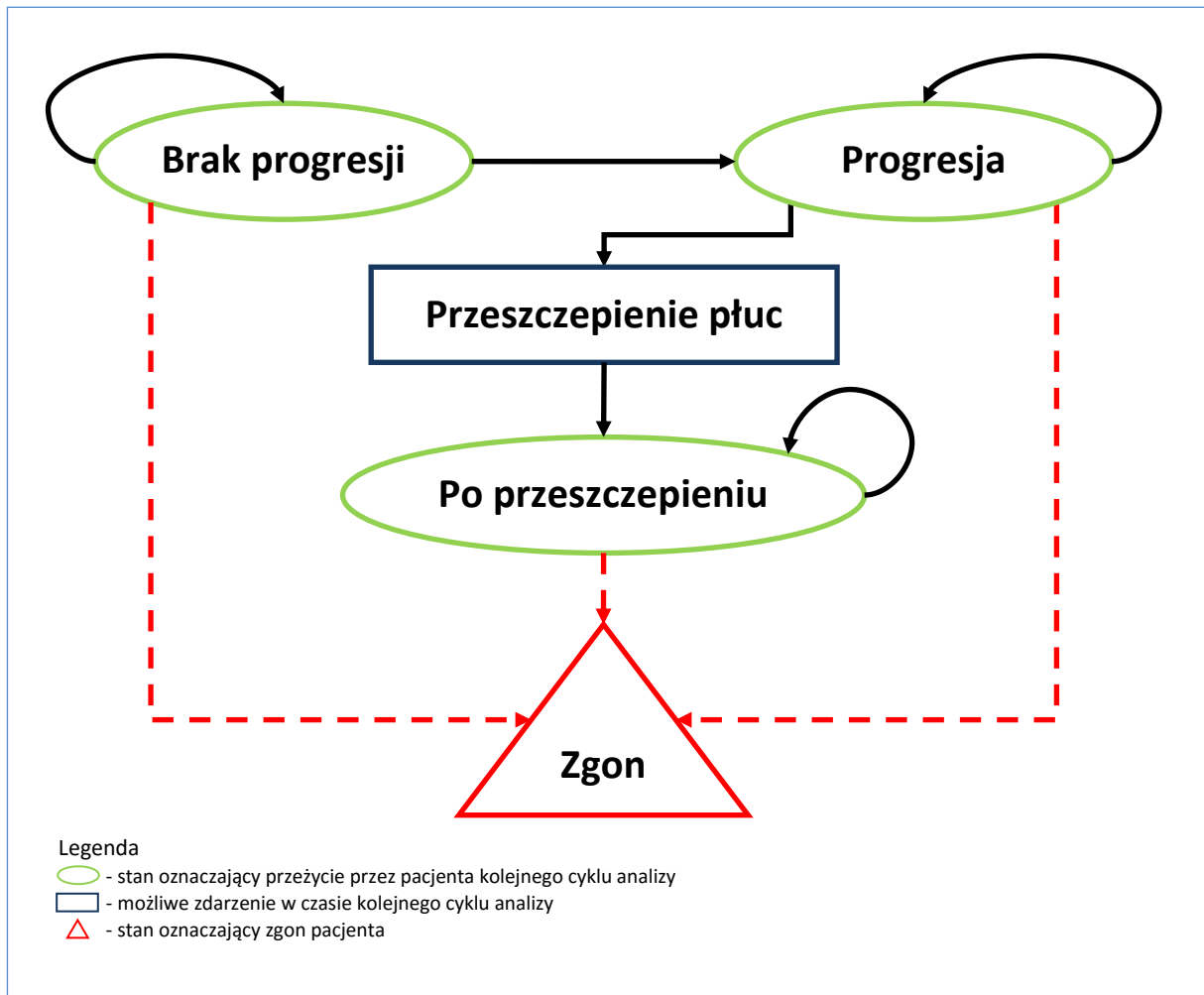
Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ( $3 \times 39\,859$  zł; *GUS 31/10/2014*).

## 2.2. Struktura modelu

Analizę opłacalności przeprowadzono dostosowując do warunków polskich model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę (wykonany przez *WG Consulting Healthcare* dla firmy *InterMune A.G.*, wersja z lipca 2014 r.). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone na podstawie przeprowadzonych w modelu symulacji przebiegu IPF w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla dwóch hipotetycznych kohort. Modelowanie przebiegu choroby odbyło się przy założeniu, że w jednej z kohort stosowany jest pirfenidon w standardowym dawkowaniu (Rozdział 1.1.2), a w drugiej optymalne leczenie wspomagające. Strukturę ilustrującą stany zdrowia uwzględnione w modelu oraz możliwe kierunki przepływu pacjentów podczas symulacji przedstawiono na znajdującym się poniżej diagramie.

Wykres 1. Struktura modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej.



Stan *brak progresji* jest stanem początkowym modelu, w którym rozpoczyna się symulacja przebiegu IPF dla obu analizowanych kohort. W kolejnych cyklach w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy nie zmarli i zarazem nie doświadczyli pogorszenia objawów choroby. Brak pogorszenia objawów IPF rozumiany jest zgodnie z definicją przyjętą w badaniu ASCEND jako nie wystąpienie żadnego z następujących zdarzeń: bezwzględny spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , spadek przebytego dystansu w teście 6MWT (test 6-minutowego marszu, *6-minute walk test*) o  $\geq 50$  m, lub zgon. Metodę zastosowaną do oszacowania odsetek pacjentów pozostających w tym stanie w każdym cyklu symulacji przedstawiono w rozdziale 2.12.6.

Do stanu *progresja* w ramach każdego cyklu symulacji przechodzi grupa pacjentów, którzy doświadczyli bezwzględnego spadku %FVC o  $\geq 10\%$  lub spadku przebytego dystansu w teście 6MWT o  $\geq 50$  m, lecz nie zmarli ani nie otrzymali przeszczepu płuc. Pacjenci będący w stanie *progresja* z założenia nie mogą ponownie powrócić do stanu *brak progresji*. Przyjęto, że w każdym cyklu symulacji odsetek pacjentów przechodzących do stanu *brak progresji* jest kalkulowany jako odsetek żyjących pacjentów

poniejszony o sumę proporcji pacjentów znajdujących się w stanach *brak progresji* i *przeszczep płuc*.

Do stanu *przeszczep płuc* przechodzą pacjenci, którzy w ramach bieżącego cyklu symulacji przeszli przeszczepienie płuc. Przejście do tego stanu zdrowia jest możliwe tylko u pacjentów, którzy dotychczas znajdowali się w stanie *progresja* i nie przekroczyli 65 roku życia (wiek powyżej 65 roku życia to jedno z przeciwwskazań do przeszczepu płuc (Grodzki 2007)). Po przeszczepieniu płuc pacjenci pozostają w tym stanie aż do zgonu. Metodę szacowania odsetka pacjentów, którzy w kolejnych cyklach symulacji przechodzą do stanu *przeszczep płuc* przedstawiono szczegółowo w rozdziale 2.12.7.

Stan *zgon* jest stanem absorbującym modelu, do którego w kolejnych cyklach przechodzą w – zgodnie z przyjętą dynamiką określoną głównie na podstawie krzywych przeżycia – pacjenci z pozostałych stanów w modelu.

Każdemu z powyżej opisanych stanów zdrowia przyporządkowano koszt oraz użyteczność (Rozdział 2.13 i Rozdział 2.7), dzięki czemu w modelowanym horyzoncie czasowym możliwe było oszacowanie między innymi całkowitych kosztów obu terapii oraz kosztów jednego zyskanego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wraz z wynikami inkrementalnymi.

### 2.3. Porównywane interwencje

W Polsce nie są refundowane żadne leki zarejestrowane w leczeniu IPF. Ze względu na brak dostępności innych refundowanych opcji terapeutycznych posiadających rejestrację w analizowanym wskazaniu oraz brak alternatywnych terapii o udowodnionej skuteczności w łagodzeniu objawów choroby, jedynym komparatorem uwzględnionym w analizie zostało wybrane optymalne leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). W idiopatycznym włóknieniu płuc nie są obecnie refundowane żadne aktywne metody leczenia poza leczeniem wspomagającym, w związku z czym w modelu dla analizy ekonomicznej efektywność optymalnego leczenia wspomagającego utożsamiono z efektywnością placebo w badaniach klinicznych (w ramieniu placebo pacjenci stosowali interwencje klasyfikowane jako BSC) lub z naturalnym przebiegiem choroby.

Dawkowanie pirfenidonu określone zostało na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu leków z badań klinicznych (Rozdział 2.14.1 i Rozdział 2.14.2). W odniesieniu do ramienia BSC przyjęto, że w ramach terapii nie jest stosowana żadna konkretna interwencja medyczna (brak leczenia, nie są naliczane koszty interwencji), natomiast – zgodnie z danymi z badań klinicznych – pacjenci mogą być w ramach potrzeby hospitalizowani lub korzystać z terapii tlenem. Możliwość hospitalizacji i tlenoterapii uwzględniona została również w ramieniu pirfenidonu (Rozdział 2.14.4).



## 2.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z ustawą o refundacji leków oraz minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym odpowiadającym czasowi potrzebnemu każdej z kohort do osiągnięcia wieku 100 lat, założwszy że średni wiek pacjentów na początku symulacji wynosi 67 lat. Formalnie horyzont w analizie wynosi więc 33 lata, przy czym do ostatniego cyklu dochodzi ok. 0,5% pacjentów, można zatem przyjąć, że jest to horyzont dożywotni, co jest zgodne z definicją horyzontu czasowego właściwego dla analizy ekonomicznej przedstawioną w słowniczku rozporządzenia (§ 3 pkt 3).

W modelu przyjęto długość jednego cyklu równą 3 miesiącom. Długość cyklu została ustalona na wskazanym poziomie w nawiązaniu do badań klinicznych III fazy, w których oceny efektów zdrowotnych zastosowanego leczenia przeprowadzano cyklicznie co 12 tygodni (jak w badaniach *CAPACITY*), lub 13 tygodni (badanie *ASCEND*).

## 2.6. Efekty zdrowotne

Podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

- oczekiwane przeżycie,
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Oczekiwane przeżycie pacjentów jest modelowane na podstawie krzywych przeżycia opracowanych w oparciu o dane z badań klinicznych. Zgodnie z analizą kliniczną wnioskuje się o przewadze pirfenidonu nad brakiem leczenia w zakresie wpływu na długość życia (*Aestimo AEK 2015*). Oczekiwane przeżycie w ramieniu pirfenidonu określone zostało na podstawie danych o przeżyciu z badań klinicznych dla pirfenidonu. Autorzy modelu wykorzystali dla oceny tego parametru dane z poziomu pacjentów (dokładne dane dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera). W grupie pacjentów, u których stosowane jest optymalne leczenie wspomagające, przeżycie modelowane było w oparciu o dane o naturalnym przebiegu choroby.

Oczekiwanie przeżycie skorygowane o jakość jest wyznaczone przy uwzględnieniu zarówno oczekiwanego przeżycia, jak i jakości życia chorych w danym stanie zdrowia – w szczególności jakości życia w stanie bez progresji i stanie po progresji. Czas do progresji w ramieniu pirfenidonu i BSC określony został na podstawie wyników badań randomizowanych porównujących pirfenidon z placebo. W opracowaniu przyjęto, że efektywność BSC w zakresie czasu do progresji jest zbieżna z efektywnością w ramieniu placebo w badaniach klinicznych. Im dłużej nie wystąpi u pacjenta progresja choroby, tym lepsza będzie ich jakość życia, wobec czego uzyskują oni wyższe QALY.

Szczegółowy opis sposobu uwzględniania poszczególnych efektów zdrowotnych w modelu przedstawiono w Rozdziale 2.12.2.

## 2.7. Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem IPF, ponoszone przez płatnika publicznego: Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i Ministra Zdrowia (MZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania progresji choroby,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty przeszczepienia płuc,
- koszty leczenia u schyłku życia (w przypadku zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc).

Koszty oszacowano na podstawie obecnie obowiązujących zasad rozliczania świadczeń zdrowotnych oraz opublikowanych badań kosztowych. Koszty monitorowania progresji choroby, działań niepożądanych i leczenia u schyłku życia w sytuacji zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc i koszty pirfenidonu to koszty ponoszone przez NFZ. NFZ ponosi również – przy współpłaceniu pacjentów – koszty leków immunosupresyjnych. Przeszczepienie płuc finansowana jest z budżetu Ministra Zdrowia.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.14.

## 2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (*AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012*).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.9. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, a zatem uwzględnienie korekty połowy cyklu jest całkowicie uzasadnione.

## 2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817). Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. (*AOTMiT 2014*)

## 2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, w ramach których przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- śmiertelności związanej z IPF w ramieniu pirfenidonu i BSC,
- parametrów krzywej przerywania terapii,
- dawki rzeczywistej pirfenidonu,
- kosztów leczenia immunosupresyjnego,
- kosztów leczenia u schyłku życia w przypadku zgonu związanego z IPF,
- korzystania ze świadczeń medycznych w ramieniu BSC,
- korzystania ze świadczeń związanych z prowadzeniem terapii z zastosowaniem pirfenidonu,
- kosztów hospitalizacji w ramieniu pirfenidonu lub BSC,
- parametrów użyteczności,
- prawdopodobieństwa przeszczepienia płuc i śmiertelności po przeszczepieniu płuc.

Parametry skrajne do analizy wrażliwości zostały określone jako wartości percentyli 0,025 i 0,975 rozkładów prawdopodobieństwa. W przypadku kosztów leczenia u schyłku życia w przypadku zgonu z powodu IPF w analizie wrażliwości testowano wariant z alternatywnym sposobem naliczania kosztów w trakcie leczenia w domu.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.

## 2.12. Dane źródłowe

### 2.12.1. Charakterystyka populacji

Model dla analizy ekonomicznej nie wymaga określenia charakterystyki początkowej pacjentów – efektywność terapii jest modelowana bezpośrednio na podstawie danych z badań klinicznych i nie jest zależna od dodatkowych czynników, takich jak na przykład wiek, masa ciała, czy struktura płci w populacji.

Ze względu na wskazania dla pirfenidonu przyjmuje się, że charakterystyka pacjentów, którzy mogą być leczeni z zastosowaniem tej terapii, jest zbieżna z charakterystyką pacjentów w badaniach *ASCEND/CAPACITY*, której szczegółowy opis przedstawiono w analizie klinicznej (*Aestimo AEK 2015*).

### 2.12.2. Efektywność interwencji

Efektywność kliniczna w modelu dla analizy ekonomicznej określona została bezpośrednio na wynikach trzech randomizowanych badań klinicznych i jednego badania będącego przedłużeniem badań randomizowanych:

- *CAPACITY-1*,
- *CAPACITY-2*,
- *ASCEND*,
- *RECAP* (przedłużenie badań *CAPACITY*).

#### 2.12.2.1. Przeżycie ogółem

Wynik metaanalizy przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej wskazuje na występowanie istotnej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności ogółem pomiędzy pirfenidonem a BSC na korzyść pirfenidonu, tj. RR = 0,52 [95% CI: 0,32; 0,87] (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PIR vs PLC w zakresie śmiertelności ogółem w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Badanie	PIR		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	OB [tyg.]	Jadał
	n/N	%	n/N	%					
<i>ASCEND</i>	11/278	4	20/277	7	0,55 [0,27; 1,12]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	52	4
<i>CAPACITY</i>	11/345	3	22/347	6	0,50 [0,25; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,0001]	NS	52	5
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>22/623</b>	<b>4</b>	<b>42/624</b>	<b>7</b>	<b>0,52 [0,32; 0,87]</b>	<b>-0,03 [-0,06; -0,01]</b>	<b>31,28 [17,76; 131,19]</b>	-	-
<i>CAPACITY</i>	19/345	6	29/347	8	0,66 [0,38; 1,15]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	72	5

Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, że wynik z analizy klinicznej dotyczy konkretnie okresu obserwacji równemu 52 tygodniom, bez szczegółowego modelowania prawdopodobieństwa przeżycia w konkretnych odcinkach czasu.

Ponieważ oczekiwane przeżycie chorych z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc znacznie wykracza poza horyzont dostępnych badań RCT, w celu oceny faktycznych wyników w zakresie przeżycia pacjentów w różnych okresach czasu i w celu prognozowania ich poza okres badań klinicznych, autorzy modelu wykorzystali dane z poziomu pacjenta (z ang. *patient-level data*) z dostępnych badań klinicznych.

### 2.12.3. Krzywe Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych i rejestrach

#### Badania kliniczne

Dane z badań *ASCEND/CAPACITY/RECAP* z poziomu pojedynczych pacjentów dla przeżycia ogółem w postaci krzywych Kaplana-Meiera przedstawione zostały na wykresie poniżej (Wykres 2, Tabela 4).

Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera – przeżycie ogółem – badania *ASCEND/CAPACITY/RECAP*.

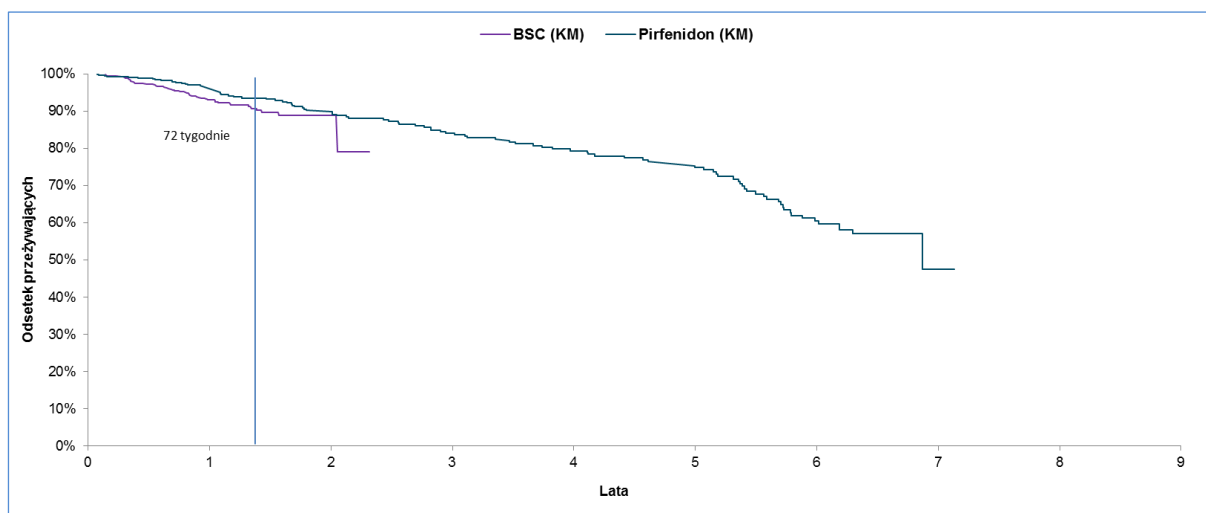


Tabela 4. Liczba osób zagrożonych zgonem w kolejnych okresach – dane dla krzywych Kaplana-Meiera.

Tydzień	Liczba przypadków zagrożonych																
	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360	384
Pirfenidon	623	613	588	301	265	241	217	202	182	166	153	131	96	84	31	5	0
BSC	624	605	571	221	45	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dane dla ramienia pacjentów otrzymujących pirfenidon dostępne były do 7 lat od rozpoczęcia obserwacji w badaniach *ASCEND/CAPACITY/RECAP*. Dane z badań *ASCEND* i *CAPACITY* obejmują okres pierwszych 52 tygodni, po których pacjenci z badania *ASCEND* nie byli już oceniani, natomiast pacjenci otrzymujący pirfenidon z badania *CAPACITY* mogli kontynuować leczenie w ramach badania *RECAP* (96% pacjentów kontynuowało udział w badaniu klinicznym). Uzyskana krzywa przeżycia opisuje zatem dynamikę zgonów w 7-letnim okresie od rozpoczęcia terapii pirfenidonem w populacji bliskiej populacji ITT (z ang. *intention-to-treat*).

W przypadku ramienia BSC dane o przeżyciu ogółem są znacznie bardziej ograniczone i sięgają maksymalnie 2 lat od początku obserwacji. Analogicznie jak w przypadku ramienia pirfenidonu, dane z obu badań *ASCEND* i *CAPACITY* dostępne były dla okresu 52 tygodni, po których przerywano obserwację w badaniu *ASCEND*. Pacjenci w badaniu *CAPACITY* mogli natomiast po 72 tygodniach od ran-

domizacji rozpocząć terapię pirfenidonem w ramach badania *RECAP*, w związku z czym istniała możliwość oceny przeżycia tych pacjentów w dłuższym horyzoncie. Jednocześnie należy zauważyć, że wszelkie analizy w oparciu o dane w horyzoncie przekraczającym 72 tygodnie wiążą się z bardzo dużą niepewnością – tylko 13% (45/347) pacjentów z podstawowej kohorty BSC z badania *CAPACITY* włączonych zostało do badania *RECAP*. Można oczekiwać, że chorzy, którzy rezygnowali z możliwości udziału w badaniu *RECAP* to osoby zdrowsze, u których proces chorobowy postępował łagodniej.

Przeprowadzona analiza bezpośrednich danych o przeżyciu pacjentów obejmowała ponadto ocenę proporcjonalności hazardu dla porównywanych krzywych. W przypadku, gdy spełnione jest założenie o proporcjonalności hazardu dla krzywych przeżycia, możliwe jest wykorzystanie w analizie modelu, w którym tylko do jednej krzywej jest dopasowywany bezpośrednio opis parametryczny (np. do krzywej opisującej prawdopodobieństwo przeżycia w ramieniu pirfenidonu), natomiast druga krzywa ekstrapolowana jest przez zastosowanie odpowiedniego współczynnika hazardu względem parametrów pierwszej krzywej. Na podstawie przeprowadzonych testów wykluczono hipotezę proporcjonalnego hazardu, co oznacza, że najbardziej wiarygodnym sposobem przeprowadzenia ekstrapolacji jest zastosowanie odrębnego modelowania dla każdego ocenianego ramienia, przy czym optymalnie powinno się stosować ten sam model parametryczny do analizowanych krzywych (*Latimer 2013*).

### Badania epidemiologiczne

Ze względu na ograniczenia danych dla ramienia BSC – krótki okres obserwacji i brak możliwości estymacji w oparciu o dane z ramienia pirfenidonu przy założeniu proporcjonalnego hazardu, przeprowadzono analizę danych z rejestrów zidentyfikowanych na podstawie przeglądu literatury

[REDACTED]. Dostępne autorom źródła danych obejmowały następujące opracowania:

- *Strand 2014*: w opracowaniu porównywane są wieloletnie zmiany wydolności płuc w populacji ze śródmiąższowym zapaleniem płuc i z idiopatycznym zwłóknieniem płuc. Dane zbierane były w okresie 1985-2011 i obejmują m.in. krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia ogółem pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (N = 321). Mediana przeżycia w tej populacji wyniosła 4,4 roku, natomiast przeżycie 10-letnie wyniosło około 15%.
- *Valeyre 2013*: w opracowaniu raportowano wyniki prospektywnej analizy 246 pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc z 24 ośrodków we Francji objętych obserwacją w latach 2007-2010. W populacji z badania u znacznego odsetka pacjentów występowały choroby współistniejące (15,8% - nowotwór obecnie lub w przeszłości. 16,7% - choroba wieńcowa,

21,5% - cukrzyca). Jednoroczne przeżycie w tym badaniu wyniosło 82%, przeżycie dwuletnie: 60%, natomiast trzyletnie: 37%.

- *Bjoraker 1998*: analiza retrospektywna danych 104 pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, u których przeprowadzono otwarte biopsje płuca w ośrodku Mayo Clinical Center pomiędzy 1976 a 1985 r. Mediana przeżycia całkowitego w tej grupie wyniosła 3,8 roku po diagnozie z wykorzystaniem biopsji, natomiast przeżycie 10-letnie wyniosło 27%.

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące charakterystyki pacjentów w ramieniu BSC z badań ASCEND/CAPACITY i z odnalezionych badań epidemiologicznych (Tabela 5).

*Tabela 5. Charakterystyka bazowa populacji – dane z rejestrów (naturalny przebieg choroby) i dane z ramienia BSC z badań ASCEND/CAPACITY.*

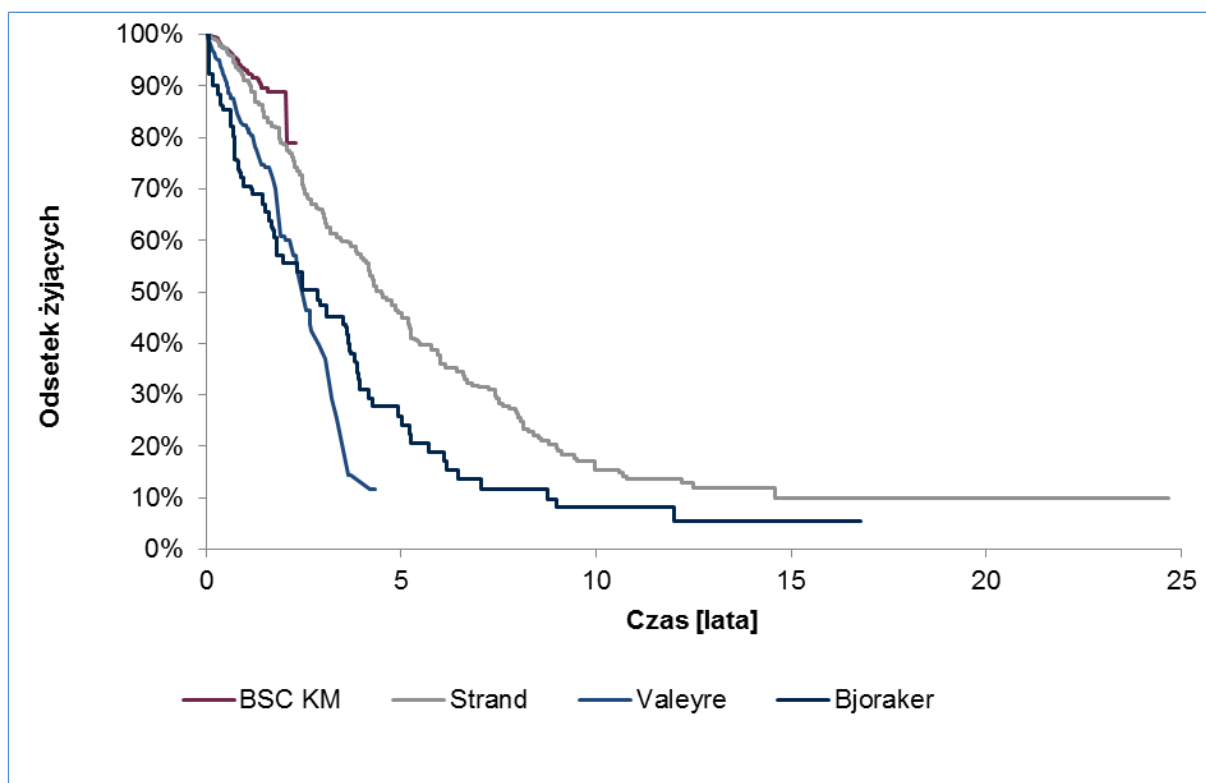
Parametr	ASCEND/CAPACITY*	Strand 2014	Valeyre 2013	Bjoraker 1998
Populacja				
Liczba pacjentów	624	321	246	104
Wiek (SD)	67,1 (7,5)	66,1 (9,1)	68 (10,7)	61,7 (10,6)
Mężczyźni (%)	465 (74,5%)	240 (74,8%)	192 (78,0%)	54 (51,9%)
Struktura rasowa				
Rasa biała (%)	590 (94,60%)	311 (97,80%)	–	–
Pochodzenie azjatyckie (%)	17 (2,70%)	4 (1,26%)	–	–
Rasa czarna (%)	6 (1,00%)	1 (0,31%)	–	–
Inne (%)	11 (1,80%)	2 (0,63%)	–	–
Brak danych (%)	–	3 (0,90%)	246 (100%)	104 (100%)
Parametry kliniczne				
FVC (SD)	72,0 (13,6)	71,4 (17,4)	76 (21,0)	79 (19,0)
DL <sub>CO</sub> (SD)	45,6 (11,1)	52,3 (18,7)	47 (17,0)	48 (13,0)

\* dane z ramion BSC.

Dane o przeżyciu z tych badań w postaci wykresów zostały przez autorów modelu obliczeniowego sczytane przy wykorzystaniu aplikacji GetData Graph Digitizer. Porównanie krzywych przeżycia z badań ASCEND/CAPACITY/RECAP i z odnalezionych rejestrów przedstawione zostało na wykresie poniżej (Wykres 3).



Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera – dane z badań klinicznych (ramię BSC) i z rejestrów.



Ze względu na fakt, że charakterystyka pacjentów z opracowania *Strand 2014* była zbliżona do charakterystyki populacji z badań klinicznych, a dostępne dane obejmują wyniki w długim okresie i opracowane zostały na podstawie danych bardziej aktualnych niż w innych rejestrach, w analizie zdecydowano się wykorzystać w ocenie naturalnego przebiegu choroby wyniki z badania *Strand 2014*. Populacja z tego badania była podobna do populacji z badań *ASCEND/CAPACITY* w odniesieniu do wieku, płci, struktury rasowej i FVC.  $DL_{CO}$  u pacjentów z opracowania *Strand 2014* było wyższe niż w badaniach *ASCEND/CAPACITY*, co może sugerować, że pacjenci w tym rejestrze mieli nieco mniej zaawansowaną postać choroby. Jednocześnie trudno ocenić, czy ewentualna różnica w zaawansowaniu choroby może wiązać się z dłuższym przeżyciem pacjentów z opracowania *Strand 2014* w porównaniu z pacjentami z badań *ASCEND/CAPACITY*. Wskazana różnica parametrów wyjściowych pacjentów może być jednak argumentem wspierającym dla uzasadnienia, że uwzględnienie w analizie danych z rejestru *Strand 2014* do oceny prawdopodobieństwa przeżycia w ramieniu BSC nie wiąże się z założeniem nadmiernie zaawansowanej fazy choroby u pacjentów w ramieniu BSC (w porównaniu z ramieniem pirfenidonu). Odsetki pacjentów, przeżywających co najmniej 72 tygodnie od początku obserwacji (czas, dla którego dostępne są odpowiednio wiarygodne dane z badań klinicznych) jest zbliżony dla opracowania *Strand 2014* i wyników z badań *ASCEND/CAPACITY* (Tabela 6).

Tabela 6. Przeżycie ogółem – porównanie danych z ASCEND/CAPACITY i z rejestrów.

Parametr	ASCEND/CAPACITY*	Strand 2014	Valeyre 2013	Bjoraker 1998
Przeżycie w 52. tygodniu [odsetek]	0,932	0,910	0,823	0,706
Przeżycie w 72. tygodniu [odsetek]	0,907	0,863	0,763	0,689
Mediana ogólnego przeżycia [lata]	–	4,50	2,34	2,85

\* dane z ramion BSC.

#### 2.12.4. Ekstrapolacja danych z badań klinicznych i rejestrów dla celów modelowania

Do wieloletnich danych o przeżyciu – z badań ASCEND/CAPACITY/RECAP dla ramienia pirfenidonu i z rejestru opisanego w opracowaniu Strand 2014 dla ramienia BSC w celu ekstrapolowania wyników poza horyzont dostępnych danych dopasowano modele parametryczne przeżycia. W ramach tego procesu testowane były następujące rozkłady opisujące dynamikę przeżycia pacjentów:

- rozkład wykładniczy,
- rozkład Weibulla,
- rozkład lognormalny
- rozkład log-logistyczny.

Poziom dopasowania modeli parametrycznych do danych oceniany był na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i bayesowskiego kryterium informacyjnego Schwarz (BIC). Oba powyższe kryteria stanowią kompromis pomiędzy oceną zgodności dopasowania modelu do danych (z ang. *goodness-of-fit*) a oceną jego złożoności. Kompromis ten wynika bezpośrednio z konstrukcji obu miar. Wzór opisujący pierwsze kryterium ma postać  $AIC = 2k - 2\ln(L)$ , gdzie  $L$  jest funkcją wiarygodności dla badanego modelu, a  $k$  liczbą uwzględnionych przez model parametrów. Kryterium AIC preferuje więc modele o lepszym dopasowaniu, wartościując jednocześnie negatywnie każdy uwzględniony dodatkowy parametr (model bardziej złożony jest oceniany gorzej niż model prostszy). Im większa wartość AIC, tym badany model jest „gorszy” od pozostałych.

Kryterium BIC dodatkowo wprowadza do powyższej formuły liczbę obserwacji  $n$ , dając tym samym wzór o postaci  $BIC = k\ln(n) - 2\ln(L)$ . Jak łatwo zauważyć, oba kryteria zgodność dopasowania modelu liczą więc w ten sam sposób a praktyczna różnica opiera się na tym, że BIC bardziej od AIC „preferuje” modele o mniejszej liczbie parametrów / obserwacji.

Jednocześnie należy przy tym pamiętać, że kryteria AIC i BIC nie mają własnych interpretacji – samo ich oszacowanie nic nie mówi o jakości pojedynczego modelu, dopiero porównanie go z innym mode-

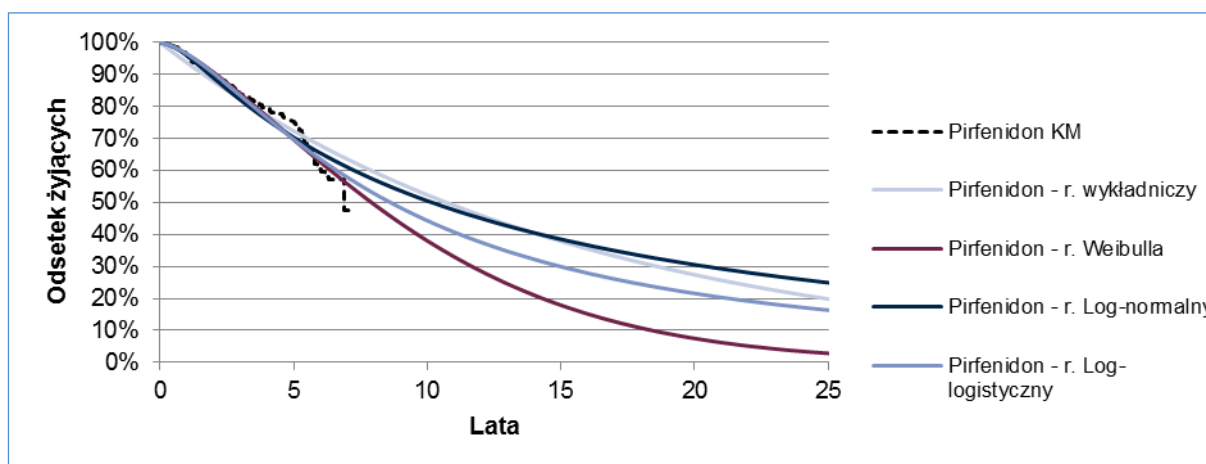
lem w kontekście tych miar nadaje uzyskanym wynikom znaczenie. Mając na względzie powyższe aspekty, najlepszy poziom dopasowania charakteryzował krzywe określone przy wykorzystaniu rozkładu log-logistycznego (Tabela 7).

Tabela 7. Dopasowanie modeli do danych z badań ASCEND/CAPACITY/RECAP i Strand 2014.

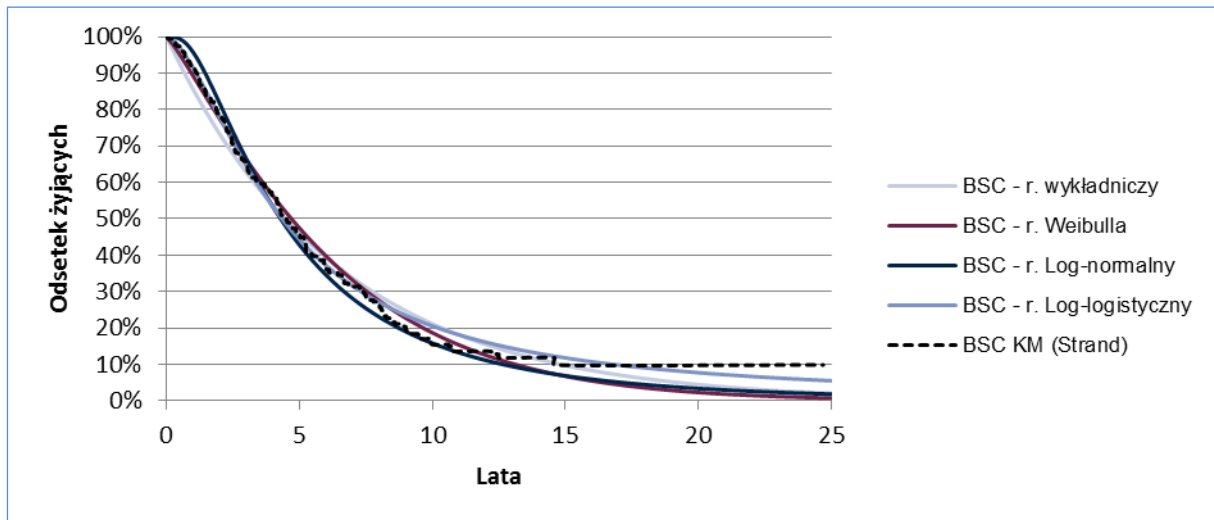
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1640,4	1650,1
Weibulla	1617,0	1636,4
Log-logistyczny	1613,5	1632,9
Lognormalny	1659,2	1678,6

Niższe wartości AIS/BIC sugerują lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych, zatem na ich podstawie należy wybrać krzywą Weibulla.

Wykres 4. Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana Meiera z badań klinicznych – pirfenidon.



Wykres 5. Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z rejestru Strand – BSC.

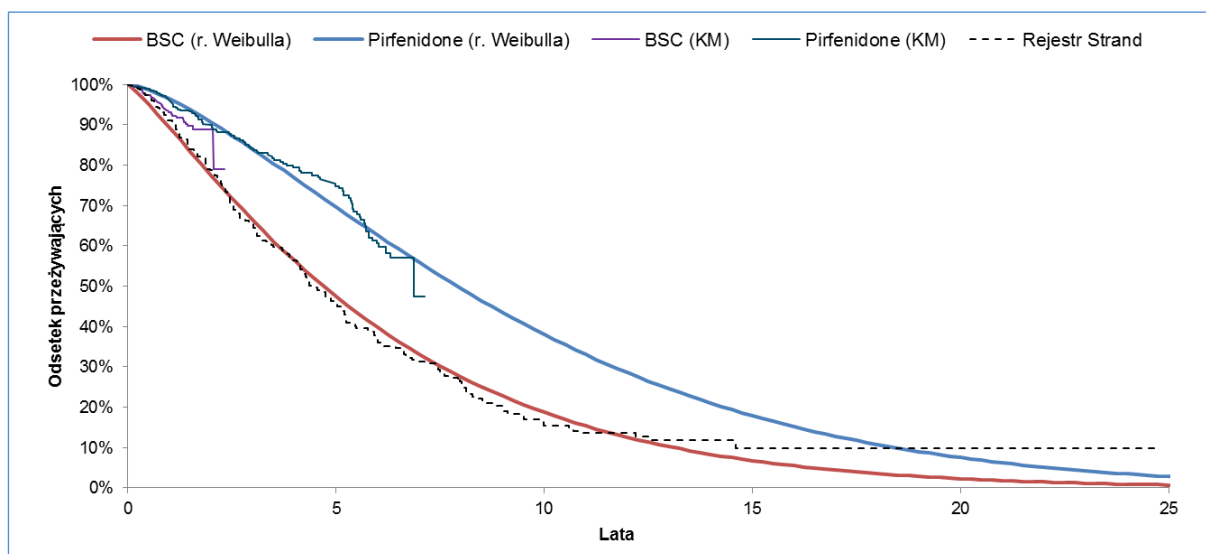


Analizując powyższe wykresy w pierwszej kolejności można zauważyć, że przewaga dopasowania z rozkładu log-logistycznego nad pozostałymi krzywymi parametrycznymi wynika w znacznej mierze z lepszego dopasowania krzywej dla tego rozkładu do krzywej Kaplana-Meiera określonej dla badania *Strand 2014* dla najdłuższego okresu obserwacji (pacjenci żyjący 15 i więcej lat od rozpoczęcia obserwacji). Jednocześnie, rozkład log-logistyczny charakteryzuje się niską wiarygodnością w aspekcie klinicznym (co potwierdzone zostało konsultacjami autorów modelu z ekspertami). W szczególności uwagę zwracają w tym modelu duże odsetki pacjentów pozostających przy życiu w odległym – przykładowo 25-letnim – horyzoncie czasowym. Mając na uwadze, że pacjenci w badaniach *ASCEND / CAPACITY* i *Strand 2014* mieli średnio około 67 lat w momencie rozpoczęcia badań, ekstrapolacja wyników uzyskanych w oparciu o model log-logistyczny oznaczałaby, że ich przeżycie ogólne jest wyższe, niż w populacji ogólnej osób w podobnym wieku.

Przyczyną powyższej nieścisłości może być sposób diagnozowania pacjentów w badaniu *Strand 2014*. Z uwagi na to, że diagnoza stawiana była przez jednego klinicystę (w badaniach *ASCEND / CAPACITY* zajmowały się tym zespoły multidyscyplinarne) w badaniu mogli zostać uwzględnieni pacjenci w istocie nie chorujący na IPF.

W ramach modelu ekonomicznego w scenariuszu podstawowym skorzystano zatem z parametrycznego modelu uzyskanego przy pomocy rozkładu Weibulla, który w ocenie dopasowania był lepszy od modeli z rozkładem wykładniczym i log-normalnym.

Wykres 6. Dopasowany do krzywych KM przeżycia całkowitego model parametryczny (rozkład Weibulla).



To dopasowanie jest w mniejszym stopniu uwarunkowane wynikami z horyzontu kilkunastoletnich obserwacji z badania *Strand 2014* i z tego powodu uzyskane w modelowaniu wyniki lepiej odpowiadają klinicznemu obrazowi choroby.

### 2.12.5. Przeżycie po przeszczepieniu płuc

Ponieważ dane o przeszczepach płuc w badaniach *ASCEND / CAPACITY* i badaniu *Strand 2014* były cenzorowane, krzywe przeżycia oszacowane w poprzednim rozdziale były odpowiednie wyłącznie dla pacjentów, którzy nie otrzymali tego świadczenia. Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep płuc (Rozdział 2.12.7) przeprowadzono zatem dodatkowe oszacowania.

Z uwagi na brak dostępnych danych z poziomu pacjentów umożliwiających oszacowanie przeżycia po przeszczepieniu płuc, w oparciu o dane odnalezione w literaturze przyjęto założenie, że pięcioletnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 60% (*Dyszkiewicz 2013*). W oparciu o ten odsetek oszacowano wskaźnik śmiertelności dostosowany do długości cyklu zastosowanego w modelu ekonomicznym. Wartość wskaźnika (0,975) oszacowana została w pięciu krokach, które dla zachowania przejrzystości obliczeń opisano literami od A do E (Tabela 8).

Tabela 8. Etapy kalkulacji kwartalnego prawdopodobieństwa przeżycia po przeszczepieniu płuc.

Krok	Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji
A	Pięcioletnie prawdop. zgonu po przeszczepieniu płuc	0,40	$A = 1 - 0,60^*$
B	Konwersja do wskaźnika pięcioletniego	0,51	$B = -\ln(1 - A)$

Krok	Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji
C	Konwersja do wskaźnika kwartalnego	0,026	$C = B / 20^{\wedge}$
D	Konwersja do kwartalnego prawdopodobieństwa zgonu	0,025	$D = 1 - \exp(-C)$
E	Kwartałne prawdopodobieństwo przeżycia	0,975	$E = 1 - D$

\* na podstawie opracowania *Dyszkiewicz 2013*;

^ 5 la = 20 kwartałów.

### 2.12.6. Przeżycie wolne od progresji

Zgodnie z przedstawioną w rozdziale 2.2 strukturą modelu ekonomicznego, obie kohorty pacjentów rozpoczynają symulację będąc w stanie zdrowia *brak progresji*. Aby określić jaki odsetek pacjentów pozostanie w wyżej wymienionym stanie w każdym kolejnym cyklu modelowania, oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji.

W badaniach klinicznych pirfenidonu przeżycie wolne od progresji zostało zdefiniowane na dwa odmiennie sposoby, ściśle zależne od definicji progresji IPF. W badaniu *ASCEND* progresję choroby zdefiniowano jako czas do wystąpienia potwierdzonego spadku %FVC o  $\geq 10\%$ , pogorszenia wyniku testu 6MWT o  $\geq 50$  m, lub zgonu pacjenta. W niezależnych badaniach wykazano, że pogorszenie wyniku w teście 6MWT ma wartość prognostyczną w przewidywaniu śmiertelności pacjentów: spadek o więcej niż 50 m w okresie 24 tygodni wiąże się z prawie trzykrotnym wzrostem ryzyka zgonu w ciągu roku (*Raghu 2012, Du Bois 2014*). Co równie istotne, pogorszenie wyniku w teście 6MWT okazało się być predyktorem śmiertelności niezależnym od zmiany %FVC (*Du Bois 2014*).

W badaniach *CAPACITY* definicja progresji w zakresie dwóch spośród trzech kryteriów była zgodna z przyjętą w badaniu *ASCEND* (spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , zgon pacjenta), jednak ostatni sprawdzany warunek nie dotyczył wyników testu 6MWT, lecz potwierdzonego spadku DL<sub>CO</sub> o  $\geq 15\%$ . Ostatnie doniesienia naukowe podzielają pogląd, że spadek DL<sub>CO</sub> w niewielkim stopniu odzwierciedla przewidywaną śmiertelność pacjentów z IPF. W zestawieniu ze złożonością procedury pomiaru tego parametru i dużą rozbieżnością wyników pomiarów uzyskiwanych w różnych laboratoriach, zmiana w zakresie DL<sub>CO</sub> jest ogólnie postrzegana jako mniej rzetelny od zmiany %FVC prognostyk przebiegu IPF (*Maher 2013, Du Bois 2011, Flaherty 2003, King 2005*).

Wziąwszy pod uwagę powyższe argumenty, dla potrzeb niniejszej analizy przyjęto definicję przeżycia wolnego od progresji opartą o zbiorcze dane z badań *ASCEND* i *CAPACITY*, które skalibrowano dla osiągnięcia zgodności z definicją progresji choroby zastosowanej w badaniu *ASCEND*, jako czas do wystąpienia potwierdzonego spadku %FVC o  $\geq 10\%$ , pogorszenia wyniku testu 6MWT o  $\geq 50$  m, lub zgonu pacjenta. Przeprowadzona metaanaliza wyżej opisanych badań wykazała występowanie istot-

nej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pacjentów stosujących pirfenidon i placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji na korzyść pirfenidonu, tj. HR = 0,66 [95% CI: 0,54; 0,80] (Aestimo AEK 2015).

Tabela 9. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pirfenidonu (PIR) i placebo (PLC) w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Badanie	Liczba pacjentów		HR [95% CI]	Czas obserwacji [tyg.]	Ocena Jadad
	PIR	PLC			
ASCEND	278	277	0,57 [0,43; 0,77]	52	4
CAPACITY 2	174	174	0,64 [0,44; 0,95]	72	5
CAPACITY 1	171	173	0,84 [0,58; 1,22]	72	5
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>623</b>	<b>624</b>	<b>0,66 [0,54; 0,80]</b>	–	–

Analogicznie do przypadku przeżycia ogólnego, w celu ekstrapolowania danych z badań klinicznych, których horyzont był ograniczony do 52 (ASCEND) lub 72 (CAPACITY) tygodni, również w zakresie przeżycia wolnego od progresji przeanalizowano dane z poziomu pacjentów. Krzywe Kaplana-Meiera z badań ASCEND i CAPACITY w zakresie przeżycia wolnego od progresji przedstawiono na poniższym wykresie. Dane z badania RECAP nie były dostępne, ponieważ nie zdefiniowano w nim punktu końcowego odpowiadającego analizowanemu parametrowi.

Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera w zakresie przeżycia wolnego od progresji – zbiorcze dane z badań ASCEND/CAPACITY.

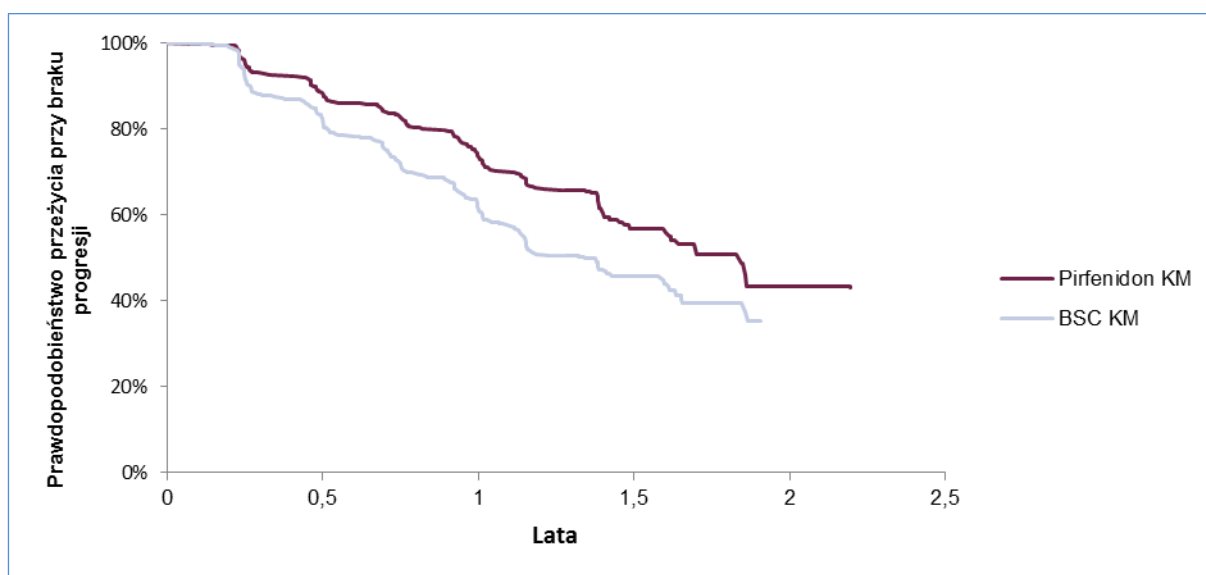


Tabela 10. Liczba osób zagrożonych progresją/zgonem w kolejnych okresach – dane dla krzywych Kaplana-Meiera.

Czas (tydzień)	Liczba przypadków zagrożonych					
	0	24	48	72	96	120
PIR	623	556	468	149	27	0
PLC	624	519	400	120	23	0

Test proporcjonalności hazardu przeprowadzony dla danych o przeżyciu wolnym od progresji nie wykluczył testowanej hipotezy. Jednakże, ze względu na zachowanie spójności w obliczeniach krzywych przeżycia i krzywych przeżycia wolnego od progresji, zdecydowano się dla krzywych przeżycia wolnego od progresji zastosować modelowanie parametryczne tego samego typu, jakie zastosowano dla przeżycia ogółem.

Do danych z badań ASCEND/CAPACITY dla ramienia pirfenidonu i BSC w celu ekstrapolowania wyników poza horyzont dostępnych danych dopasowano modele parametryczne przeżycia wolnego od progresji. W ramach tego procesu testowano poniższe rozkłady opisujące dynamikę przeżycia pacjentów wolnego od progresji:

- rozkład wykładniczy,
- rozkład Weibulla,
- rozkład lognormalny
- rozkład log-logistyczny.

Poziom dopasowania modeli parametrycznych do danych oceniany był analogicznie względem przeżycia ogólnego na podstawie kryteriów AIC i BIC. Najlepszy poziom dopasowania wykazały krzywe określone przy wykorzystaniu rozkładu lognormalnego, dlatego ten rozkład wykorzystany został w obliczeniach (Tabela 7, Wykres 8).

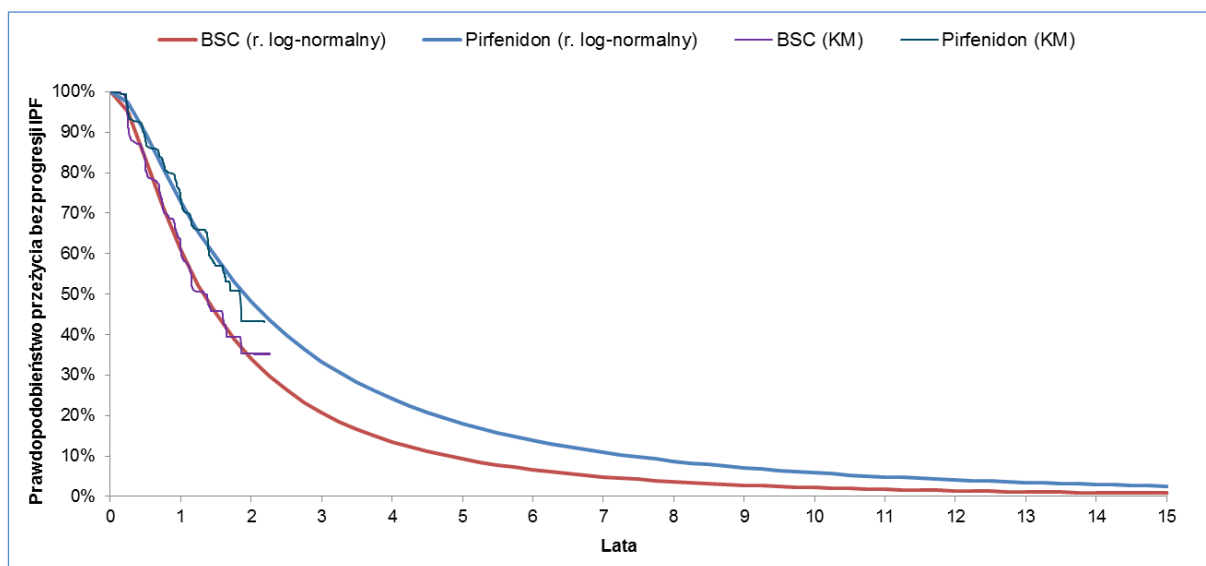
Tabela 11. Dopasowanie modelu do danych z badań ASCEND/CAPACITY\*.

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	4,414	4,423
Weibulla	4,334	4,351
Log-logistyczny	4,321	4,338
Lognormalny	4,302	4,319

\* Niższe wartości AIC/BIC sugerują lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych.



Wykres 8. Dopasowany do krzywych KM przeżycia wolnego od progresji model parametryczny (rozkład lognormalny).



### 2.12.7. Przeszczepienie płuc

Aby określić liczbę pacjentów w obu modelowanych kohortach, przechodzących w kolejnych cyklach symulacji ze stanu zdrowia progresja do stanu *przeszczep płuc*, oszacowano kwartalne prawdopodobieństwo przeszczepu płuc.

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, pacjenci z IPF kwalifikują się do przeszczepienia płuc, gdy znajdują się w zaawansowanym stadium choroby i jeżeli ich wiek nie przekracza 65. roku życia (Grodzki 2007). Analogiczne założenie z zakresu wieku pacjentów przyjęto w modelu ekonomicznym na podstawie badań ASCEND/CAPACITY, skąd pobrano odsetki pacjentów pozostających poniżej 65. roku życia po każdym czterech kolejnych cyklach symulacji (cztery trzymiesięczne cykle równają się jednemu rokowi). Przyjęto także, że wszyscy pacjenci będący w dostatecznie zaawansowanym stanie choroby, aby z tego powodu kwalifikować się do przeszczepu płuc, są ujęci w stanie zdrowia *progresja*. W znajdującej się poniżej tabeli (Tabela 12) przedstawiono zestawienie odsetków pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia płuc ze względu na kryterium wiekowe.

Tabela 12. Odsetki pacjentów kwalifikujące się do otrzymania przeszczepu płuc ze względu na kryterium wieku.

Cykl	Odsetek pacjentów <65 lat	Cykl	Odsetek pacjentów <65 lat
0	35,28%	52	2,65%
4	31,11%	56	2,17%
8	27,19%	60	1,76%

Cykl	Odsetek pacjentów <65 lat	Cykl	Odsetek pacjentów <65 lat
12	23,18%	64	1,52%
16	19,57%	68	1,12%
20	16,12%	72	0,96%
24	12,75%	76	0,48%
28	9,86%	80	0,32%
32	8,18%	84	0,32%
36	6,82%	88	0,32%
40	5,61%	92	0,16%
44	4,41%	96	0,08%
48	3,61%	100+	0%

W badaniach *ASCEND/CAPACITY* około 1,8% pacjentów w grupie leczonej pirfenidonem i 1,3% w grupie otrzymującej placebo otrzymało przeszczep płuc. Różnica w tym zakresie jest zatem na tyle niewielka, że zasadne jest przyjęcie założenia, że zastosowane leczenie nie ma wpływu na prawdopodobieństwo otrzymania wyżej wymienionego świadczenia.

Dla pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia płuc, oszacowano zatem kwartalne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu płuc, oparte na dostosowanych do polskich warunków danych źródłowych. Skorzystano z danych polskich dotyczących prognozowanej liczebności populacji ogólnej w Polsce oraz liczby przeszczepień płuc.

Chorobowość IPF

a odsetek przeszczepień płuc związanych z IPF określono na podstawie danych z międzynarodowego rejestru ISHLT, dotyczącej struktury rozpoznań stanowiących wskazania do przeszczepienia płuc wśród pacjentów europejskich w 2014 roku (*ISHLT 2015*). Śmiertelność pacjentów związaną z przeszczepieniem oszacowano na podstawie opracowania *Dyszkiewicz 2013*. Wartości powyższych parametrów wykorzystane do obliczenia prawdopodobieństwa przeszczepu zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 13). Roczne i kwartalne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc wśród pacjentów z IPF poniżej 65. roku życia przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 14).

Tabela 13. Parametry modelu związane z przeszczepieniem płuc.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski w 2015 roku	38 479 680	Prognoza na podstawie historycznych danych GUS (Aestimo BIA 2015)
Chorobowość IPF		
Liczba przeszczepień płuc w Polsce w 2014 roku	18	Poltransplant 2014
Odsetek przeszczepień płuc związanych z IPF	14,4%	ISHLT 2015
Odsetek pacjentów <65 rż	35,28%	ASCEND/CAPACITY (cykl zerowy symulacji)
Kwartalne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc	2,52%	Dyszkiewicz 2013 (Rozdział 2.12.5)

Oszacowane kwartalne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc wynosi 2,52%.

Tabela 14. Roczne i kwartalne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc wśród pacjentów z IPF poniżej 65. roku życia.

Parametr	Wartość
Roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc u pacjentów z IPF <65 r.ż.	0,21%
Kwartalne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc u pacjentów z IPF <65 r.ż.	0,05%

Przyjęte w modelu kwartalne (na 1 cykl modelu) prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc u pacjentów z IPF < 65 r.ż. wynosi 0,05%.

### 2.12.8. Śmiertelność związana z IPF

W analizie klinicznej wykazana została przewaga pirfenidonu nad placebo w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności związanej z IPF. Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazuje na istnienie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami, tj. RR = 0,32 [95% CI: 0,14; 0,75] (Tabela 15).

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do śmiertelności związanej z IPF w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Badanie	PIR		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	OB [tyg.]	Jadad
	n/N	%	n/N	%					
<b>śmiertelność związana z IPF</b>									
ASCEND	3/278	1	7/277	3	0,43 [0,11; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	52	4
CAPACITY	4/345	1	15/347	4	0,27 [0,09; 0,80]	-0,03 [-0,06; -0,01]	31,61 [17,91; 134,46]	52	5

Badanie	PIR		PLC		RR	RD	NNT	OB	Jadad
	n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	[tyg.]	
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7/623</b>	<b>1</b>	<b>22/624</b>	<b>4</b>	<b>0,32 [0,14; 0,75]</b>	<b>-0,02 [-0,04; -0,01]</b>	<b>44,87 [25,90; 167,70]</b>	<b>52</b>	<b>-</b>
CAPACITY	12/345	3	25/347	7	0,48 [0,25; 0,95]	-0,04 [-0,07; -0,004]	26,84 [14,16; 257,22]	72	5

W modelu – w związku z ekstrapolowaniem krzywych przeżycia poza okres badania konieczne jest niezależne określenie odsetka zgonów ogółem, które są związane z IPF, w związku z czym w obliczeniach wykorzystane zostały dane o śmiertelności związanej z IPF określone przez autorów modelu obliczeniowego bezpośrednio w oparciu o pełne dane z poziomu pacjentów dla wszystkich danych z badań klinicznych dla pirfenidonu. Zgodnie z tymi danymi, 57,89% zgonów w ramieniu pirfenidonu i 72,22% zgonów w ramieniu BSC związanych było z IPF (Tabela 16).

Tabela 16. Odsetek zgonów związanych z IPF.

Parametr	Pirfenidon	BSC
Odsetek zgonów związanych z IPF	57,89%	72,22%

Należy zwrócić uwagę, że przyjęta relacja pomiędzy zgonami związanymi z IPF pomiędzy porównywanymi ramionami jest określona na korzyść BSC w porównaniu z wynikami analizy klinicznej. Zarówno ocena ryzyka śmiertelności związanej z IPF z analizy klinicznej, jak i zestawienie tej śmiertelności ze śmiertelnością ogółem z analizy klinicznej wskazuje na większą przewagę pirfenidonu nad komparatorem (zarówno przy ocenie różnicy odsetka osiągniętych odsetków jak i relacji tych odsetków). Z tego powodu, przyjęcie w modelowaniu parametrów określonych przez autorów modelu w oparciu o dane własne należy uznać za rozwiązanie konserwatywne.

Odsetek zgonów, jakie związane są z IPF wpływa wyłącznie na koszty (zgon związany z IPF wiąże się w modelu z dodatkowymi kosztami – por. 2.14.7).

### 2.12.9. Podsumowanie danych o efektywności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie założeń z zakresu efektywności klinicznej przyjęte w modelu ekonomicznym (Tabela 17).

Tabela 17. Założenia dotyczące efektywności klinicznej przyjęte dla potrzeb modelowania.

Parametr	PIR	BSC	LT
Przeżycie ogółem	Dopasowanie rozkładu Weibulla do krzywej Kaplana-Meiera z	Dopasowanie rozkładu Weibulla do krzywej Kaplana-Meiera z	Stały odsetek kwartalnego prze-

Parametr	PIR	BSC	LT
	badań <i>ASCEND/CAPACITY/RECAP</i> (rozdział 2.12.4)	danych z opracowania <i>Strand 2014</i> (rozdział 2.12.4)	życia (0,975 rozdział 2.12.5)
Przeżycie wolne od progresji	Krzywa K-M dopasowana w oparciu o rozkład lognormalny do danych <i>ASCEND/CAPACITY</i> (rozdział 2.12.6)	Krzywa K-M dopasowana w oparciu o rozkład lognormalny do danych <i>ASCEND/CAPACITY</i> (rozdział 2.12.6)	–
Przeszczepienie płuc	0,05% na cykl – pacjenci po progresji < 65 roku życia		Pacjent pozostaje w stanie do zgonu

## 2.13. Użyteczności stanów zdrowia

### 2.13.1. Ogólna jakość życia pacjentów z IPF

Na jakość życia pacjentów z IPF negatywny wpływ ma szereg aspektów choroby zarówno o podłożu medycznym, jak i pozamedycznym. Już sama diagnoza może wywołać trwały stres i niepokój skutkujące izolowaniem się od społeczeństwa, poczuciem osamotnienia czy nawet depresją, co ma bezpośrednie przełożenie na zmniejszoną satysfakcję pacjenta z życia prywatnego i zawodowego.

Idiopatyczne zwłóknienie płuc nie przejawia się występowaniem wyłącznie typowych objawów pod postacią duszności, odruchów kaszlu i malejącej wydajności płuc, ale również ich następstwami, takimi jak chroniczne zmęczenie lub hipoksemia (niedobór tlenu we krwi). Wskutek hipoksemii pacjenci wymagają dodatkowej suplementacji tlenu, co często bywa pierwszym, kluczowym krokiem do trwałej utraty samodzielności (*Giot 2013*). Pacjenci z IPF deklarują również, że choroba odciska największe piętno na ich mobilności, relacjach społecznych, możliwościach wypoczynku, wydajności pracy i ogólnym spowolnieniu tempa życia.

Wszystkie opisane powyżej elementy składają się na obraz pacjentów, których życie wraz z postępowaniem choroby zaczyna koncentrować się na trudnościach i ograniczeniach związanych z IPF (*De Vries 2000*). Kluczowe w kontekście jakości życia pacjentów jest zatem dostęp do skutecznej terapii, która spowolni rozwój choroby i tym samym korzystnie wpłynie na ich samopoczucie.

### 2.13.2. Wyniki pomiarów jakości życia w badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych dla pirfenidonu (*ASCEND* i *CAPACITY*) pomiary jakości życia pacjentów przeprowadzone zostały za pomocą kwestionariuszy SGRQ (z ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*), WHO-QoL (z ang. *World Health Organisation Quality of Life*) oraz SOBQ (z ang. *Shortness of Breath Questionnaire*). Narzędzia te nie powstały jednak z myślą o pacjentach z IPF, przez co uzyskane na ich podstawie pomiary mogą nie oddawać pełnego obrazu wpływu skutków choroby na jakość życia pacjentów.

Jednocześnie zasadniczym ograniczeniem powyższych narzędzi w kontekście oceny jakości życia jest fakt, że otrzymane przy ich użyciu wyniki nie mogą posłużyć jako źródło danych dla modelu ekonomicznego. Nie mierzą one użyteczności przypisanych do stanów zdrowia i odzwierciedlających preferencje społeczeństwa dotyczące tych stanów, ale związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów w momencie dokonywania pomiaru. O ile tego rodzaju pomiary znajdują zastosowanie w badaniach skuteczności klinicznej technologii medycznych, ponieważ wiążą obiektywne efekty stosowanych terapii z subiektywną oceną samopoczucia pacjenta, o tyle w analizach kosztów-użyteczności, jaką jest niniejsza analiza, w ocenie jakości życia bardziej pożądane są oceny dokonywane za pomocą standardowych generycznych instrumentów pomiaru jakości życia, które w zestawieniu z odpowiednimi danymi o preferencjach społeczeństwa pozwalają na określenie użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w skali od zera do jeden.

Ze względu na powyższe ograniczenia danych o jakości życia raportowanych w badaniach klinicznych, wymagane było zastosowanie alternatywnego podejścia mającego na celu zidentyfikowanie wartości użyteczności stanów zdrowia raportowanych w literaturze.

### 2.13.3. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w literaturze

Ze względu na to, że z obiektywnych przyczyn dane dotyczące jakości życia pacjentów z IPF raportowane w badaniach klinicznych nie mogły zostać bezpośrednio wykorzystane w modelu ekonomicznym, przeprowadzono przegląd systematyczny literatury z zakresu analizowanego zagadnienia. Szczegółowy opis kryteriów uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu wraz ze spisem przeszukanych źródeł i strategiami wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 9.1.2).

W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 3 badania (*King 2011, Zisman 2010, Loveman 2014*), w których raportowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z IPF.

Celem badania *Loveman 2014* była ocena skuteczności oraz kosztowej efektywności aktualnie dostępnych metod leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. W tym celu autorzy analizy wykonali systematyczne przeszukanie baz danych by zidentyfikować badania kliniczne, badania oceniające jakość życia oraz analizy ekonomiczne dotyczące terapii IPF. Do przeglądu publikacji dotyczących jakości życia pacjentów włączano badania, w których wykorzystywany był kwestionariusz EQ-5D lub kwestionariusz *St Georges Respiratory Questionnaire*. W modelu wykonanym przez autorów *Loveman 2014* uwzględniono następujące stany zdrowia „progresja”, „brak progresji”, „przeszczep płuc”. Wartości użyteczności przypisane tym stanom zostały oszacowane w oparciu o badania oceniające jakość życia chorych z IPF odnalezione w przeglądzie systematycznym. W analizie wartości użyteczności odpowiadające poszczególnym stanom nie zostały zróżnicowane w zależności od terapii.

Wieloośrodkowe badanie *King 2011* przeprowadzone w 119 ośrodkach zlokalizowanych na terenie 19 państw, (badanie *BUILD-3*), miało na celu wykazanie skuteczności bosentanu w redukcji progresji IPF oraz związanej z chorobą śmiertelności. W badaniu wzięło udział łącznie 616 pacjentów powyżej 18. roku życia, przy czym większość ( $n=407$ ) pacjentów została przydzielona do ramienia bosentanu. Autorzy badania zdefiniowali populację pacjentów jako łagodne lub umiarkowane IPF, trwające nie dłużej niż 3 lata i potwierdzone uprzednio biopsją płuca.

Drugie z odnalezionych badań, znane szerzej pod akronimem *STEP-IPF* (*Zisman 2010*) realizowane było przy wsparciu sieci IPFNet, ośrodków naukowych zlokalizowanych na terenie USA, realizujących badania mające na celu opracowanie efektywnych terapii dla pacjentów zarówno w początkowej, jak i bardziej zaawansowanych stadiach IPF. Dodatkowo dwa badania realizowane przez IPFNet zostały dostarczone przez Wnioskodawcę: *PANTHER-IPF* (*IPFCRN 2014, Raghu 2012*) oraz *ACE-IPF* (*Noth 2012*), które również uwzględniono w niniejszej analizie.

W badaniu *STEP-IPF* wzięło udział 180 pacjentów z IPF, spośród których 89 pacjentów w okresie 12 tygodni przyjmowało sildenafil, natomiast reszta otrzymywała placebo. Celem badania było sprawdzenie prawdziwości hipotezy, że terapia sildenafiliem przyczyni się do zwiększenia wyników testu 6MWT, zmniejszenia problemów związanych z dusznościami i poprawą jakości życia. Badanie przeprowadzono w populacji z zaawansowaną postacią choroby, zdefiniowaną jako  $DL_{CO} < 35\%$ .

Badanie kliniczne *PANTHER-IPF* objęło łącznie 264 pacjentów w wieku od 35 do 80 lat, którzy wykazywali objawy łagodnego lub umiarkowanego IPF definiowanych jako  $FVC \geq 50\%$  i  $DL_{CO} \geq 30\%$ . Celem badania była ocena skuteczności leczenia IPF N-acetylocysteiną w porównaniu z placebo w 60-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dane o użytecznościach z tego badania dostępne są tylko dla części pacjentów (wyniki częściowe opublikowane przed zakończeniem projektu).

W ostatnim z kolei badaniu *ACE-IPF* testowano hipotezę o skuteczności warfaryny w zakresie redukcji liczby hospitalizacji, śmiertelności a także spadków w FVC u pacjentów z postępującym IPF. Postępujące IPF zostało zdefiniowane jako objawy pogorszenia się objawów duszności lub bezwzględna redukcję:  $FVC \geq 10\%$ ,  $DL_{CO} \geq 15\%$ .

Zestawienie użyteczności oszacowanych w powyższych badaniach przedstawiono w znajdującej się poniżej tabeli (Tabela 18). Użyteczności opracowane zostały przy wykorzystaniu kwestionariusz EQ-5D (EuroQol 5D).

Tabela 18. Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia uzyskane w badaniach odnalezionych w literaturze.

Badanie	Opis populacji	Ramię badania	Liczba pacjentów	Użyteczność (SD)*
<i>PANTHER-IPF</i> ( <i>IPFCRN 2014</i> )	Łagodne lub umiarkowane IPF	N-acetylocysteina	77	0,800 (0,200)
		Placebo	78	0,800 (0,200)
<i>King 2011</i>	Łagodne lub umiarkowane IPF	Bosentan	407	0,758 (0,185)
		Placebo	209	0,718 (0,242)
<i>ACE-IPF</i> ( <i>Noth 2012</i> )	Postępujące IPF	Warfaryna	73	0,700 (0,200)
		Placebo	72	0,800 (0,200)
<i>STEP-IPF</i> ( <i>Zisman 2010</i> )	Zaawansowane IPF	Sildenafil	91	0,710 (0,240)
		Placebo	89	0,740 (0,190)

\* ze względu na brak zaraportowanych użyteczności w publikacjach źródłowych, użyteczności pobrano ze zbiorczego opracowania NICE Clinical Guideline wydanego w czerwcu 2013 roku pod tytułem *Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis*.

W badaniu *ACE-IPF* początkowa użyteczność oszacowana w grupie pacjentów leczonych warfaryną (0,7) była niższa o 0,1 od użyteczności uzyskanej wśród pacjentów leczonych placebo; różnica ta wydaje się być znacząca w obliczu faktu, iż pacjenci byli przydzielani do poszczególnych ramion badania w sposób losowy. Różnica ta może wynikać z heterogeniczności analizowanej w badaniu populacji, mającej swoje źródło w fakcie, że przyjęta w badaniu definicja postępującego IPF oparta została wyłącznie o dolne limity dla redukcji FVC i DL<sub>CO</sub>. Innymi słowy, do badania mogli zakwalifikować się zarówno pacjenci ze stosunkowo niewielkimi spadkami powyższych parametrów (tym samym wykazujący wyższą użyteczność), jak i bardzo wysokimi redukcjami (gorszy stan zdrowia przekładający się na niższą użyteczność). Hipotetycznie, efekty tych różnic powinny zostać zniwelowane poprzez prawidłową randomizację, jednak ogólnie niewielka liczba pacjentów mogła okazać się niewystarczająca do zminimalizowania skutków wyżej opisanego podejścia.

Opisana powyżej niespójność wyników dotyczyła dwóch ramion jednego badania. Tymczasem porównanie użyteczności uzyskanych w badaniach *PANTHER-IPF* i *King 2011* – które zostały przeprowadzone w zbliżonych do siebie populacjach pacjentów o łagodnej lub umiarkowanej postaci IPF – wykazuje analogiczne nieścisłości w obserwowanych wynikach. Przykładowo, użyteczność pacjentów przyjmujących placebo w badaniu *PANTHER-IPF* równała się 0,8, tymczasem w badaniu *King 2011* wartość ta dla ramienia placebo w przybliżeniu wyniosła niecałe 0,72.

Nie sposób również wyjaśnić przyczyny nieścisłości w innych porównaniach pomiędzy badaniami – przykładowo, pacjenci z badania *STEP-IPF* przyjmujący placebo, będąc w zaawansowanym stadium choroby, wykazali wyższą użyteczność (0,74) od swoich odpowiedników z łagodnym



lub umiarkowanym IPF z badania *King 2011* (0,72), co stoi w sprzeczności z obrazem klinicznym choroby.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 19. Uśrednione wartości użyteczności przyjęte dla celów modelowania ekonomicznego w scenariuszu podstawowym.

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

\* średnia użyteczność ważona liczbami pacjentów przypisanych do ramion poszczególnych badań i średnie odchylenie standardowe.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**2.13.4. Podsumowanie**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 2.14. Koszty

W analizie ekonomicznej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na idiopatyczne włóknienie płuc. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania progresji choroby,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty przeszczepienia płuc,
- koszty leczenia u schyłku życia (w przypadku zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc).

Koszty oszacowano na podstawie obecnie obowiązujących zasad rozliczania świadczeń zdrowotnych oraz opublikowanych badań kosztowych. Koszty monitorowania progresji choroby, działań niepożądanych i leczenia u schyłku życia w sytuacji zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc i koszty pirfenidonu to koszty ponoszone przez NFZ. NFZ ponosi również – przy współpłaceniu pacjentów – koszty leków immunosupresyjnych. Przeszczepienie płuc finansowane jest z budżetu Ministra Zdrowia.

### 2.14.1. Koszt pirfenidonu (Esbriet®)

[Redacted content]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Dawkowanie pirfenidonu we wstępnym okresie leczenia (w pierwszych 2 tygodniach) określono w oparciu o zalecany schemat dawkowania początkowego:

- Od 1. do 7. dnia: jedna kapsułka trzy razy na dobę (801 mg/dobę),
- Od 8. do 14. dnia: dwie kapsułki trzy razy na dobę (1 602 mg/dobę).

Dawkowanie pirfenidonu w okresie leczenia podtrzymującego (po 2 tygodniach) określono na podstawie rzeczywistego zużycia leku w badaniach *CAPACITY* i *ASCEND*. [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęcie w analizie podstawowej rzeczywistego zużycia leku z badania RCT jest uzasadnione faktem, że schemat dawkowania pirfenidonu w badaniach RCT był identyczny, jak we wnioskowanym programie lekowym, a w opisie programu dopuszcza się również modyfikację dawkowania leków w przypadku wystąpienia w czasie leczenia działań niepożądanych, jak również okresowe przerwania terapii, w związku z czym, rzeczywiste zużycie leku w programie będzie niższe od zalecanego. [REDACTED]

Tabela 23. Dawkowanie pirfenidonu.

Badanie	N	Średnia dawka [mg] (SD)	Liczba tabletek
<i>CAPACITY</i>	343	2 086,6 (451,37)	7,81

Badanie	N	Średnia dawka [mg] (SD)	Liczba tabletek
ASCEND	276	2 127,1 (395,58)	7,97
██████	████	██████████	████

W kolejnej tabeli (Tabela 24) przedstawiono 3-miesięczny koszt terapii pirfenidonem, kolejno w wariacie z uwzględnieniem i bez uwzględniani instrumentu dzielenia ryzyka. Ze względu na niższe dawkowanie leku Esbriet® w okresie leczenia wstępnego (pierwsze 2 tygodnie), cykliczny koszt pirfenidonu przedstawiono oddzielnie dla pierwszego i następnych 3-miesięcznych cykli modelu. Koszt w wariacie z uwzględnieniem RSS przedstawiono dodatkowo w podziale na cykle nie objęte RSS zakładającym dostawy produktu Esbriet® po obniżonej cenie począwszy od 34 miesiąca terapii (tj. do 11 cyklu włącznie) oraz objęte proponowanym RSS (12 i kolejne cykle).

W modelu przyjęto, że pacjentom, którzy zmarli oraz pacjentom po przeszczepieniu płuc nie naliczane są koszty leczenia pirfenidonem.

Tabela 24. Koszt terapii pirfenidonem (analiza z / bez RSS).

Parametr	Koszt*		
	Cykl 1 (pierwsze 3 mies.)	Cykle 2-11	Cykl 12 i następne
Z uwzględnieniem RSS			
Średni koszt za tabletkę	██████	██████	██████
Liczba tabletek zużyta w cyklu	██████████	██████████	██████████
Koszt terapii pirfenidonem na cykl (3 miesiące)	██████████	██████████	██████
Bez uwzględnienia RSS			
Średni koszt za tabletkę	██████	██████	██████
Liczba tabletek zużyta w cyklu	██████████	██████████	██████████
Koszt terapii pirfenidonem na cykl (3 miesiące)	██████████	██████████	██████████

\* poniższe etapy obliczeń przedstawiono z uwzględnieniem zaokrągleń, które w modelu nie są stosowane, stąd próba ich odtworzenia na podstawie tabeli może prowadzić do minimalnie innych końcowych wartości.

W niniejszej analizie przyjęto zerowy koszt interwencji w ramieniu BSC. Koszt ewentualnych świadczeń dodatkowych – hospitalizacja lub podanie tlenu uwzględniany jest oddzielnie i naliczany odpowiednio zarówno dla ramienia BSC, jak i ramienia pirfenidonu. Wymienione powyżej metody nie są nakierowane na leczenie przyczynowe a jedynie na leczenie objawowe, które jednak nie hamuje progresji choroby a jedynie w pewnym stopniu łagodzi jej przebieg. W związku z brakiem terapii hamują-

cej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc istnieje znaczne, niezaspokojone zapotrzebowanie na właściwą terapię (z ang. *unmet medical need*). Ponieważ obecnie samo leczenie BSC nie wiąże się z zastosowaniem żadnej interwencji, uznano, że ewentualne koszty medyczne związane z terapią wspomagającą ponoszone w tym ramieniu są nieznaczące.

### 2.14.2. Przerwanie terapii pirfenidonem

W każdym cyklu modelu dla pacjentów w ramieniu pirfenidonu obliczany jest odsetek pacjentów faktycznie leczonych pirfenidonem oraz odsetek pacjentów nieotrzymujących już tego preparatu. Terapia pirfenidonem może być przerwana z powodu działań niepożądanych, decyzji pacjenta, utraty pacjenta z obserwacji lub innych przyczyn. Przyjęto, że pacjenci przerywający terapię pirfenidonem otrzymują wyłącznie leczenie objawowe.

Skumulowany odsetek pacjentów przerywających terapię pirfenidonem w stanach zdrowia *brak progresji* i *progresja* oszacowano przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera oraz 7-letnich danych z badań *ASCEND*, *CAPACITY* oraz *RECAP*. Ponieważ przeszczepienie płuc oraz wystąpienie zgonu uwzględnione są w modelu niezależnie od progresji choroby, zdarzenia te zostały potraktowane jako obserwacje cenzurowane. Obliczenia te zostały wykonane metodą Kaplana-Meiera przez autorów pierwotnej wersji modelu (*WG Consulting Healthcare*) przy zastosowaniu pakietu STATA.

Ze względu na to, że dane badań *ASCEND*, *CAPACITY* oraz *RECAP* dotyczyły jedynie okresu 7 lat, nie obejmowały one całego horyzontu czasowego skonstruowanego modelu. W celu ekstrapolacji dostępnych danych na dożywotni horyzont analizy, skorzystano z metod parametrycznych analizy przeżycia. Następujące rozkłady zostały przetestowane w celu ustalenia krzywej o najlepszym stopniu dopasowania w oparciu o kryteria informacyjne Akaikego (AIC) oraz Schwarza (BIC) (Rozdział 2.12.4):

- rozkład Weibulla,
- rozkład wykładniczy,
- rozkład log-logistyczny,
- rozkład log normalny.

Jak wynika z danych zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 25), najlepsze dopasowanie do danych z badań *ASCEND*, *CAPACITY* oraz *RECAP* reprezentuje krzywa z rozkładem Weibulla.

Tabela 25. Wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych.

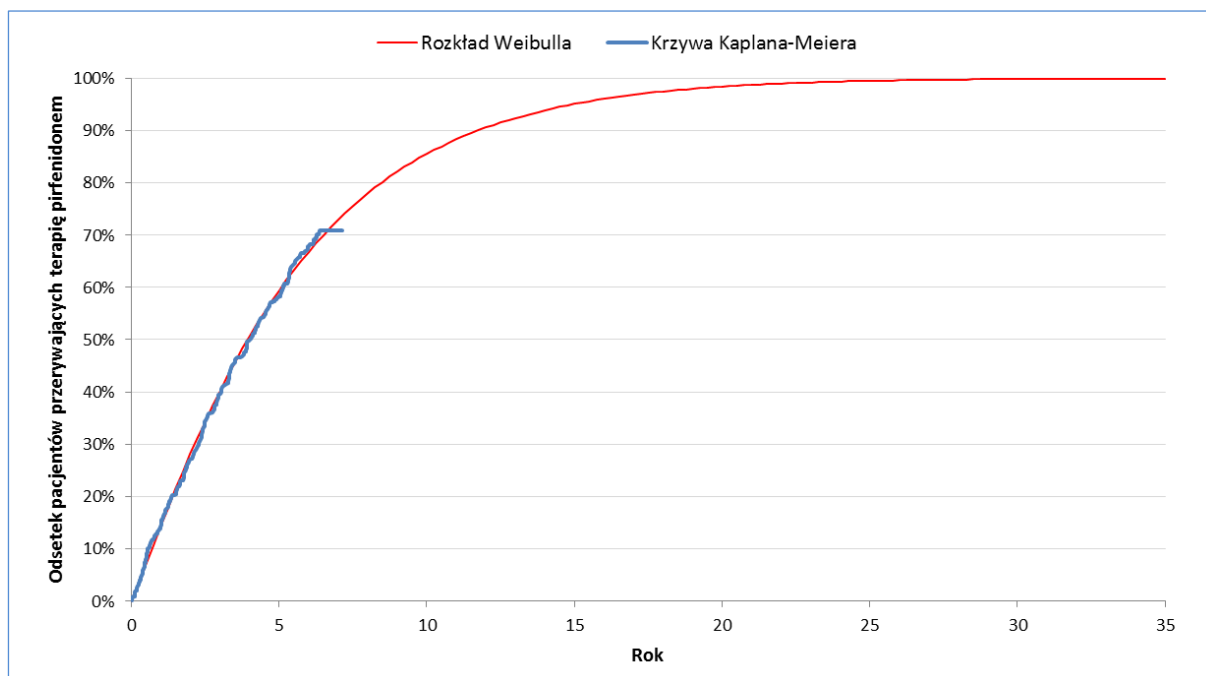
Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1269	1278



Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1271	1275
Log-logistyczny	1279	1288
Lognormalny	1294	1303

Ostatecznie krzywa Weibulla została wybrana do prognozy wartości odsetka pacjentów przerywających terapię w ramieniu pirfenidonu w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniona krzywa Weibulla oraz krzywa Kaplana-Meiera zostały zobrazowane na wykresie poniżej (Wykres 9).

Wykres 9. Krzywa Weibulla i krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów przerywających terapię pirfenidonem.



Otrzymane w ten sposób prawdopodobieństwa przerwania terapii pirfenidonem z powodu działań niepożądanych, decyzji pacjenta, utraty pacjenta z obserwacji lub innych przyczyn dla kolejnych cykli przedstawiono w aneksie (Rozdział 9.2).

[Obszar ten jest całkowicie zamazany czarnymi kreskami.]

[Redacted text block]

### 2.14.3. Koszty podania pirfenidonu

Pirfenidon podawany jest w tabletkach, w związku z czym nie naliczono kosztów podania leku. Przyjęto, że preparat Esbriet® wydawany będzie pacjentów w ramach wizyt związanych z monitorowaniem progresji choroby.

### 2.14.4. Koszty monitorowania progresji choroby

Koszty monitorowania progresji choroby przypisane są wszystkim pacjentom w stanie *progresja* oraz *brak progresji*. Przyjęto, że koszty te są takie same niezależnie od występowania progresji.

Uwzględniono koszty następujących procedur związane z monitorowaniem progresji choroby:

- testy czynności wątroby,
- tomografia komputerowa klatki piersiowej,
- badania funkcji płuc (spirometria, badanie zdolności dyfuzyjnej płuc),
- badanie lekarskie bez badań diagnostycznych,
- tlenoterapia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

\* w tym test 6-minutowego marszu (6MWT).

### Testy czynności wątroby

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (MZ 20/10/2014), testy czynności wątroby, m.in. bilirubina, albumina, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa, są dostępne na liście świadczeń medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Z tego powodu w niniejszej analizie przyjęto koszt testów czynności wątroby na poziomie 0 zł.

### Badania czynnościowe płuc i test 6-minutowego marszu

W analizie jako koszt badania czynnościowego płuc uwzględniono łączny koszt spirometrii, badania zdolności dyfuzyjnej płuc i testu 6-minutowego marszu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 79/2014) badania te rozliczane są w ramach grupy JGP Świadczenie specjalistyczne 3-go typu. Uzyskany na tej podstawie jednostkowy koszt badań funkcji płuc przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27. Koszt jednostkowy badań funkcji płuc.

Kategoria kosztowa	Procedury	Grupa JGP	Kod grupy	Wartość punktowa	Wartość punktu*	Koszt jednostkowy
Badania funkcji płuc	Badanie spirometryczne z 6-minutowym testem chodu, Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	13	9,35 zł	121,58 zł

\* wartość punktu ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 9.4).

### Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Koszt tomografii komputerowej klatki piersiowej zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 79/2014). Jako koszt jed-

nostkowy przyjęto koszt tomografii komputerowej klatki piersiowej bez środka kontrastowego (Tabela 28).

Tabela 28. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej klatki piersiowej.

Kategoria kosztowa	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu*	Koszt jednostkowy
Tomografia komputerowa klatki piersiowej bez środka kontrastowego	5.03.00.0000070	30	8,57 zł	257,08 zł

\* wartość punktu ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 9.4).

### Badanie lekarskie bez testów diagnostycznych

Jako koszt badania lekarskiego bez testów diagnostycznych przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodny z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 79/2014) (Tabela 29).

Tabela 29. Koszt jednostkowy badania lekarskiego bez testów diagnostycznych.

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu*	Koszt NFZ
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	9,35 zł	32,73 zł

\* wartość punktu ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 9.4).

### Tlenoterapia

W analizie przyjęto, że 10% pacjentów otrzymuje tlenoterapię. Tlen podawany jest pacjentom codziennie w warunkach domowych. Dzienny koszt tlenoterapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 51/2014). Koszt 3-miesięcznej tlenoterapii wiąże się z kosztem 1 020,46 zł (Tabela 30).

Tabela 30. Koszt jednostkowy tlenoterapii.

Kategoria kosztowa	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu*	Koszt / dzień	Koszt / cykl
Tlenoterapia domowa	5.10.00.0000006	1	11,18 zł	11,18 zł	1 020,46 zł

\* wartość punktu ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 9.4).

### Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie koszty jednostkowe monitorowania progresji choroby (Tabela 31).

Tabela 31. Koszty jednostkowe monitorowania progresji choroby.

Kategoria kosztowa	Koszt jednostkowy (PPP, PPP+P)
Testy czynności wątroby	0 zł
Badania czynnościowe płuc	121,58 zł
Tomografia komputerowa klatki piersiowej	257,08 zł
Badanie lekarskie bez badań diagnostycznych	32,73 zł
Podanie tlenu	1 020,46 zł

Na podstawie danych o zużyciu zasobów oraz kosztów jednostkowych wyznaczono koszt monitorowania progresji przypadający na cykl. Uzyskane wartości przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32. Koszty monitorowania progresji choroby na cykl.

Numer cyklu	Pirfenidon	BSC
1-2	276,80 zł	203,15 zł
3-8	211,34 zł	203,15 zł
9+	202,59 zł	187,54 zł

Koszty monitorowania progresji choroby w przeleczeniu na cykl w czasie leczenia pirfenidonem wynoszą 276,80 zł (1-2 cykl), 211,34 zł (3-8 cykl) i 202,59 (od 9 cyklu). Natomiast w czasie optymalnego leczenia wspomagającego koszty monitorowania progresji wynosi 203,15 zł (1-8 cykl) oraz 187,54 zł (od 9 cyklu).

#### 2.14.5. Koszty działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, pogorszeniem stanu zdrowia oraz naturalną progresją choroby, dla których konieczna jest hospitalizacja.

Przyjęto, że inne działania niepożądane, niewymagające hospitalizacji, takie jak nudności, wysypka, zmęczenie, biegunka, niestrawność lub reakcji nadwrażliwości są związane z niewielkimi kosztami, ponieważ nie wiążą się z dodatkowymi wizytami u lekarza rodzinnego lub specjalisty. Zalecane środki pomagające zminimalizować występowanie działań niepożądanych, to przyjmowanie pirfenidonu podczas posiłków, unikanie ekspozycji na słońce, noszenie odzieży ochronnej oraz stosowanie kremów z filtrami UV. (Costabel 2014). Ponadto łagodne działania niepożądane mogą zostać wyeliminowane przez obniżenie dawki pirfenidonu. Miareczkowanie dawki pirfenidonu zostało uwzględnione

przy ustaleniu średniej dziennej dawki leku (Tabela 23), dlatego koszty działań niepożądanych nie-wymagających hospitalizacji zostały wykluczone z rozważań.

Na podstawie badań *ASCEND* i *CAPACITY* określono częstość hospitalizacji w okresie 3 miesięcy. Następnie dokonano konwersji na prawdopodobieństwo hospitalizacji w cyklu przy wykorzystaniu następującego wzoru zaprezentowanego w *Briggs 2006*:

$$p = 1 - e^{-rt},$$

gdzie

- $r$  – częstość hospitalizacji;
- $t$  – rozważany okres czasu (przyjęto  $t=1$ ).

Uzyskane prawdopodobieństwa hospitalizacji dla obu ramion przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w cyklu.

Parametr	Pirfenidon	BSC
Liczba raportowanych 3-miesięcznych przedziałów czasowych	3 768	3 771
Liczba hospitalizowanych pacjentów	195	202
3-miesięczna częstość hospitalizacji	5,18%	5,36%
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na cykl (SE)*	5,04% (0,0141)	5,22% (0,0144)

\* na podstawie *Briggs 2006*,  
SE – błąd standardowy.

W badaniach *CAPACITY* średnia długość pobytu w szpitalu wynosiła 8,48 dni w ramieniu pirfenidonu oraz 16,27 dni w ramieniu BSC. Krótszy czas hospitalizacji w grupie przyjmującej pirfenidon wynika głównie z o połowę mniejszej liczby pacjentów wymagających hospitalizacji dłuższej niż 28 w porównaniu grupą BSC. Badanie *ASCEND* nie zawierało danych o długości hospitalizacji.

W analizie koszt jednego dnia hospitalizacji oszacowano na 468 zł. Przyjęto, że koszt tej hospitalizacji jest rozliczany jako świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, dla której wartość punktowa za osobodzień wynosi 9 punktów, zgodnie z Zarządzeniem Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 48/2015*) (Tabela 34).

Tabela 34. Koszt hospitalizacji.

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468 zł

Należy zwrócić uwagę, że taka wycena ma charakter uproszczony – i służy określeniu przeciętnej wartości, jaką przypisuje się do jednego dnia pobytu pacjenta w szpitalu. Faktycznie sposób rozliczania procedur realizowanych w trakcie hospitalizacji może być odmienny i wynikać ze szczegółowych wskazań dla hospitalizacji i przypisywanych im grup JGP. W szczególności – w ramach konkretnych grup JGP dłuższy pobyt w szpitalu nie musi się wiązać z wyższym kosztem NFZ (grupy rozliczane ryczałtowo). Ze względu na brak danych o szczegółowych wskazaniach do hospitalizacji w konkretnych przypadkach pobytów szpitalnych u pacjentów z badań, w oparciu o które oszacowano częstość hospitalizacji, konieczne było przyjęcie pewnych upraszczających założeń. Ustalenie średniej wyceny za dzień pobytu w szpitalu jest spójne z wyceną, jaką dla doby hospitalizacji bez określania konkretnych procedur, jakie powinny być w jej trakcie realizowane przypisuje się w odpowiednim Zarządzeniu NFZ (Nr 48/2015/DGL), ponadto pozwala uwzględnić podstawową zależność, istotną również przy wycenianiu poszczególnych grup JGP, zgodnie z którą dłuższy pobyt w szpitalu generuje wyższe koszty.

Ostatecznie koszt działań niepożądanych na cykl oszacowano na 200,16 zł w ramieniu pirfenidonu i 397,14 zł w ramieniu BSC. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35. Koszt działań niepożądanych na pacjenta na cykl.

	Pirfenidon	BSC
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wymagających hospitalizacji / cykl	5,04%	5,22%
Średnia długość hospitalizacji [dni]	8,48	16,27
Średnia liczba dni hospitalizacji związanej z działaniami niepożadanymi na pacjenta / cykl	0,43	0,85
Koszt dnia hospitalizacji	468,00 zł	468,00 zł
Koszt działań niepożądanych na pacjenta / cykl	<b>200,16 zł</b>	<b>397,14 zł</b>

Ostatecznie koszt działań niepożądanych na 3-miesięczny cykl modelu oszacowano na 200,16 zł w ramieniu pirfenidonu i 397,14 zł w ramieniu BSC.

### 2.14.6. Koszt przeszczepienia płuc

W analizie przyjęto, że koszt procedury przeszczepienia płuc jest naliczany jednorazowo wszystkim nowym pacjentom przechodzącym do stanu „przeszczep płuc”. Dodatkowo w każdym kolejnym cyklu naliczany jest koszt leczenia immunosupresyjnego.

#### Koszt procedury przeszczepienia płuc

Koszt procedury przeszczepienia płuc ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 31/2015/DSOZ z dnia 24 czerwca 2014 r. (NFZ 31/2015). W analizie przyjęto, że pacjentom przeszczepiane jest pojedyncze płuco (w opracowaniu *Wojarski 2008* takie przeszczepy odpowiadały za 80% przeszczepienia płuc). (Tabela 36).

Tabela 36. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc przyjęty w analizie.

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa jednostki rozliczeniowej	Koszt jednostki rozliczeniowej	Koszt świadczenia
03.4662.033.02	Przeszczepienie płuca	5.54.01.0000017	wariant 1 - przeszczepienie jednego płuca	3 393	52	176 453,33 zł

#### Koszt leczenia immunosupresyjnego

Po przeszczepieniu płuc konieczne jest leczenie immunosupresyjne, czyli hamujące układ odpornościowy, w celu niedopuszczenia do odrzucenia przeszczepu. Na podstawie *Durlik 2011* określono schemat leczenia immunosupresyjnego pacjentów po przeszczepieniu płuc. Przyjęto, że pacjenci przyjmują leki zawierające prednizon, cyklosporynę i azatioprynę. Przyjęto ponadto, że wizyty kontrolne po przeszczepieniu płuc odbywają się co kwartał.

Dawkowanie prednizonu ustalono na podstawie *Durlik 2011*, natomiast dawkowanie cyklosporyny i azatiopryny przyjęto zgodnie z zalecanymi zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Azathioprine VIS*, *ChPL Equoral*). Przyjęte w analizie sposoby dawkowania leków immunosupresyjnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie.

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Prednizon	5 mg / dzień	<i>Durlik 2011</i>
Azatiopryna	2,5 mg / kg m.c. / dzień	<i>ChPL Azathioprine</i>



Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Cyklosporyna	4 mg / kg m.c. / dzień	ChPL Equoral

Koszt leków immunosupresyjnych zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 26/08/2015). Na podstawie cen wszystkich dostępnych opakowań oraz liczby sprzedanych miligramów od stycznia do czerwca 2015 roku (NFZ 20/09/2015) obliczono średni koszt za 1 mg każdej z trzech substancji czynnych (Tabela 38). Zestawienie wszystkich dostępnych opakowań leków immunosupresyjnych umieszczono w aneksie (Rozdział 9.5).

Tabela 38. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych.

Substancja czynna	Koszt za 1 mg	
	PPP	PPP+P
Prednizon	0,044 zł	0,085 zł
Azatiopryna	0,011 zł	0,012 zł
Cyklosporyna	0,053 zł	0,056 zł

Na podstawie obliczonych kosztów za 1 mg leków immunosupresyjnych oraz przyjętego sposobu dawkowania dla pacjenta o masie ciała 70 kg, wyznaczono 3-miesięczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (Tabela 39).

Tabela 39. Koszt farmakoterapii immunosupresyjnej na cykl.

Substancja czynna	Dzienna dawka	3-miesięczny koszt	
		PPP	PPP+P
Prednizon	5 mg	20,00 zł	38,89 zł
Azatiopryna	175 mg	171,75zł	195,61 zł
Cyklosporyna	280 mg	1 350,26 zł	1 434,92 zł
Całkowity koszt farmakoterapii immunosupresyjnej na cykl		1 542,01 zł	1 669,42 zł

W analizie przyjęto również, że pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy. Założono, że na co drugiej wizycie wykonywana jest bronchoskopia. W przypadku wizyty bez bronchoskopii wykonywane są inne badania oceniające stan pacjenta, tj. RTG klatki piersiowej i badanie spirometryczne. Koszt wizyt specjalistycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Tabela 40, Tabela 41).

*Tabela 40. Koszt bronchoskopii (NFZ 79/2014).*

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa	Cena punktu*	Koszt NFZ
Bronchoskopia przez przetokę	5.31.00.0000057	Z57	28	9,35 zł	261,80 zł
Bronchoskopia fiberoskopowa	5.31.00.0000057	Z57	28	9,35 zł	261,80 zł
Bronchoskopia autofluorescencyjna	5.31.00.0000057	Z57	28	9,35 zł	261,80 zł
Bronchoskopia – inna	5.31.00.0000057	Z57	28	9,35 zł	262,80 zł

\* wartość punktu ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ (Rozdział 9.4).

Zatem obliczony średni koszt wizyty z wykonaniem bronchoskopii wynosi w analizie 261,80 zł.

*Tabela 41. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 79/2014).*

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu*	Koszt NFZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	7	9,35 zł	65,45 zł

Koszt wizyty bez wykonania bronchoskopii wynosi zatem 65,45 zł.

Średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

*Tabela 42. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie.*

Rodzaj wizyty	Koszt
Wizyta kontrolna z bronchoskopią	261,80 zł
Wizyta kontrolna bez bronchoskopii	65,45 zł
Średni koszt wizyty kontrolnej	163,63 zł

Obliczony średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc wynosi 163,63 zł (PPP, PPP+P).

Całkowity koszt za 3-miesięczny cykl leczenia immunosupresyjnego dla pacjentów po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

*Tabela 43. Koszt leczenia immunosupresyjnego na cykl.*

Kategoria kosztowa	Koszt	
	PPP	PPP+P

Koszt farmakoterapii	1 542,01 zł	1 669,42 zł
Koszt wizyt kontrolnych	163,63 zł	163,63 zł
<b>Całkowity koszt za cykl (3 miesiące) leczenia immunosupresyjnego</b>	<b>1 705,63 zł</b>	<b>1 833,05 zł</b>

Całkowity koszt leczenia immunosupresyjnego w 3-miesięcznym cyklu wynosi **1 705,63 zł (PPP)** lub **1 833,05 zł (PPP+P)**.

### Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono koszty związane z przeszczepieniem płuc przyjęte w modelu. Należy zwrócić uwagę, że wiele elementów uwzględnionych w ramach tych oszacowań obarczonych jest istotną niepewnością – brak jest aktualnych danych o wycenie świadczenia przeszczepu płuc, wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych założeń (w szczególności, dawki dopasowuje się indywidualnie i modyfikuje wraz z upływem czasu), nie odnaleziono informacji dotyczących standardów prowadzenia diagnostyki u pacjentów po przeszczepieniu. Pomimo skali tej niepewności, nie wpływa ona znacząco na ostateczne wyniki analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów osiagających ten stan (tylko ok. 4% pacjentów w modelu przechodzi do stanu „przeszczepienie płuc”).

Tabela 44. Koszty związane z przeszczepieniem płuc przyjęte w modelu.

Świadczenie	Koszt na cykl	
	PPP	PPP+P
Przeszczepienie płuc (jednorazowo)	176 453,33 zł	176 453,33 zł
Leczenie immunosupresyjne	1 705,63 zł	1 833,05 zł

Jednorazowy koszt przeszczepienia płuc wynosi 176 453 zł natomiast koszt za 3-miesięczny cykl leczenia immunosupresyjnego jest równy 1 705,63 zł (PPP) lub 1 833,05 zł (PPP+P).

#### 2.14.7. Koszty leczenia u schyłku życia – zgon związany z IPF

W przypadku pacjentów, u których zgon związany z IPF, naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim roku życia chorego.

Odsetek zgonów związanych z idiopatycznym włóknieniem płuc wśród pacjentów leczonych pirfenidonem oraz pacjentów otrzymujących BSC otrzymano na podstawie analizy badań ASCEND i CAPACITY. Przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45. Odsetek zgonów związanych z IPF.

Interwencja	Odsetek zgonów związanych z IPF
Pirfenidon	57,89%
BSC	72,22%

Obliczenia kosztów leczenia w ostatnim roku życia zostały oparte na danych z raportu *Hatziandreu 2008*. W raporcie tym badano ekonomiczny wymiar opieki paliatywnej w ostatnim roku życia pacjentów w Anglii. Rozważano dwie grupy pacjentów: pacjentów z chorobą nowotworową oraz pacjentów z chorobami serca lub układu oddechowego. Skonstruowano model Markowa o rocznym horyzoncie czasowym i cyklu jednodniowym, przy założeniu, że zgon wszystkich pacjentów następuje w 366 dniu modelu. Model składał się z trzech stanów, określających miejsce leczenia pacjentów: szpital, hospicjum lub dom. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami określone zostały w oparciu o dane rzeczywiste dotyczące korzystania ze świadczeń medycznych w ostatnim roku życia pacjentów z danej grupy chorobowej.

Łączną liczbę dni pobytu w szpitalu, hospicjum oraz domu w ostatnim roku życia pacjenta z chorobą serca lub układu oddechowego, obliczoną w ramach tego modelu, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46). Wartości te zostały wykorzystane do obliczenia kosztów leczenia pacjentów z IPF u schyłku życia.

Tabela 46. Liczba dni pobytu w szpitalu, hospicjum i domu w ostatnim roku życia.

Miejsce pobytu	Liczba dni w ostatnim roku życia
Szpital	40,2
Hospicjum	0,1
Dom	324,7
Razem	365

### Hospitalizacja

Koszt jednego dnia hospitalizacji określono na poziomie 468 zł, tj. zgodnie z założeniami dotyczącymi wyceny doby hospitalizacji przyjętym przy obliczaniu kosztów działań niepożądanych (Tabela 34).

Tabela 47. Koszt hospitalizacji (NFZ 48/2015).

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
-------------------	-------------------	------------------	----------------	---------

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468 zł

Przyjęto, że koszt hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych może być przybliżony kosztem świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, dla której wartość punktowa za osobodzień wynosi 9 punktów, zgodnie z Zarządzeniem Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (Tabela 47).

### Pobyt w hospicjum

Ze względu na to, iż wynik modelowania z publikacji *Hatziandreu 2008* wskazuje, że pacjenci z grupy chorób układu oddechowego jedynie 0,1 dnia ostatniego roku życia spędzają w hospicjum, w niniejszym opracowaniu pominięto koszty tego świadczenia (znikomy wpływ parametru dla wyników analizy).

### Opieka domowa

W analizie przyjęto, że w pobyt pacjenta w domu w ostatnim roku życia nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Ponieważ zgon związany jest z IPF występuje rzadziej w przypadku pacjentów leczonych pirfenidonem niż pacjentów otrzymujących BSC, jest to założenie konserwatywne.

W analizie wrażliwości założono, że na koszt opieki domowej u schyłku życia będzie składał się koszt tlenoterapii wykonywanej w warunkach domowych, zaczerpnięty z Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (Tabela 48).

Tabela 48. Koszt jednostkowy tlenoterapii (NFZ 51/2014).

Kategoria kosztowa	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Koszt / dzień
Tlenoterapia domowa	5.10.00.0000006	1	11,18 zł	11,18 zł

### Podsumowanie

Koszty leczenia pacjentów z IPF w ostatnim roku życia przyjęte w analizie podstawowej, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49. Koszty leczenia u schyłku życia – analiza podstawowa.

Miejsce pobytu	Liczba dni w ostatnim roku życia	Koszt / dzień	Koszt / rok
Szpital	40,2	468,00 zł	18 813,60 zł
Hospicjum	0,1	–	0,00 zł
Dom	324,7	0,00 zł (11,18 zł)*	0,00 zł (3 630,15 zł)*
<b>Roczny koszt</b>			<b>18 813,60 zł (22 443,75 zł)*</b>

\* analiza wrażliwości.

Koszt opieki nad pacjentem w ostatnim roku jego życia wynosi 18,8 tys. zł (analiza podstawowa), lub 22,4 tys. zł (analiza wrażliwości).

## 2.15. Walidacja modelu

### 2.15.1. Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 9.9.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.
- zwiększenie (redukcja) śmiertelności związanej z IPF prowadzi do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- założenie o wyższym (niższym) prawdopodobieństwie przerwania terapii prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu;
- zwiększenie (redukcja) prawdopodobieństwa hospitalizacji i długości pobytu w szpitalu prowadziło do zwiększenia (zmniejszenia) całkowitego kosztu;

- zwiększenie (redukcja) rocznego prawdopodobieństwa przeszczepu płuc dla osób w wieku < 65 lat prowadziło do zwiększenia (zmniejszenia) całkowitego kosztu;
- zwiększenie (redukcja) śmiertelności związanej z przeszczepem płuc prowadziło do zwiększenia (zmniejszenia) całkowitego kosztu.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 4.1.1.

### 2.15.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu we wskazaniu idiopatycznego włóknienia płuc. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 9.1.1 oraz w Rozdziale 9.8.

### 2.15.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach walidacji zewnętrznej zestawiono wyniki analizy z wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych/rejestrów (Rozdział 2.12.3).

Wyniki pacjentów w ramieniu pirfenidonu wskazują na znacznie wyższe przeżycie niż wyniki z badań obserwacyjnych dla naturalnego przebiegu choroby, co jest rezultatem włączenia do modelowania efektu zmniejszenia śmiertelności w grupie leczonej z zastosowaniem ocenianego leku.

Wyniki kliniczne w ramieniu BSC są zbliżone do wyników z opracowania *Strand 2014*, co jest oczywistą konsekwencją faktu, że dane z tego opracowania posłużyły do modelowania przebiegu choroby w tym ramieniu. Pacjenci w modelu żyją dłużej niż pacjenci w innych odnalezionych badaniach obserwacyjnych, przy czym ocena wskaźników przeżycia w tych badaniach była jednym z kryteriów odrzucenia ich jako danych dla oceny przeżycia w ramieniu BSC, w związku z czym zaobserwowane rozbieżności są oczekiwanym rezultatem.

Tabela 50. Walidacja zewnętrzna – porównanie z wynikami badań obserwacyjnych.

Parametr	Model – BSC grupa pirfenidonu	Model – grupa BSC	<i>Strand 2014</i>	<i>Valeyre 2013</i>	<i>Bjoraker 1998</i>
Odsetek żyjących – 52 tygodnie	0,964	0,893	0,91	0,823	0,706



Parametr	Model – BSC grupa pirfenidonu	Model – grupa BSC	<i>Strand 2014</i>	<i>Valeyre 2013</i>	<i>Bjoraker 1998</i>
Odsetek żyjących – 72 tygodnie	0,951	0,863	0,863	0,763	0,689
Mediana przeżycia [lata]	Ok, 8	Ok, 4,75	4,50	2,34	2,85

### 3. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia (pirfenidon; BSC);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (pirfenidon) zamiast komparatora (BSC);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Esbriet®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono:

- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P);
- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS), rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pirfenidonu. Wariant ten nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

#### 3.1. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.

Parametr modelu	Wartość parametru	Źródło danych
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami. (Rozdział 2.8)
Śmiertelność związana z IPF – Pirfenidon	57,9%	Odsetek zgonów został kreślony przez autorów modelu obliczeniowego bezpośrednio w oparciu o pełne dane z poziomu pacjentów dla wszystkich danych z badań klinicznych dla pirfenidonu (ASCEND, CAPACITY). (Rozdział 2.12.8).
Śmiertelność związana z IPF – BSC	72,2%	
Prawdopodobieństwo przerwania terapii	Parametry rozkładu Weibulla: -3,39 ; 0,09	Skumulowany odsetek pacjentów przerywających terapię pirfenidonem w stanach zdrowia <i>brak progresji</i> i <i>progresja</i> oszacowano przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera oraz 7-letnich danych z badań ASCEND, CAPACITY oraz RECAP. (Rozdział 2.14.2)
Koszt leku Esbriet® 267 mg × 252 tabl. – cena producenta		Dane dostarczone przez Wnioskodawcę (Rozdział 1.2, Rozdział 2.14.1)
Koszt leku Esbriet® 267 mg × 63 tabl. – cena producenta		Dane dostarczone przez Wnioskodawcę (Rozdział 1.2, Rozdział 2.14.1)
Koszt leczenia immunosupresyjnego	PPP: 1 705,63 zł PPP+P: 1 833,05 zł	Dawkowanie ustalono na podstawie <i>Durlik 2011, ChPL Azathioprine VIS, ChPL Equoral</i> . Koszt leków immunosupresyjnych ustalono na podstawie <i>MZ 26/08/2015, NFZ 30/09/2015</i> . (Rozdział 2.14.6)
Koszt monitorowania progresji choroby	Testy czynności wątroby: 0 zł Badania czynnościowe płuc i test 6-minutowego marszu: 121,58 zł Tomografia komputerowa klatki piersiowej: 257,08 zł Badanie lekarskie bez testów diagnostycznych: 32,73 zł Tlenoterapia: 1 020,46 zł	<i>MZ 20/10/2014, NFZ 79/2014, NFZ 51/2014</i>
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	468 zł	<i>NFZ 48/2015</i>

Parametr modelu	Wartość parametru	Źródło danych
Koszt procedury przeszczepienia płuc	176 453 zł	NFZ 31/2015
Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc	163,63 zł	Średnia z kosztu bronchoskopii oraz kosztu wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 79/2014)
Koszty leczenia u schyłku życia	18 813,60 zł	Odsetek zgonów związanych z idiopatycznym włóknieniem płuc wśród pacjentów leczonych pirfenidonem oraz pacjentów otrzymujących BSC otrzymano na podstawie analizy badań ASCEND i CAPACITY. Wymiar opieki paliatywnej w ostatnim roku życia ustalono na podstawie Hatzia Andreu 2008. Koszt hospitalizacji: NFZ 48/2015. Koszt tlenoterapii: NFZ 51/2014. (Rozdział 2.14.7)
Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby – pirfenidon	Domyślne wartości w rozdz. 2.14.4, Tabela 26	Dane autorów modelu
Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby – BSC	Domyślne wartości w rozdz. 2.14.4, Tabela 26	Dane autorów modelu
Prawdopodobieństwo hospitalizacji – pirfenidon	5,04%	Na podstawie badań ASCEND i CAPACITY określono częstość hospitalizacji w okresie 3 miesięcy. Konwersji prawdopodobieństwa hospitalizacji w cyklu oszacowano przy wykorzystaniu wzoru z Briggs 2006. (Rozdział 2.14.5)
Długość pobytu w szpitalu – pirfenidon	8,48 dni	W badaniach CAPACITY średnia długość pobytu w szpitalu wynosiła 8,48 dni w ramieniu pirfenidonu. (Rozdział 2.14.5)
Prawdopodobieństwo hospitalizacji – BSC	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (5,22) i	Na podstawie badań ASCEND i CAPACITY określono częstość hospitalizacji w okresie 3 miesięcy. Konwersji prawdopodobieństwa hospitalizacji w cyklu oszacowano przy wykorzystaniu wzoru z Briggs 2006. (Rozdział 2.14.5)
Długość pobytu w szpitalu – BSC	16,27 dni	W badaniach CAPACITY średnia długość pobytu w szpitalu wynosiła 16,27 dni w ramieniu BSC. (Rozdział 2.14.5)
Roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc dla wieku <65 lat	0,21%	Odsetek przeszczepień płuc związanych z IPF określono na podstawie danych z międzynarodowego rejestru ISHLT 2015. Śmiertelność pacjentów związaną z przeszczepieniem oszacowano na podstawie opracowania Dyszkiewicz 2013 Odsetek pacjentów <65 rż zaczerpnięto

Parametr modelu	Wartość parametru	Źródło danych
		z ASCEND/CAPACITY. (Rozdział 2.12.7)
Śmiertelność związana z przeszczepem płuc	2,52%	Śmiertelność pacjentów związaną z przeszczepieniem oszacowano na podstawie opracowania <i>Dyszkiewicz 2013</i> . (Rozdział 2.12.7)

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 0.

### 3.2. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

W niniejszym rozdziale zaprezentowano zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla porównywanych strategii leczenia IPF. Konsekwencje uwzględnione w analizie obejmują QALY oraz LY, a koszty przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w podziale na warianty z uwzględnieniem i bez uwzględnieniem RSS (Tabela 52). Koszty dyskontowano na poziomie 5%, a wyniki – 3,5% rocznie. Wyniki przedstawione w poniższej tabeli to wartości średnie uzyskane w analizie deterministycznej.

Tabela 52. Analiza kosztów-konsekwencji.

Kategoria	Pirfenidon	BSC
<b>Wyniki zdrowotne</b>		
QALY	5,573	3,852
LY	7,496	5,180
<b>Koszty (wariant z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego (PPP))</b>		
Koszty leków	██████	██
Koszty monitorowania progresji choroby	██████	██████
Koszty działań niepożądanych	██████	██████
Koszty przeszczepienia płuc	██	██
Koszty leczenia u schyłku życia	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████
<b>Koszty (wariant z uwzględnieniem RSS, perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P))</b>		
Koszty leków	██████	██
Koszty monitorowania progresji choroby	██████	██████

Kategoria	Pirfenidon	BSC
Koszty działań niepożądanych		
Koszty przeszczepienia płuc		
Koszty leczenia u schyłku życia		
Koszty całkowite		
<b>Koszty (warianc bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego (PPP))</b>		
Koszty leków	369 848 zł	0 zł
Koszty monitorowania progresji choroby	5 636 zł	3 789 zł
Koszty działań niepożądanych	8 321 zł	7 706 zł
Koszty przeszczepienia płuc	335 zł	285 zł
Koszty leczenia u schyłku życia	7 227 zł	10 375 zł
Koszty całkowite	391 367 zł	22 156 zł
<b>Koszty (warianc bez uwzględnienia RSS, perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P))</b>		
Koszty leków	369 848 zł	0 zł
Koszty monitorowania progresji choroby	5 636 zł	3 789 zł
Koszty działań niepożądanych	8 321 zł	7 706 zł
Koszty przeszczepienia płuc	344 zł	293 zł
Koszty leczenia u schyłku życia	7 227 zł	10 375 zł
Koszty całkowite	391 376 zł	22 156 zł

Koszty pirfenidonu w każdym wariancie analizy podstawowej stanowią ponad 90% łącznych średnich kosztów przypadających na jednego chorego z łagodnym do umiarkowanego idiopatycznym włóknieniem płuc. Różnica kosztów między perspektywą płatnika publicznego (PPP) a perspektywą wspólną (PPP+P) ogranicza się do kosztów związanych z przeszczepieniem płuc i jest zaniedbywalna.

### 3.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

#### 3.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

##### 3.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)


[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**3.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



A table with 6 columns and 2 rows. The content is almost entirely redacted with black boxes. The top row has a large redaction box covering the first three columns. The second row has smaller redaction boxes in each of the six columns. The bottom row has a light blue shaded background with redaction boxes in the first three columns.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

**3.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)**

**3.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)**

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania pirfenidonu wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 214 447 zł. Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania RSS przedsta-



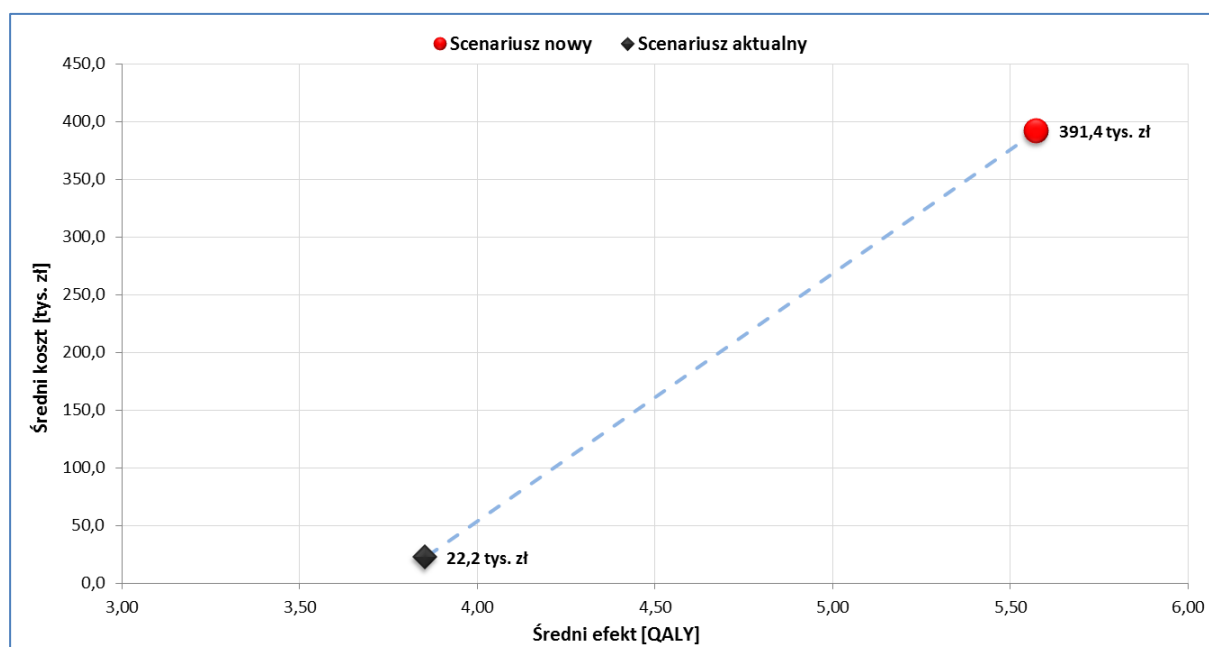
wia jedynie teoretyczny poziom refundacji a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pirfenidonu.

Tabela 55. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Pirfenidon	<b>391 367 zł</b>	<b>5,573</b>	<b>369 211 zł</b>	<b>1,722</b>	<b>214 447 zł</b>
BSC	<b>22 156 zł</b>	<b>3,852</b>			

W dożywotnym horyzoncie czasowym, całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego wynoszą 391 367 zł dla pirfenidonu i 22 156 zł dla BSC. Różnica w kosztach wynosi 369 211 zł.

Wykres 12. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP, bez RSS).



Zastosowanie pirfenidonu wiąże się z uzyskaniem 5,573 QALY, a w przypadku BSC – 3,852 QALY. Dodatkowy efekt zdrowotny pirfenidonu wynosi 1,722 QALYG.

### 3.3.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

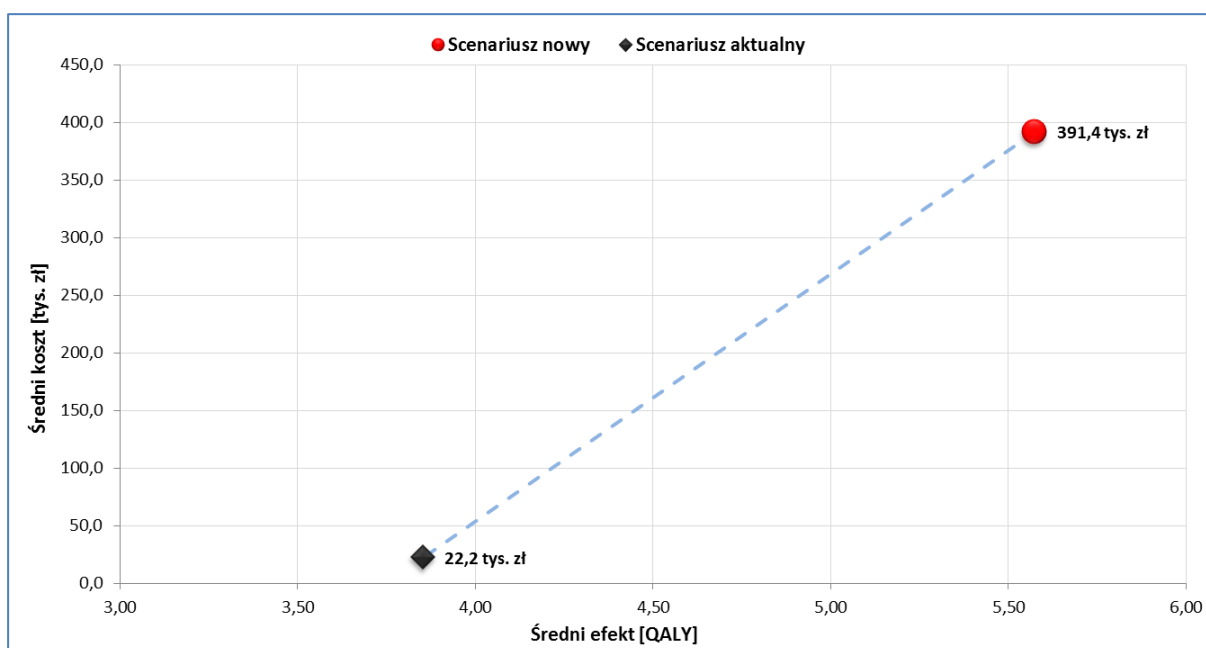
Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania pirfenidonu wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 214 448 zł. Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pirfenidonu.

Tabela 56. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Pirfenidon	391 376 zł	5,573	369 212 zł	1,722	214 448 zł
BSC	22 164 zł	3,852			

W dożywotnym horyzoncie czasowym, całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wynoszą 391 376 zł dla pirfenidonu i 22 164 zł dla BSC. Różnica w kosztach wynosi 369 212 zł.

Wykres 13. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP+P, bez RSS).



Zastosowanie pirfenidonu wiąże się z uzyskaniem 5,573 QALY, a w przypadku BSC – 3,852 QALY. Dodatkowy efekt zdrowotny pirfenidonu wynosi 1,722 QALYG.

### 3.4. Oszacowanie ceny progowej produktu Esbriet®

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Esbriet® (opakowania zawierające 63 oraz 252 kaps.), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (BSC) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY). W obliczeniach założono, że cena obu opa-

kowań (63 i 252 kaps.) zmieni się proporcjonalnie (tj., podobnie jak dla ceny podstawowej, koszt jednostki substancji czynnej dla poszczególnych opakowań będzie jednakowy).

### 3.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

## 4. Analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 4.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z ich wartościami domyślnymi w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Dla parametrów modelu zakres zmienności w deterministycznej analizie wrażliwości przyjęto na poziomie wartości percentyli 0,025 i 0,975 (tj. przedział ufności wokół średniej). W przypadkach, gdy odchylenia i błędy standardowe wokół średniej nie były dostępne w literaturze, błąd standardowy obliczano jako 20% wartości oczekiwanej, tj. przy założeniu współczynnika zmienności równego 20%. Analogiczny sposób oszacowania parametrów modelu przyjęto w analizie ekonomicznej pirfenidonu przeprowadzonej niezależnie dla NICE w warunkach brytyjskich (*Loveman 2015*).

Tabela 59. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
1a		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami
1c		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
2a	Śmiertelność związana z IPF –Pirfenidon (57,9%)	Minimalna wartość (41,9%)	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład beta)
2b		Maksymalna wartość (73,1%)	
3a	Śmiertelność związana z IPF – BSC (72,2%)	Minimalna wartość (59,6%)	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności
3b		Maksymalna wartość (83,3%)	
4a	Prawdopodobieństwo przerwania terapii (Parametry rozkładu Weibulla: -3,39 ; 0,09)	Wariant minimalny: Parametry rozkładu Weibulla: -3,69 ; 0,14	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności parametrów rozkładu Weibulla
4b		Wariant maksymalny: Parametry rozkładu Weibulla: -3,08 ; 0,04	
5a			
5b			
6a.	Koszt leczenia immunosupresyjnego (PPP: 1 705,63 zł, PPP+P: 1 833,05 zł)	Minimalna wartość (PPP: 1 103,79 zł, PPP+P: 1 186,25 zł)	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład gamma; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
6b.		Maksymalna wartość (PPP: 2 436,33 zł, PPP+P: 2 618,33 zł)	
7.	Koszty leczenia u schyłku życia (18 813,60 zł)	22 443,75 zł	W analizie podstawowej przyjęto koszt opieki domowej na poziomie 0 zł, w analizie wrażliwości, jako opieki domowej przyjęto koszt tlenoterapii wykonywanej w warunkach domowych
8a.	Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby – pirfenidon (domyślne wartości w rozdziale 2.14.4, Tabela 26)	Minimalne wartości (Tabela 79)	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład gamma; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
8b.		Maksymalne wartości (Tabela 79)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
9a.	Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby – BSC (domyślne wartości w rozdziale 2.14.4, Tabela 26)	Minimalne wartości (Tabela 79)	W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład gamma; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
9b.		Maksymalne wartości (Tabela 79)	
10a.	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (5,04%) i długość pobytu w szpitalu – pirfenidon (8,48 dni)	Wariant minimalny: Prawdopodobieństwo hospitalizacji: 4,49% Długość pobytu w szpitalu: 5,49 dni	Prawdopodobieństwo hospitalizacji: w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności  Długość pobytu w szpitalu: W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład gamma; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
10b.		Wariant maksymalny: Prawdopodobieństwo hospitalizacji: 5,93% Długość pobytu w szpitalu: 12,11 dni	
11a.	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (5,22) i długość pobytu w szpitalu (16,27 dni) – BSC	Wariant minimalny: Prawdopodobieństwo hospitalizacji: 4,66% Długość pobytu w szpitalu: 10,53 dni	Prawdopodobieństwo hospitalizacji: w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności  Długość pobytu w szpitalu: W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład gamma; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
11b.		Wariant maksymalny: Prawdopodobieństwo hospitalizacji: 6,12% Długość pobytu w szpitalu: 23,24 dni	
12a.			
12b.			
13a.			
13b.			
14a.			
14b.			
15a.	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc dla	Minimalna wartość (0,13%)	Długość pobytu w szpitalu: W ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
15b.	wieku <65 lat (0,21%)	Maksymalna wartość (0,30%)	przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład beta; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
16a.	Śmiertelność związana z przeszczepem płuc (2,52%)	Minimalna wartość (1,63%)	Długość pobytu w szpitalu: W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności (rozkład beta; na podst. <i>Loveman 2015</i> , wartość SE rozkładu przyjęto na poziomie 20% średniej)
16b.		Maksymalna wartość (3,60%)	

#### 4.1.1. Wyniki analizy wrażliwości dla CUA

##### 4.1.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższych tabelach ( [REDACTED], Tabela 61) zestawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, z wyszczególnieniem:

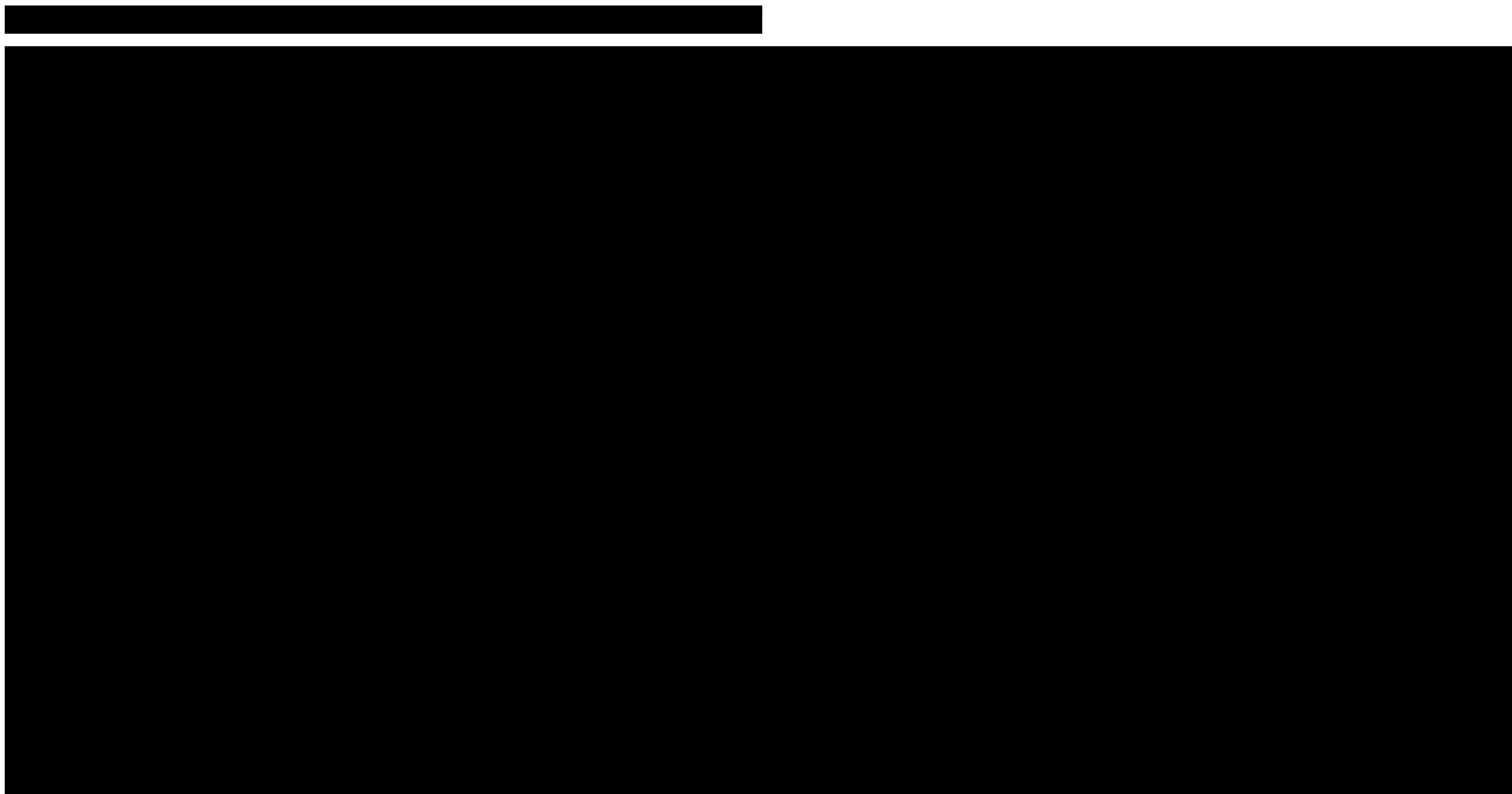
- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem pirfenidonu,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem pirfenidonu,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem pirfenidonu,
- cen zbytu netto produktu Esbriet® 267 mg (63 lub 252 tabl.), przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Różnice w wynikach między dwiema przyjętymi z perspektywami (płatnika publicznego, PPP oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, PPP+P) są nieznaczne. Na wykresie poniżej ( [REDACTED] ) zobrazowano wpływ poszczególnych parametrów na wartość współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.



Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



[Redacted Table]

	Wiek	Płeć	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
2	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
3	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
4	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
5	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
6	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
7	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
8	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
9	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
10	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
11	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
12	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
13	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
14	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
15	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
16	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
17	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
18	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
19	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
20	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
21	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
22	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
23	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
24	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
25	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
26	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
27	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
28	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
29	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175
30	65	M	70	175	175	175	175	175	175	175

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	Jan Kowalski	65	M	75	175	175	175	175	175	175	175
2	Anna Nowak	68	F	60	160	160	160	160	160	160	160
3	Michał Wiśniewski	70	M	80	180	180	180	180	180	180	180
4	Zofia Szymańska	72	F	70	170	170	170	170	170	170	170
5	Robert Duda	75	M	90	190	190	190	190	190	190	190
6	Elżbieta Kowalska	78	F	85	185	185	185	185	185	185	185
7	Grzegorz Lisowski	80	M	100	200	200	200	200	200	200	200
8	Małgorzata Wójcik	82	F	95	195	195	195	195	195	195	195

#### 4.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższych tabelach zestawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Różnice w wynikach między tymi dwoma perspektywami są nieznaczne. Na wykresie poniżej zobrazowano wpływ poszczególnych parametrów na wartość współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.

Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
Podstawowy	391 367	22 156	369 211	5,573	3,852	1,722	214 447		1 121,48	4 485,93
1a	458 352	28 394	429 959	6,924	4,543	2,381	180 587	-16%	1 326,53	5 306,11
1b	391 367	22 156	369 211	6,924	4,543	2,381	155 072	-28%	1 549,56	6 198,24
1c	391 367	22 156	369 211	5,141	3,620	1,521	242 742	13%	991,16	3 964,65
2a	389 369	22 156	367 213	5,573	3,852	1,722	213 287	-1%	1 132,33	4 529,32
2b	393 264	22 156	371 108	5,573	3,852	1,722	215 549	1%	1 111,18	4 444,72
3a	391 367	20 336	371 031	5,573	3,852	1,722	215 505	<1%	1 111,60	4 446,38
3b	391 367	23 748	367 619	5,573	3,852	1,722	213 523	<1%	1 130,13	4 520,51
4a	417 867	22 156	395 711	5,573	3,852	1,722	229 839	7%	1 046,93	4 187,70
4b	362 186	22 156	340 031	5,573	3,852	1,722	197 499	-8%	1 217,09	4 868,37
5a	385 486	22 156	363 331	5,573	3,852	1,722	211 032	-2%	1 139,60	4 558,40
5b	443 455	22 156	421 299	5,573	3,852	1,722	244 702	14%	983,03	3 932,14

Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
6a.	391 324	22 119	369 205	5,573	3,852	1,722	214 444	<1%	1 121,51	4 486,06
6b.	391 419	22 200	369 218	5,573	3,852	1,722	214 452	<1%	1 121,44	4 485,77
7.	392 761	24 158	368 603	5,573	3,852	1,722	214 095	<1%	1 124,78	4 499,12
8a.	390 342	22 156	368 186	5,573	3,852	1,722	213 852	<1%	1 127,05	4 508,19
8b.	392 611	22 156	370 455	5,573	3,852	1,722	215 170	<1%	1 114,72	4 458,89
9a.	390 403	20 819	369 585	5,573	3,852	1,722	214 665	<1%	1 119,45	4 477,81
9b.	392 536	23 779	368 757	5,573	3,852	1,722	214 184	<1%	1 123,95	4 495,78
10a.	390 234	22 156	368 078	5,573	3,852	1,722	213 789	<1%	1 127,63	4 510,53
10b.	393 184	22 156	371 028	5,573	3,852	1,722	215 503	<1%	1 111,62	4 446,46
11a.	388 984	18 905	370 079	5,573	3,852	1,722	214 952	<1%	1 116,77	4 467,07
11b.	395 192	27 374	367 818	5,573	3,852	1,722	213 638	<1%	1 129,05	4 516,19
12a.	391 367	22 156	369 211	5,531	3,822	1,709	216 071	1%	1 113,08	4 452,32
12b.	391 367	22 156	369 211	5,701	3,941	1,761	209 702	-2%	1 146,78	4 587,14
13a.	391 367	22 156	369 211	5,466	3,778	1,688	218 721	2%	1 099,63	4 398,54
13b.	391 367	22 156	369 211	5,678	3,924	1,754	210 448	-2%	1 142,73	4 570,92
14a.	391 367	22 156	369 211	5,572	3,851	1,722	214 469	<1%	1 121,37	4 485,48
14b.	391 367	22 156	369 211	5,574	3,852	1,722	214 442	<1%	1 121,51	4 486,05



Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
15a.	391 109	22 062	369 047	5,569	3,848	1,722	214 369	<1%	1 121,93	4 487,70
15b.	391 680	22 270	369 409	5,579	3,857	1,722	214 543	<1%	1 120,94	4 483,77
16a.	391 369	22 158	369 211	5,574	3,852	1,722	214 442	<1%	1 121,51	4 486,04
16b.	391 364	22 154	369 211	5,573	3,851	1,722	214 454	<1%	1 121,45	4 485,79

Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.

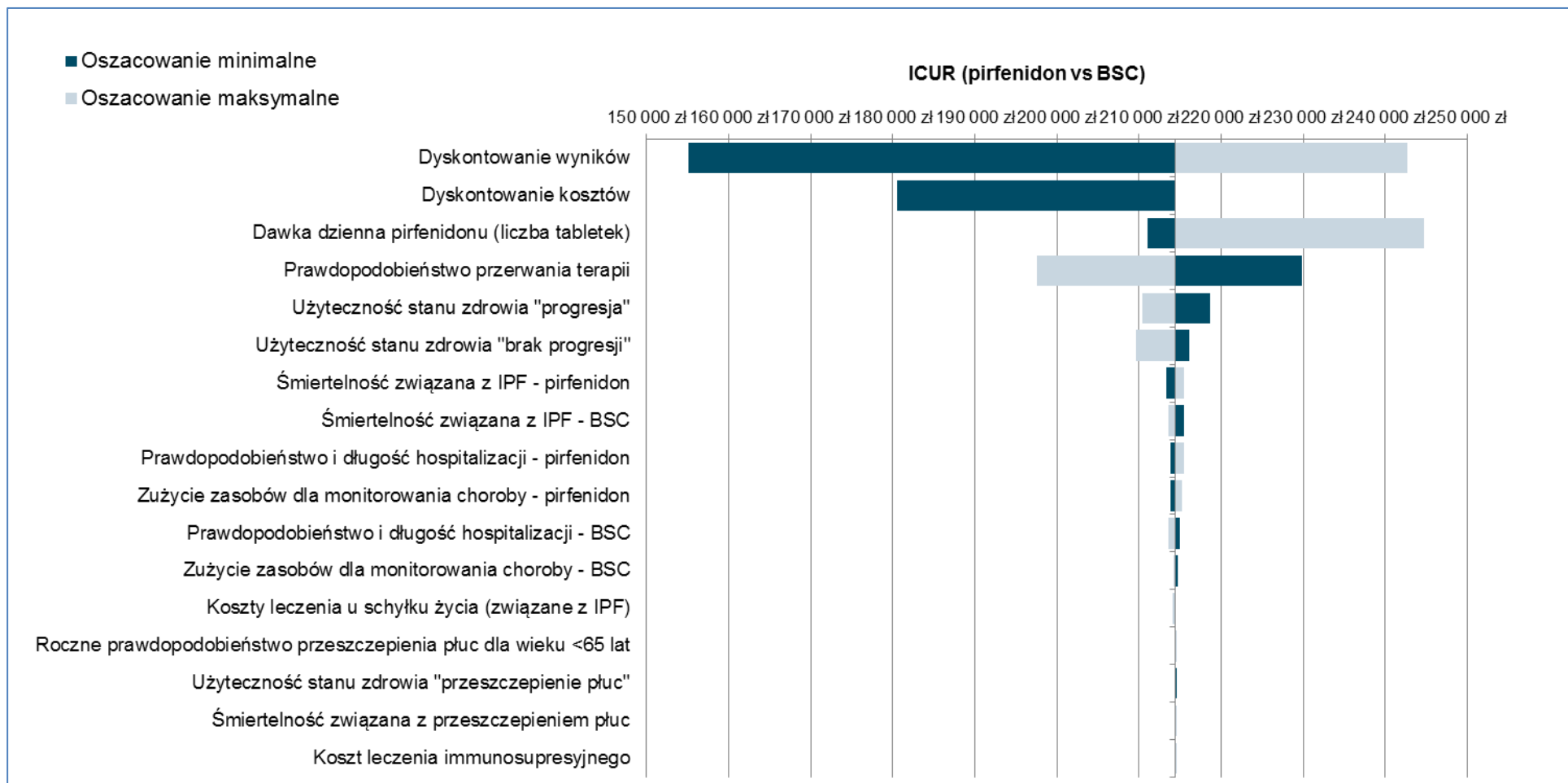


Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.

Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
Podstawowy	391 376	22 164	369 212	5,573	3,852	1,722	214 448		1 121,47	4 485,90
1a	458 373	28 411	429 962	6,924	4,543	2,381	180 588	-16%	1 326,51	5 306,05
1b	391 376	22 164	369 212	6,924	4,543	2,381	155 073	-28%	1 549,55	6 198,21
1c	391 376	22 164	369 212	5,141	3,620	1,521	242 743	13%	991,16	3 964,62
2a	389 378	22 164	367 214	5,573	3,852	1,722	213 288	-1%	1 132,32	4 529,30
2b	393 273	22 164	371 109	5,573	3,852	1,722	215 550	1%	1 111,17	4 444,69
3a	391 376	20 343	371 033	5,573	3,852	1,722	215 506	<1%	1 111,59	4 446,35
3b	391 376	23 756	367 620	5,573	3,852	1,722	213 523	<1%	1 130,12	4 520,49
4a	417 876	22 164	395 712	5,573	3,852	1,722	229 840	7%	1 046,92	4 187,68
4b	362 196	22 164	340 032	5,573	3,852	1,722	197 500	-8%	1 217,09	4 868,34
5a	385 496	22 164	363 332	5,573	3,852	1,722	211 033	-2%	1 139,59	4 558,37
5b	443 464	22 164	421 300	5,573	3,852	1,722	244 702	14%	983,03	3 932,11
6a.	391 330	22 124	369 206	5,573	3,852	1,722	214 444	<1%	1 121,51	4 486,04
6b.	391 432	22 212	369 220	5,573	3,852	1,722	214 453	<1%	1 121,43	4 485,72
7.	392 770	24 166	368 605	5,573	3,852	1,722	214 095	<1%	1 124,77	4 499,09
8a.	390 351	22 164	368 187	5,573	3,852	1,722	213 853	<1%	1 127,04	4 508,16
8b.	392 621	22 164	370 457	5,573	3,852	1,722	215 171	<1%	1 114,72	4 458,86

Scenariusz	Koszty całkowite			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa	
	Pirfenidon	BSC	Różnica kosztów	Pirfenidon	BSC	Różnica QALY			Esbriet® 63 tab.	Esbriet® 252 tab.
9a.	390 413	20 827	369 586	5,573	3,852	1,722	214 665	<1%	1 119,44	4 477,78
9b.	392 546	23 787	368 758	5,573	3,852	1,722	214 185	<1%	1 123,94	4 495,75
10a.	390 243	22 164	368 079	5,573	3,852	1,722	213 790	<1%	1 127,63	4 510,51
10b.	393 193	22 164	371 029	5,573	3,852	1,722	215 503	<1%	1 111,61	4 446,43
11a.	388 993	18 913	370 080	5,573	3,852	1,722	214 952	<1%	1 116,76	4 467,04
11b.	395 201	27 382	367 819	5,573	3,852	1,722	213 639	<1%	1 129,04	4 516,16
12a.	391 376	22 164	369 212	5,531	3,822	1,709	216 072	1%	1 113,07	4 452,29
12b.	391 376	22 164	369 212	5,701	3,941	1,761	209 702	-2%	1 146,78	4 587,11
13a.	391 376	22 164	369 212	5,466	3,778	1,688	218 722	2%	1 099,63	4 398,51
13b.	391 376	22 164	369 212	5,678	3,924	1,754	210 448	-2%	1 142,72	4 570,90
14a.	391 376	22 164	369 212	5,572	3,851	1,722	214 470	<1%	1 121,36	4 485,45
14b.	391 376	22 164	369 212	5,574	3,852	1,722	214 442	<1%	1 121,50	4 486,02
15a.	391 115	22 067	369 048	5,569	3,848	1,722	214 370	<1%	1 121,92	4 487,68
15b.	391 693	22 282	369 411	5,579	3,857	1,722	214 544	<1%	1 120,93	4 483,73
16a.	391 378	22 166	369 212	5,574	3,852	1,722	214 443	<1%	1 121,50	4 486,01
16b.	391 373	22 162	369 212	5,573	3,851	1,722	214 455	<1%	1 121,44	4 485,76

#### 4.1.2. Podsumowanie analizy wrażliwości

W przypadku braku dyskontowania zarówno efektów zdrowotnych jak i kosztów, współczynnik ICUR ulega zmniejszeniu o 23% w porównaniu z wynikiem w analizie podstawowej. Z kolei przyjęcie stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 5% powoduje wzrost współczynnika ICUR o 13%.



Największy wpływ na wyniki analizy, poza wymienionymi wariantami, miała zmiana wartości parametrów w scenariuszu 4, określającym prawdopodobieństwo przerwania terapii. Przyjęcie wariantu minimalnego/maksymalnego powoduje wzrost/obniżenie wartości współczynnika ICUR o 7–8% w analizie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted]



Niepewność pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na oszacowania wartości ICUR - w każdym z pozostałych wariantów analizy wrażliwości, zmiana podstawowego kosztu dodatkowego QALY nie przekraczała 2%.

## 5. Podsumowanie

[Redacted content]

## 6. Ograniczenia

Analiza przeprowadzona została w oparciu modelowanie przebiegu choroby i ekstrapolowanie wyników klinicznych poza horyzont badań, w związku z czym konieczne było przyjęcie w analizie pewnych upraszczających założeń.

### Efektywność terapii

- W opracowaniu przyjęto, że efektywność optymalnej terapii wspierającej jest równa efektywności placebo w randomizowanych badaniach klinicznych. W związku z tym, że optymalne leczenie wspomagające obejmuje wyłącznie postępowanie objawowe takie jak paliatywną terapię duszności z wykorzystaniem domowego leczenia tlenem, rehabilitację oddechową, zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie refluku żołądkowo-przełykowego, czy paliatywną terapię kaszlu za pomocą opioidów stosowanych doustnie oraz zaprzestanie niekoniecznych metod leczenia (*Aestimo AEK 2015*) (interwencje doraźne – hospitalizacja lub zastosowanie tlenoterapii zostały uwzględnione w analizie oddzielnie) – w rzeczywistości efektywność terapii objawowej powinna faktycznie odpowiadać efektywności placebo (terapia objawowa stosowana była w badaniach randomizowanych zarówno w grupie placebo, jak i w grupie pirfenidonu).

- W opracowaniu przyjęto, że śmiertelność pacjentów w ramieniu BSC odpowiada śmiertelności przy naturalnym przebiegu choroby z opracowania *Strand 2014*. W rzeczywistości, ze względu na potencjalne różnice w charakterystykach pacjentów oraz fakt, że standardy prowadzenia terapii IPF mogły zmienić się od pierwszego okresu przeprowadzania obserwacji w opracowaniu *Strand 2014* (w badaniu wykorzystano dane pacjentów zdiagnozowanych od 1985 roku), parametry przeżycia w populacji docelowej i w odnalezionym opracowaniu mogą się różnić. Należy jednak podkreślić, że korzystano z najlepszego dostępnego źródła danych oraz że nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie niepewności związanej z faktem, że w rzeczywistości osiągnięte wyniki mogą się różnić.
- W ramach modelowania przeżycia do dostępnych danych dopasowane krzywe odpowiadające rozkładowi Weibulla, pomimo tego, że nieznacznie lepsze dopasowanie modelu do danych charakteryzowało krzywe z rozkładu log-logistycznego. Rezygnacja z krzywych o lepszym dopasowaniu wynikała z oceny, że estymowane w ten sposób przeżycie w horyzoncie kilkunastoletnim przewyższa oczekiwane przeżycie w populacji ogólnej. Pomimo istnienia klinicznego uzasadnienia dla dokonanego wyboru modelu parametrycznego, należy mieć na uwadze, że jego dopasowanie do danych nie jest optymalne w aspekcie teoretycznym.
- Dane o przeżyciu wolnym od progresji o raz o przeżyciu w ramieniu pirfenidonu oraz o prawdopodobieństwie wystąpienia działań niepożądanych i odsetka zgonów, które związane są z IPF określone zostały na podstawie niepublikowanych danych jednostkowych (z poziomu pacjentów) z badań *CAPACITY*, *ASCEND* i *RECAP*. Dane te stanowią najlepsze dostępne źródło informacji o szczegółowych wynikach z zakresu efektywności klinicznej ocenianych interwencji, jednak należy mieć na uwadze, że poszczególne parametry efektywności ocenione zostały niezależnie od przeprowadzonej analizy klinicznej.
- Progresja choroby w poszczególnych badaniach uwzględnionych w analizie definiowana była odmiennie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie nieznacznie zmieniać wyniki analizy.
- Koszty uwzględnione w modelu charakteryzują się znacznym poziomem niepewności. Przyjęto upraszczające założenia dotyczące m. in. kosztu hospitalizacji (wycena doby hospitalizacji jak dla świadczenia „hospitalizacja związana z realizacją programu lekowego” czy korzystania ze świadczeń opieki medycznej w ostatnim roku życia w przypadku zgonu związanego z IPF (liczba dni spędzonych w szpitalu na podstawie danych z Anglii)). Przyjęto ponadto, że część świadczeń diagnostycznych (ocena czynności wątroby) realizowana jest w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i nie generuje dodatkowych kosztów a częstość realizacji wizyt diagnostycznych u pacjentów z IPF określono na podstawie założeń autorów modelu, tj. zgodnie

z ustaleniami na podstawie konsultacji z ekspertami zajmującymi się leczeniem IPF w Wielkiej Brytanii. Wskazując na istotną niepewność związaną z kosztami w modelu należy jednak zwrócić uwagę, że ma ona minimalny wpływ na wyniki analizy. Kluczowym parametrem kosztowym w niniejszym opracowaniu jest bowiem koszt ocenianej interwencji, którego oszacowanie cechuje się stosunkowo niewielką niepewnością (i jest pochodną jednoznacznie określonej ceny leku). W wariancie podstawowym obliczeń koszt pirfenidonu to 95% kosztów w ramieniu interwencji ocenianej, a różnica w kosztach świadczeń medycznych pomiędzy pirfenidonem a BSC to jedynie ok. 2,5 tys. zł w horyzoncie dożywotnim. Wskazane wyniki potwierdzają tezę o niewielkim wpływie niepewności związanej z oceną kosztów przypisywanych poszczególnym elementom w modelu (poza kluczowym dla analizy kosztem pirfenidonu).

- W analizie ekstrapolowano wyniki o przerywaniu terapii pirfenidonem poza horyzont badań klinicznych. Zgodnie z przyjętym w tym zakresie modelowaniem, w wieloletnim horyzoncie odsetek pacjentów kontynuujących terapię jest stosunkowo niski (po 10 latach to mniej niż 20%). Pacjentom, którzy przegrali leczenie nie są naliczane koszty interwencji. Pomimo faktu, że dane o przerywaniu terapii dostępne były dla ok. 7-letniego horyzontu obserwacji i opisane są bardzo wyraźnym trendem (Rozdział 9.2), należy liczyć się z sytuacją, w której szczegółowe warunki programu lekowego implikować będą odmienne wyniki w zakresie przerywania terapii.
- W modelu uwzględniono stan przeszczepienia płuc, jednak wszystkie związane z nim estymacje mają charakter uproszczony. Wynika to z faktu, że przeszczepy płuc są stosowane w Polsce bardzo rzadko (kilkanaście przeszczepów rocznie we wszystkich wskazaniach), ponadto pacjenci z populacji docelowej w większości przypadków przekroczyli już granicę wieku, która stanowi przeciwwskazanie do przeszczepienia (65 lat). W związku z powyższym szczegółowe oszacowania dotyczące prawdopodobieństwa przeszczepu, kosztów z nim związanych i wpływie na jakość życia i progresję choroby są w tym przypadku niecelowe. Znaczna niepewność parametrów związanych z przeszczepem płuc w modelu ma znikomy wpływ na wyniki analizy – w wariancie podstawowym stan ten osiąga ok. <1% pacjentów.

➤

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

## 7. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania pirfenidonu w terapii łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc, względem aktualnej praktyki klinicznej ograniczonej do terapii wspomagającej.

Jak oceniono w analizie efektywności klinicznej, pirfenidon cechuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. W wyniku modelowania, w analizie ekonomicznej powyższe korzyści kliniczne przekładają się na zyskane lata życia w pełnej jakości wynoszące 1,722 QALY dzięki zastosowaniu pirfenidonu. Uwzględniając dodatkowo fakt, że pirfenidon jest pierwszym lekiem we wnioskowanym wskazaniu, można w tej sytuacji mówić o przełomie w zakresie leczenia. Uwzględniając dodatkowo fakt, że pirfenidon jest pierwszym lekiem we wnioskowanym wskazaniu, można w tej sytuacji mówić o przełomie w zakresie leczenia.

Jednocześnie, terapia z zastosowaniem pirfenidonu – choć pozwala ograniczyć liczbę hospitalizacji czy zmniejszyć zapotrzebowanie na tlenoterapię – jest terapią znacznie droższą niż ograniczenie się do leczenia wspomagającego. Wysoki koszt terapii pirfenidonem uwarunkowany jest specyfiką terapii chorób rzadkich. W przypadku takich chorób dostępne preparaty bardzo często charakteryzują się wysokim kosztem, co związane jest z koniecznością dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów. Znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków wynikające z konieczności zachowania odpowiednich standardów oceny terapii przy trudnościach w zakresie włączenia odpowiednio licznych populacji sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka (*Drummond 2007*). W związku z tym wnioskowane warunki objęcia produktu leczniczego Esbriet® obejmują instrument dzielenia ryzyka. Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka ma konstrukcję mieszaną, dzięki czemu z jednej strony gwarantuje osiągnięcie efektywności kosztowej terapii, a z drugiej strony pozwala na obniżenie całkowitych nakładów finansowych wynikających z refundacji ceny leku pirfenidonu. W szczególności, instrument RSS polegający na przejęciu finansowania pirfenidonu przez Wnioskodawcę po określonym cyklu leczenia gwarantuje płatnikowi, że koszty refundacji leczenia pacjenta nie przekroczą określonego limitu. Rozwiązanie to zabezpiecza zatem płatnika przed ponoszeniem bardzo wysokich kosztów refundacji u pacjentów leczonych długotrwale (nawet przez kilka lat i dłużej), co jest tym istotniejsze, że leczenie pirfenidonem może być kontynuowane tak długo jak długo utrzymuje się korzyść kliniczna, czego konsekwencją jest znaczący odsetek terapii wieloletnich (ponad 50% pacjentów jest leczonych przez 3 lata i dłużej). Po uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu RSS, wyznaczone w analizie współczynniki kosztów-użyteczności znajdują się nieco poniżej przyjętego poziomu opłacalności równego trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita*. Jednocześnie

jednak należy zauważyć, że w przypadku zastosowania leku w niewielkiej populacji właściwym podejściem może być wyjście poza standardowe kryteria oceny. Wsparciem dla uzasadnienia wysokich kosztów terapii może być ocena pozaekonomicznych aspektów refundacji. Finansowanie terapii chorób rzadkich lub bardzo rzadkich jest realizacją postulatów równego dostępu do świadczeń medycznych dzięki zapewnieniu porównywalnych standardów leczenia pacjentom z chorobami rzadkimi i powszechnymi. Należy przy tym zaznaczyć, że akceptacja społeczna dla finansowania leków sierocych również w sytuacji, gdy koszt terapii przekracza poziom przyjęty dla innych chorób, jest wysoka i decyzje refundacyjne w zakresie terapii osób cierpiących na rzadkie schorzenia są w zgodzie z wartościowaniem, jakie społeczeństwo nadaje poszczególnym opcjom dystrybuowania środków finansowych w zakresie finansowania świadczeń medycznych (*Drummond 2007*).

Komentując wyniki analizę ekonomiczną, należy zwrócić uwagę, na brak pełnej zgodności pomiędzy analizą kliniczną i analizą ekonomiczną. W adaptowanym do warunków polski modelu wykorzystano dostępne autorom dane jednostkowe – z poziomu pacjenta z badań klinicznych *CAPACITY*, *ASCEND* i *RECAP*. Dzięki wykorzystaniu tych danych możliwe było dokładniejsze przedstawienie efektów terapii, niż byłoby to wykonalne przy opieraniu się wyłącznie o wyniki analizy klinicznej. By możliwe było przeprowadzenie metaanaliz, konieczne było odnoszenie się w analizie klinicznej tylko do ograniczonych wyników klinicznych – np. odsetka zgonów konkretnie po 52 tygodniach obserwacji, podczas gdy dla analizy ekonomicznej dostępne były szczegółowe dane o przeżyciu pacjentów w dowolnych przedziałach czasowych w wieloletnim horyzoncie. Dodatkowo, wyniki analizy klinicznej nie obejmowały wszystkich niezbędnych dla modelu parametrów (np. odsetka zgonów związanych z IPF). Możliwość wykorzystania znacznie bardziej dokładnych danych o rzeczywistej efektywności porównywanych interwencji w ocenie autorów uzasadnia brak pełnej spójności pomiędzy analizą kliniczną i analizą ekonomiczną. Należy przy tym zwrócić uwagę, że dla każdego z uwzględnionych w niniejszym opracowaniu kluczowych efektów zdrowotnych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i śmiertelności związanej z IPF, w analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę pirfenidonu nad jego komparatorem.

Osobnego komentarza wymagać może poziom niepewności oszacowań w modelu. Fakt, że analizowana jednostka chorobowa jest zaliczana do chorób rzadkich wiąże się z istotnymi ograniczeniami w zakresie danych – dla wielu parametrów nie odnaleziono wiarygodnych źródeł, w oparciu o które można byłoby jednoznacznie określić np. standardy prowadzenia terapii czy użyteczność stanów zdrowia. Niepewność oszacowań wartości parametrów modelu jest w związku z powyższym najprawdopodobniej większa, niż w przypadku wielu innych analiz ekonomicznych. Gdy problem zdrowotny dotyczy chorób powszechnych, w zakresie których przeprowadzono i opublikowano wiele

badania, znacznie łatwiej jest wiarygodnie ocenić poszczególne elementy składające się na obraz choroby. Jednocześnie, należy wyraźnie zaznaczyć, że niepewność w zakresie poszczególnych parametrów wejściowych modelu ma w analizowanym przypadku bardzo niewielkie znaczenie dla wyników, co zostało potwierdzone w rozbudowanej analizie wrażliwości. W rozważanej sytuacji, kluczowe dla oceny terapii są w zasadzie tylko 2 czynniki: czas przeżycia pacjentów i koszt interwencji. Te najistotniejsze elementy są przy tym modelowane przy bardzo niewielkim poziomie niepewności. Czas przeżycia pacjentów został precyzyjnie określony w wieloletnim horyzoncie na podstawie badań klinicznych (*CAPACITY/ASCEND/RECAP*) w ramieniu pirfenidonu i w badaniu *Strand 2014* w ramieniu BSC. Koszty samych interwencji też określone zostały bez wprowadzania znacznego poziomu niepewności – dla terapii BSC przyjęto brak kosztów samej interwencji (świadczenia wspomagające – hospitalizacja i tlenoterapia naliczane oddzielnie w obu ramionach), natomiast koszt pirfenidonu jest pochodną jednoznacznie zdefiniowanej ceny preparatu Esbriet®. Tym samym – pomimo realnych ograniczeń pozostałych danych – w analizowanym przypadku, można stosunkowo precyzyjnie określić relację kosztów i efektów w porównywanych ramionach i wnioskować na temat efektywności kosztowej terapii pirfenidonem w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc

## 8. Piśmiennictwo

- Aestimo AEK 2015** [redacted].  
Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza efektywności klinicznej. Wersja 1.0, Kraków, 2015.
- Aestimo APD 2015** [redacted] Esbriet®  
(pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków, 2015.
- Aestimo BIA 2015** [redacted] Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0, Kraków, 2015.
- AOTMiT 2010** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Dostęp on-line:  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 3 lipiec 2015
- AOTMiT 2014** Informacja w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.  
Dostęp on-line: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909>  
Data ostatniego dostępu: 3 lipiec 2015 rok
- AOTMiT 3/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-3/2013. 20 czerwiec 2013.
- Behr 2013a** Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2013;67(02):81-111.
- Bjoraker 1998** Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, i in. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1998; 157(1):199–203.
- Briggs 2006** Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 2006.
- Chaudhuri 2014** Chaudhuri N, Leonard CT. Health and economic impact of prescribing pirfenidone. Thorax 2014; 69:A218-A219
- ChPL Azathioprine VIS** Azathioprine VIS 50 mg - Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/AzathioprinumVIS\\_tabl\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/AzathioprinumVIS_tabl_50mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok
- ChPL Equoral** EQUORAL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral\\_25\\_50\\_100\\_kapsulki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok
- ChPL Esbriet®** Esbriet® - charakterystyka produktu leczniczego.  
Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 3 lipiec 2015 rok
- Costabel 2014 (badanie RECAP)** Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, i in. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. Advances in Therapy. 2014; 31(4):375–391.
- Cottin 2014** Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin J-C, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bouquillon B, Carre P, Danel C, Faivre J-B, Ferretti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Philippe B, Prevot G, Stach B, Thivolet-Bejui F, Cordier J-F, the French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. Eur. Respir. Rev. 2014;23(132):193-214.

- De Vries 2000** De Vries J, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used?. *Respiratory Medicine*. 2000; 94(3):273–278.
- Drummond 2007** Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, i in. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
- Du Bois 2011** Du Bois RM, Weycker D, Albera C, i in. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(4):459–466.
- Du Bois 2014** Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, i in. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 2014; 43(5):1421–1429.
- Durlik 2011** Durlik M, Rowiński W. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa 2011.
- Dyszkiewicz 2013** Dyszkiewicz W. Przeszczepienie płuc. *Top Pulmonological Trends 2013*  
Dostęp on-line:  
<http://www.termedia.pl/pobierz/a36f9bc8becfa0f51fc49a8fd1c95fe4/>.  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015
- EMA/64972/2015** European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Esbriet® (pirfenidon). EMA/64972/2015.  
Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002154/WC500102979.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002154/WC500102979.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 1 lipca 2015 r.
- Flaherty 2003** Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, i in. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 168(5):543–548.
- Giot 2013** Giot C, Maronati M, Becatelli I, i in. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An EU Patient Perspective Survey. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013; 9(2):
- Grodzki 2007** Grodzki T. Dylematy transplantologii płuc w Polsce. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2007; (75):251–255.
- GUS 31/10/2014** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012.  
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html?pdf=1>  
Data ostatniego dostępu: 3 lipiec 2015 rok
- Han 2013** Han MK, Bach DS, Hagan PG, i in. Sildenafil preserves exercise CAPACITY in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013; 143(6):1699–1708.
- Hatziandreu 2008** Hatziandreu E, Archontakis F, Daly A. The potential cost savings of greater use of home- and hospice-based end of life care in England. 2008.
- IPFCRN 2014** The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(22):2093–2101.
- ISHLT 2015** ISHLT 2015: ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Lung in Europe.  
Dostęp on-line:  
<http://www.isHLT.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=all&continent=3>  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok
- ITS 2012** Irish Thoracic Society. Position Statement from the Irish Thoracic Society on the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2012.
- King 2005** King TE, Safrin S, Starko KM, i in. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127(1):171–177.
- King 2011** King TE, Brown KK, Raghu G, i in. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(1):92–99.

- King 2014 (ASCEND, PIPF-016)** King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW, ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(22):2083-2092.
- Latimer 2013** Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit.  
Dostęp on-line: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok
- Loveman 2014** Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, i in. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC pharmacology & toxicology.* 2014; 15:63.
- Loveman 2015** Loveman E, Copley VR, Colquitt J, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2015; 19(20):1-336.
- Maher 2013** Maher TM. PROFILEing idiopathic pulmonary fibrosis: rethinking biomarker discovery. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society.* 2013; 22(128):148-152.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.  
Dostęp on-line: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>  
Data ostatniego dostępu: 22 czerwiec 2015 rok
- MZ 20/10/2014** Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. poz. 1440)  
Dostęp on-line: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001440>  
Data ostatniego dostępu: 19 czerwiec 2015 rok
- MZ 26/08/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
- NFZ 30/09/2015** Komunikat DGL. Informacja Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2015 r.
- NFZ 31/2015** Zarządzenie Nr 31/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- NFZ 48/2015** Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 51/2014** Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
- NFZ 79/2014** Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ Informator** NFZ - Informator o umowach.  
Dostęp on-line: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok

- NICE 2013a** NICE technology appraisal guidance 282. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2013.  
Dostępne on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/guidance-pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf>  
Data ostatniego dostępu: 30 czerwca 2015 rok
- NICE TA282** NICE TA282. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Manufacturer's submission.  
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282>  
Data ostatniego dostępu: 20 czerwiec 2015 rok
- Noble 2011 (badanie CAPACITY 2, PIPF - 004, PIPF-006)** Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcborg J, Valeyre D, du Bois RM, CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-1769.
- Noth 2012** Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, i in. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 186(1):88-95.
- Poltransplant 2014** Poltransplant - Statystyka 2014.  
Dostęp on-line: [http://www.poltransplant.org.pl/statystyka\\_2014.html](http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2014.html)  
Data ostatniego dostępu: 30 czerwca 2015 rok
- PPL Esbriet® 2015** PPL Esbriet® 2015: Projekt opisu programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”
- Raghu 2012** Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, i in. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366(21):1968-1977.
- Raghu 2015** Raghu G, Rochweg B, Zhang B, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American Thoracic Society Documents*. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 192, Iss 2, pp e3-e19, Jul 15, 2015.
- Shulgina 2013** Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, i in. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2013; 68(2):155-162.
- Strand 2014** Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, i in. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2014; 146(3):775-785.
- Ustawa 2001** Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.  
Dostęp on-line: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20011261381>  
Data ostatniego dostępu: 10 lipiec 2015 rok
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Valeyre 2013** Valeyre D. Fibrose pulmonaire idiopathique les leçons de l'étude COFI. Oral Presentation . Fibrose pulmonaire idiopathique les leçons de l'étude COFI. Oral Presentation . 2nd National Day of idiopathic pulmonary fibrosis; 20 wrzesień 2013; Paris. .
- Wojarski 2008** Wojarski J, Żegleń S, Przybylski R, i in. Wdrożenie pierwszego w Polsce programu przeszczepienia płuc szansą na uratowanie chorych z trwałym i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2008; 5(2):163-170.
- Xaubet 2013** Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol*. 2013;49(8):343-353.
- Zisman 2010** Zisman D, Schwarz M, Anstrom K. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(7):620-628.



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania

#### 9.1.1. Analizy ekonomiczne

Aby umożliwić wykonanie walidacji konwergencji modelu ekonomicznego przygotowanego w ramach niniejszej analizy, przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było zidentyfikowanie opublikowanych analiz ekonomicznych związanych ze stosowaniem pirfenidonu w terapii IPF. Kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu zgodne ze schematem PICO przedstawiono w znajdującej się poniżej tabeli (Tabela 64).

Tabela 64. Kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kategoria	Kryteria uwzględnienia	Kryteria odrzucenia
Populacja	Osoby dorosłe chorujące na IPF	Pozostałe choroby płuc IPF jako zdarzenie niepożądane Pediatriczne IPF
Interwencja / Komparatory	Dowolna interwencja stosowana u pacjentów z IPF	–
Punkty końcowe	Koszty jednostkowe lub koszty epizodyczne Zużycie zasobów Koszty dożywotniej opieki Koszt za QALY Koszt jednego zyskanego roku życia	Ubezpieczenie chorobowe
Rodzaj badania	Analizy kosztów Analizy kosztów-efektywności (CEA) Analizy kosztów-użyteczności (CUA) Analizy kosztów-korzyści (CBA) Analizy minimalizacji kosztów (CMA) Pozostałe analizy ekonomiczne	Recenzje artykułów Listy Komentarze do artykułów Raporty z indywidualnych przypadków

Analogicznie względem wyszukiwania przeprowadzonego w zakresie użyteczności stanów zdrowia zaimplementowanych w modelu (Rozdział 9.1.2), w przypadku analiz ekonomicznych wyszukiwaniem objęto następujące źródła: bazy EMBASE i MEDLINE (poprzez interfejs EMBASE) oraz bazy The Cochrane Library (poprzez interfejs OvidSP). Pierwotne wyszukiwanie we wszystkich wymienionych powyżej bazach zostało przeprowadzono w marcu 2014 roku.

Poniżej przedstawiono wyłącznie strategię zastosowaną w bazach EMBASE i MEDLINE, The Cochrane Library, w tym Cochrane Reviews, Health Technology Assessment Database oraz Economic Evaluation (Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowana w bazach EMBASE i MEDLINE (marzec 2014 rok).

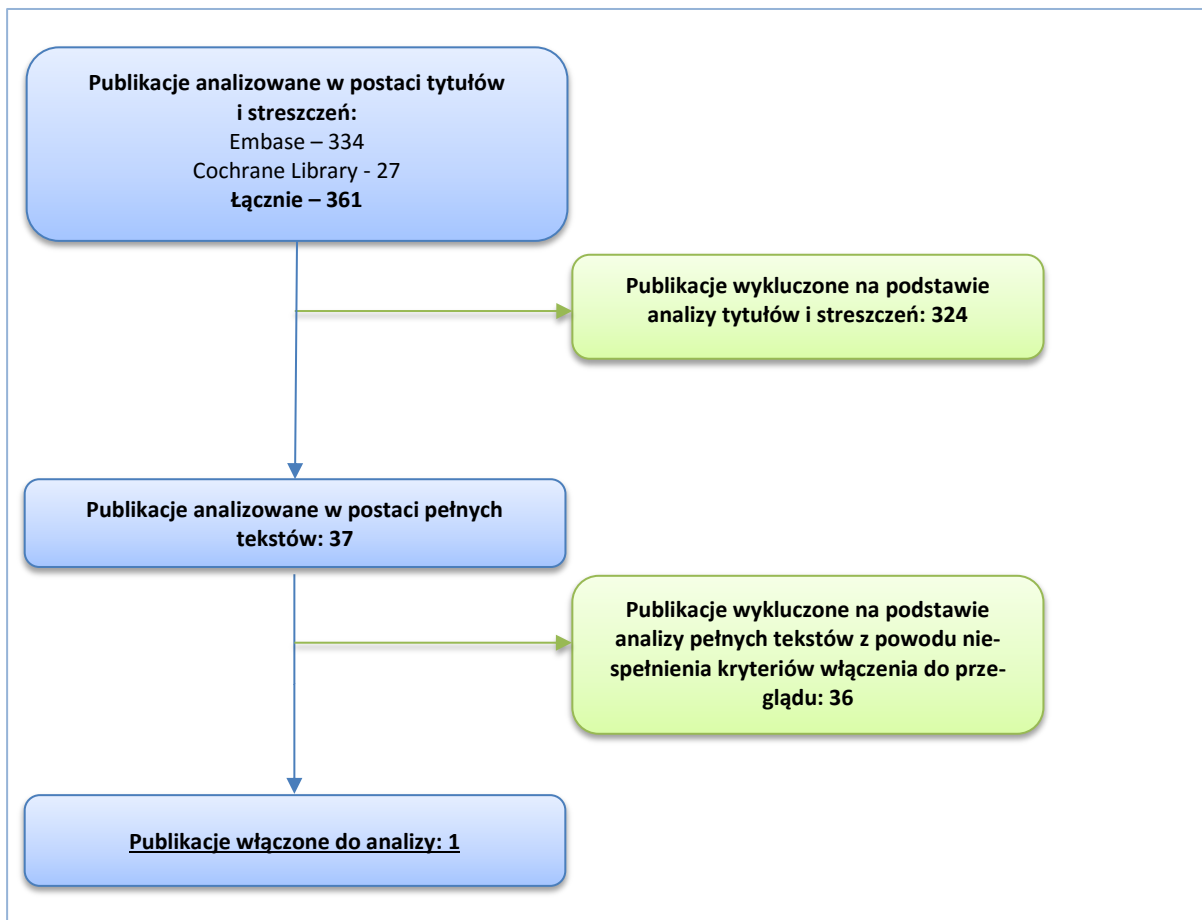
Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba wyników
#1	'fibrosing alveolitis'/exp OR (fibrosing NEAR/1 alveolit*):ti,ab OR 'interstitial lung disease'/exp OR 'interstitial lung disease':ti,ab OR ('idiopathic lung' NEAR/1 (fibros* OR pneumon* OR disease*)):ti,ab OR ('idiopathic interstitial' NEAR/1 (fibros* or pneumon*)):ti,ab OR ('idiopathic pulmonary' NEAR/1 (fibros* or pneumon*)):ti,ab OR (idiopathic NEAR/1 fibros*):ti,ab OR interstitial:ab,ti AND (pneumonia NEAR/2 (chronic OR usual OR fibrosing)):ab,ti OR UIP:ti,ab OR IPF:ti,ab OR ('interstitial or alveolar' NEAR/5 (lung OR lungs OR pulmonary)):ab,ti OR (fibros* NEAR/5 (lung OR lungs OR pulmonary OR diffuse)):ab,ti OR ('lung disease' NEAR/2 (parenchymal OR fibrotic OR restrictive)):ti,ab	29 066
#2	'socioeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'cost utility'/exp OR 'cost control'/exp OR 'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost estimate':ab,ti OR 'cost variable':ab,ti OR 'unit cost':ab,ti	1 142 463
#3	#1 AND #2 NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it)	334

Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowana w bazie Cochrane Library (marzec 2014 rok).

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba wyników
#1	'Idiopathic Pulmonary Fibrosis' or 'Idiopathic Interstitial Pneumonias' or 'Lung Diseases, Interstitial'	25
#2	((idiopathic pulmonary adj (fibros\$ or pneumon\$)) or ipf or (idiopathic lung adj (fibros\$ or pneumon\$)) or (idiopathic interstitial adj (fibros\$ or pneumon\$)) or (idiopathic fibros\$) or (fibrosing alveolit\$) or (interstitial lung disease\$) or ((chronic or usual or fibrosing) adj interstitial pneumon\$) or UIP or ((interstitial fibros\$ or alveolar fibros\$) adj5 (lung or lungs or pulmonary)) or (diffuse adj5 (lung or lungs or pulmonary) adj5 fibros\$) or ((parenchymal or fibrotic or restrictive) adj lung disease\$)).ti,ab	16
#3	#1 OR #2	27

Po przeszukaniu opisanych powyżej baz danych i usunięciu zduplikowanych wyników wyszukiwania, dwóch pracujących niezależnie analityków przeanalizowało tytuły i abstrakty odnalezionych badań pod kątem ich zgodności z wcześniej opracowanymi kryteriami uwzględnienia i odrzucenia artykułów z przeglądu (Tabela 67). Rezultatem tych działań był zbiór 37 referencji, które oceniono ponownie według powyższych kryteriów, na tym etapie już w oparciu o pełne teksty artykułów. Szczegółowy diagram ilustrujący przepływ uwzględnionych i odrzuconych w ramach niniejszego przeglądu publikacji ilustruje zamieszczony poniżej diagram.

Diagram 2. Diagram przepływu publikacji w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych.



Finalnie wyodrębniono jedną publikację (*NICE TA282*) zawierającą pożądaną z punktu widzenia niniejszego przeglądu informacje. Była to analiza ekonomiczna zastosowania pirfenidonu w leczeniu IPF złożona do NICE w 2013 roku przez podmiot odpowiedzialny wraz z wnioskiem o wpisanie leku do wykazu leków refundowanych. Szczegółową charakterystykę odnalezionego źródła przedstawiono w rozdziale 9.8, poświęconym odnalezionym analizom ekonomicznym.

W dniu 1 października 2015 roku (Cochrane Library, Embase i Medline) została wykonana aktualizacja wyszukiwania badań ekonomicznych związanych ze stosowaniem pirfenidonu w terapii IPF. W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 138 publikacji (w tym 3 duplikaty), z czego kryteria włączenia do przeglądu spełniło dodatkowo 2 publikacje: *Loveman 2014* i *Loveman 2015*. Szczegółową charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono w rozdziale 9.8.

Dodatkowo w ramach aktualizacji wśród analizowanych publikacji zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *Chaudhuri 2014*, w którym przedstawiono doświadczenia z jednego centrum medycznego w którym stosowano pirfenidon u 96 chorych z IPF. Opierając się na rocznym koszcie pirfenidonu (bez niejawnych zniżek) równym 22 245,96£ oszacowano łączne wydatki na tę terapię. W ciągu 2,5 roku

w szpitalu zostało łącznie leczonych 96 pacjentów z IPF przez łączny okres 876 miesięcy co spowodowało wydatki równe 1 623 955£. Abstrakt *Chaudhuri 2014* nie został włączony do przeglądu badań ekonomicznych ze względu na nieodpowiedni rodzaj badania.

### 9.1.2. Użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych opisujących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Embase, Cochrane Library oraz CEA Registry.

W celu doboru odpowiednich wartości użyteczności dla zaimplementowanych w modelu ekonomicznym stanów zdrowia, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z zakresu jakości życia pacjentów z IPF. Ustalono kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu zawarto w czterech kategoriach zgodnych ze schematem PICO: populacja, interwencja/komparatory, punkty końcowe i rodzaj badania (Tabela 67).

*Tabela 67. Kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu literatury z zakresu jakości życia pacjentów z IPF.*

Kategoria	Kryteria uwzględnienia	Kryteria odrzucenia
Populacja	Osoby dorosłe chorujące na IPF	Pozostałe choroby płuc IPF jako zdarzenie niepożądane Pediatriczne IPF
Interwencja / Komparatory	Dowolna interwencja stosowana u pacjentów z IPF	–
Punkty końcowe	Użyteczności stanów zdrowia Mapowanie instrumentów pomiaru jakości życia	Pomiar jakości życia wykonany narzędziami zaprojektowanymi specyficznie dla IPF
Rodzaj badania	Badania obserwacyjne Badania kliniczne z randomizacją Analizy ekonomiczne	Recenzje artykułów Listy Komentarze do artykułów Przeglądy systematyczne Abstrakt konferencyjny

W poniższej tabeli (Tabela 68) przedstawiono strategię wyszukiwania zastosowaną w bazach EMBASE i MEDLINE, stanowiących najobszerniejsze z przeszukanych źródeł. Przeszukanie zostało wykonane poprzez interfejs dostępu bazy EMBASE który umożliwia wyszukiwanie referencji w obu powyższych bazach danych jednocześnie. Pierwotne przeszukanie przeprowadzono w 7 lipca 2015 roku.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia zastosowana w bazie EMBASE i MEDLINE

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba wyników
#1	'idiopathic pulmonary fibrosis'/exp OR 'idiopathic pulmonary fibrosis'	15 736
#2	'time trade off' OR 'standard gamble' OR 'eq 5d' OR 'sf 6d' OR QALY OR 'Quality Adjusted Life Years' OR 'euroqol' OR 'short form36' ((utility OR utilities)) AND (cost OR health OR quality OR index))	87 524
#3	#1 AND #2	69
Data przeszukania: 7 lipiec 2015 rok		

Bazy EMBASE i MEDLINE zawierają głównie opracowania publikowane w periodykach medycznych, dlatego aby rozszerzyć niniejszy przegląd, przeszukano także bazy danych zawierające się w The Cochrane Library, w tym Trials, Health Technology Assessment Database oraz Economic Evaluation oraz bazę danych CEA Registry, przeszukanie przeprowadzono 7 lipca 2015 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 69).

Tabela 69. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia i analiz ekonomicznych zastosowana w bazach The Cochrane Library.

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba wyników
#1	'idiopathic pulmonary fibrosis'/exp OR 'idiopathic pulmonary fibrosis'	252
#2	'time trade off' OR 'standard gamble' OR 'eq 5d' OR 'sf 6d' OR QALY OR 'Quality Adjusted Life Years' OR 'quality of life' OR ((utility OR utilities)) AND (cost OR health OR quality OR index))	43 839
#3	#1 AND #2	45

Tabela 70. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia i analiz ekonomicznych zastosowana w bazie CEA Registry.

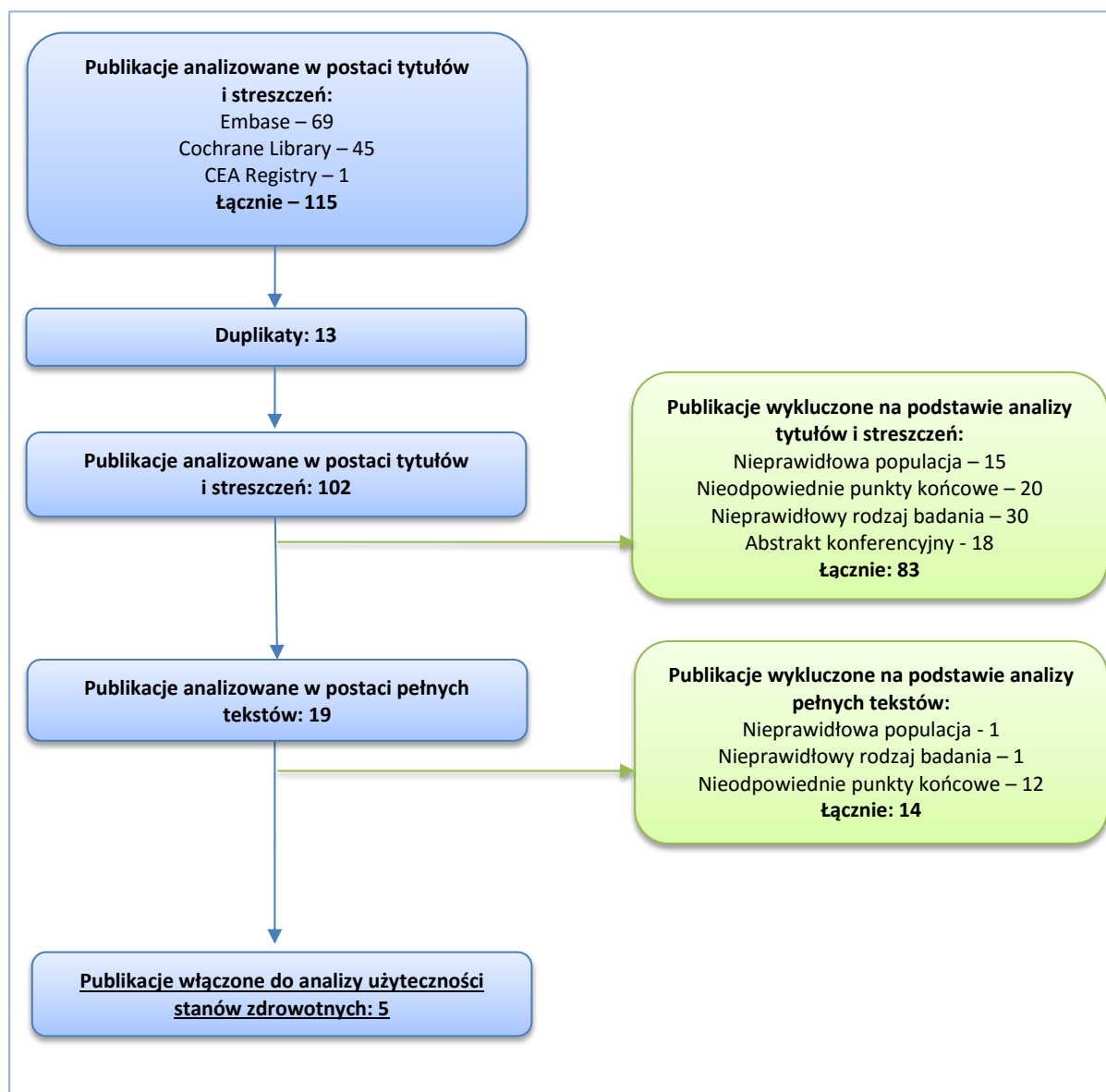
Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba wyników
#1	idiopathic pulmonary fibrosis	1

W następnej części przeszukania, po usunięciu zduplikowanych wyników wyszukiwania, przeanalizowano tytuły i abstrakty odnalezionych badań pod kątem ich zgodności z wcześniej opracowanymi kryteriami uwzględnienia i odrzucenia artykułów z przeglądu (Tabela 67). Rezultatem tych działań był zbiór 19 publikacji, które oceniono ponownie według powyższych kryteriów, tym razem jednak w oparciu o pełne teksty artykułów.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z kwietnia 2009 roku, opracowanych przez zespół ekspertów AOTMiT, w analizach kosztów-użyteczności zalecane jest wykorzystanie pośrednich metod pomiaru preferencji opartych o zwalidowane kwestionariusze, przy czym zaleca się jednocze-

śnie, aby wagi użyteczności przyjęte w analizie, niezależnie od źródła ich pochodzenia, były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru. Zgodnie z wynikami niniejszego przeglądu najczęściej stosowaną generyczną metodą pomiaru użyteczności wśród pacjentów z IPF był kwestionariusz EQ-5D. Szczegółowy diagram ilustrujący przepływ uwzględnionych i odrzuconych w ramach niniejszego przeglądu publikacji przedstawiono na poniższym diagramie.

Diagram 2. Diagram QUOROM przepływu publikacji w przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia pacjentów z IPF.



Po analizie pełnych tekstów publikacji odrzucono łącznie 14 referencji, ponieważ tylko w pięciu raportowano wyniki pomiarów jakości życia pacjentów z IPF uzyskane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (Tabela 71), przy czym w trzech raportowano użyteczności bazowe pacjentów (*King 2011, Zisman 2010, Loveman 2014*). Badania te zostały szerzej opisane w rozdziale 2.13.2.

W dniu 2 października 2015 roku (Cochrane Library, Embase i Medline, CEA Registry) została wykonana aktualizacja wyszukiwania wartości użyteczności odpowiednich dla populacji chorych na IPF. W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 6 publikacji, z których żadna nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu.

Tabela 71. Zestawienie wyników badań zawierających pomiary jakości życia pacjentów z IPF uzyskane z wykorzystaniem EQ-5D.

Publikacja	Państwo/ czas trwania badania	Popula- cja	Terapia/stan	Użyteczność (SD; 95% CI)		
				Bazowa	Końcowa	Zmiana
Loveman 2014	Państwo: Wielka Bry- tania Czas trwania badania: Nd. <sup>4</sup>	IPF	Brak progresji (dotyczy FVG-72% )	0,80 (0,20)	–	–
			Progresja (dotyczy FVC~ 59%)	0,74 (0,19)	–	–
			Przeszczepienie płuc (0-6 miesięcy)	0,71 (0,38)	–	–
			Przeszczepienie płuc (7-18 miesię- cy)	0,72 (0,31)	–	–
			Przeszczepienie płuc (19-36 miesię- cy)	0,70 (0,33)	–	–
			Przeszczepienie płuc (>36 miesięcy)	0,68 (0,38)	–	–
			Zaostrzenie objawów	–	–	-0,20
Han 2013	Państwo: USA Czas trwania badania: 3 miesiące	IPF IPF + RV SD <sup>3</sup>	Sildenafil	–	–	-0,02 (-0,11; 0,060)
			Placebo	–	–	0,16 (-0,01;0,33)
Shulgina 2013	Państwo: UK Czas trwania badania: 12 miesiące	IPF lub NSIP <sup>2</sup>	Kotrimoksazol	–	–	-0,17 (0,35)
			Placebo	–	–	-0,18 (0,31)
King 2011	Państwo: MIX <sup>1</sup> Czas trwania badania: 12 miesiące	IPF	Bosentan	0,758 (0,185)	0,660	0,098 (0,386)
			Placebo	0,718 (0,242)	0,656	0,062 (0,366)
Zisman 2010	Państwo: USA Czas trwania badania: 3 miesiące	IPF	Sildenafil	0,710 (0,240)	0,70	-0,01
			Placebo	0,740 (0,190)	0,71	-0,03

<sup>1</sup> 13 ośrodków z Europy oraz Australia, Kanada, Izrael, Japonia, Korea Północna i USA;

<sup>2</sup> nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP, z ang. *non-specific interstitial pneumonia*);

<sup>3</sup> dysfunkcja skurczowa prawej komory (RVSD, z ang. *right ventricular systolic dysfunction*);

<sup>4</sup> CEA, dane źródłowe pochodzą z badań klinicznych zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania systematycznego wykonanego na potrzeby analizy Loveman 2014.

## 9.2. Prawdopodobieństwo przerywania terapii

Prawdopodobieństwa przerywania terapii pirfenidonem na końcu kolejnych lat modelu (obejmujących 4 cykle modelu) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 72).

Tabela 72. Prawdopodobieństwa przerywania terapii pirfenidonem na końcu kolejnych lat modelu.

Cykl	Skumulowane prawdopodobieństwo przerywania terapii pirfenidonem
0	■
4	■
8	■
12	■
16	■
20	■
24	■
28	■
32	■
36	■
40	■
44	■
48	■
52	■
56	■
60	■
64	■
68	■
72	■
76	■
80	■



### 9.3. Szczegółowe dane IMS dostarczone przez Wnioskodawcę

[Redacted header information]

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

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

#### 9.4. Wycena punktowa świadczeń

Tabela 74. Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc – wycena punktowa (NFZ Informator).

Ośrodek	Wycena punktu
Wojewódzkie Centrum Medyczne "DOBRYŃSKA" We Wrocławiu	9,2
Lm-Med. We Wrocławiu	8,8
Wojewódzki Szpital Zespolony Im. L. Rydygiera W Toruniu	9,4
Przychodnia KEMED W Wąbrzeźno	9,3
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	10
Samodzielne Publiczne Sanatorium Gruźlicy I Chorób Płuc, Poniatowa	10
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki W Gorzowie Wlkp. Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10
Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej Poradnia Chorób Płuc I Gruźlicy, Nowa Sól	10
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	8,5
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Isox", Kutno	9
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Przychodnia W Jordanowie"	8,45
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	9,3
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Gminny Ośrodek Zdrowia W Brochowie	10,5
Centralny Szpital Kliniczny Msw W Warszawie	10,5
Zakład Opieki Zdrowotnej Przy Alei, Głogołazy	9,5
Szpital Wojewódzki W Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	9
Wojewódzki Szpital Podkarpacki Im. Jana Pawła II W Krośnie	9,1

Ośrodek	Wycena punktu
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Bobrowa"	9,1
Specjalistyczna Poradnia Chorób Płuc I Gruźlicy, Białystok	9,09
Sp Zoz Wojewódzki Szpital Zespolony Im. J. Śniadeckiego, Białystok	10,1
Nzoz Poradnia Chorób Płuc I Alergologii, Słupsk	9,4
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk	8,9
Szpital Chorób Płuc W Siewierzu Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Siewierz	10
Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych, Katowice	10
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Graca-Med" W Sobkowie	8,42
Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej, Starachowice	9
Medical Nowe Miasto Lubawskie Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9,3
"Pro-Medica" W Elku Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9,3
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Med-Lux" Poradnia Lekarzy Rodzinnych Zespół Gabinetów Specjalistycznych	8,4
Poznański Ośrodek Specjalistyczny Usług Medycznych	9
<b>Średnia</b>	<b>9,35</b>

Tabela 75. Tomografia komputerowa– wycena punktowa (NFZ Informator).

Ośrodek	Wycena punktu
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Łużyckie Centrum Medyczne W Lubaniu Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny We Wrocławiu	9
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Nestor Medical - Usługi Medyczne", Żnin	8,8
Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka W Bydgoszczy	8,8
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Lubartowie	7,65
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 W Lublinie	9,35
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Dla Nerwowo I Psychicznie Chorych Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Ciburzu	8,6
Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	8,6
Szpital Powiatowy W Brzezinach	8
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycz	8
Samodzielny Publiczny Szpital Specjalistyczny Chorób Płuc Im.Dr O.Sokołowskiego - Szpital	8,32

Ośrodek	Wycena punktu
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne, Kraków	8,6
Arion Med Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Lublin	9
Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa	9
Szpital Powiatowy W Głubczycach	8,5
HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA W Katowicach	8,5
Szpital Miejski W Przemyślu	8,4
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Asklepios B. P. Spółka Z O.O., Rzeszów	8,4
Lux Med Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Warszawa	8,5
Tms Diagnostyka Sp. Z O.O., Warszawa	9
Szpital Specjalistyczny W Prabutach Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	8,45
Euromedic Pomorskie Centrum Medyczne	8,3
Szpital Miejski W Zabrze Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Zabrze	8,5
Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice	8,5
Zespół Opieki Zdrowotnej W Ostrowcu Świętokrzyskim	8,6
Świętokrzyskie Centrum Onkologii W Kielcach	8,6
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Działdowie	8
Affidea Nu-Medic Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Olsztyn	7,65
Wielkopolskie Centrum Onkologii Im.Marii Skłodowskiej-Curie	8,9
Szpital Kliniczny Im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego W Poznaniu	8,9
Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Zdroje", Szczecin	8,9
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin	8,9
<b>Średnia</b>	<b>8,57</b>

Tabela 76. Tlenoterapia– wycena punktowa (NFZ Informator).

Ośrodek	Wycena punktu
Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne Medicus Sp. Z O.O.	11
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	11
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centrum Medyczne "Farma-Med" W Inowrocławiu	11,7
Kujawsko - Pomorskie Centrum Pulmonologii W Bydgoszcz	11,7

Ośrodek	Wycena punktu
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej W Tomaszowie Lubelskim	11
Przychodnia Alergologiczno-Pulmonologiczna Alergopneuma	9,5
Szpital Międzyrzecki Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	12
105 Kresowy Szpital Wojskowy Z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Żarach	12
Szpital Wojewódzki Im. Prymasa Kardynała Stefana Wyszyńskiego W Sieradzu	11,8
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycz	11
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Unimed", Kraków	11
Szpital Specjalistyczny, Chrzanów	11
Centrum Leczniczo-Rehabilitacyjne I Medycyny Pracy Attis Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	12
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa	12
Nzoz Pulmo, Kluczbork	11
Szpital Wojewódzki W Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	11
Szpital Powiatowy, Nowa Dęba	11
Szpital Wojewódzki Nr 2 Im. Św. Jadwigi Królowej W Rzeszowie	11,1
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Siemiatyczach	11,5
Szpital Wojewódzki Im. Dr. Ludwika Rydygiera W Suwałkach	11,5
Szpital Specjalistyczny W Prabutach Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	12
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. Janusza Korczaka	12
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej W Lublińcu	11,68
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 5 Im. Św. Barbary W Sosnowcu	11,68
Artmedik Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Jędrzejów	10
Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego W Sandomierzu	11
"Szpital Giżycki" Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9,9
Szpital Powiatowy Im. Jana Pawła II W Bartoszycach	11
Amika Konsorcjum Medyczne Spółka Z O.O. Przychodnia Specjalistyczna, Września	11,9
Wojewódzki Szpital Zespolony W Koninie	11,9
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej W Gryficach	9,5
Specjalistyczny Zespół Gruźlicy I Chorób Płuc	9,5
<b>Średnia</b>	<b>11,18</b>

## 9.5. Ceny leków immunosupresyjnych

W tabeli poniżej (Tabela 77) zestawiono ceny leków immunosupresyjnych zgodne z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 26/08/2015).

Tabela 77. Ceny leków immunosupresyjnych.

Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Liczba mg w opak.	Koszt za mg	
					NFZ	NFZ + pacjent
<b>Prednizon</b>						
Encorton 1 mg, 20 tabl.	5909990170616	8,32 zł	8,32 zł	20	0,000 zł	0,416 zł
Encorton 5 mg, 20 tabl.	5909990297016	12,10 zł	9,38 zł	100	0,027 zł	0,121 zł
Encorton 5 mg, 100 tabl.	5909990297023	29,62 zł	5,33 zł	500	0,049 zł	0,059 zł
Encorton 10 mg, 20 tabl.	5909990405329	20,34 zł	11,69 zł	200	0,043 zł	0,102 zł
Encorton 20 mg, 20 tabl.	5909990405428	27,95 zł	8,52 zł	400	0,049 zł	0,070 zł
<b>Azatiopryna</b>						
Azathioprine VIS 50 mg, 50 tabl.	5909990232819	29,62 zł	3,20 zł	2500	0,011 zł	0,012 zł
Azathioprine VIS 50 mg, 30 tabl.	5909990232826	20,21 zł	5,64 zł	1500	0,010 zł	0,013 zł
Imuran 25 mg, 100 tabl.	5909990144211	38,70 zł	12,28 zł	2500	0,011 zł	0,015 zł
Imuran 50 mg, 100 tabl.	5909990277810	61,84 zł	6,16 zł	5000	0,011 zł	0,012 zł
<b>Cyklosporyna</b>						
Cyclaid 25 mg, 50 kaps.	5909990787289	67,18 zł	3,32 zł	1250	0,051 zł	0,054 zł
Cyclaid 50 mg, 50 kaps.	5909990787357	134,12 zł	3,20 zł	2500	0,052 zł	0,054 zł
Cyclaid 100 mg, 50 kaps.	5909990787463	269,09 zł	4,05 zł	5000	0,053 zł	0,054 zł
Equoral 25 mg, 50 kaps.	5909990946426	67,18 zł	3,32 zł	1250	0,051 zł	0,054 zł
Equoral 50 mg, 50 kaps.	5909990946525	134,12 zł	3,20 zł	2500	0,052 zł	0,054 zł
Equoral 100 mg, 50 kaps.	5909990946624	269,09 zł	4,05 zł	5000	0,053 zł	0,054 zł
Equoral 100 mg/ml, 50 ml	5909990946716	311,28 zł	3,20 zł	5000	0,062 zł	0,062 zł
Sandimmun Neoral 25 mg, 50 kaps.	5909990336616	116,65 zł	52,79 zł	1250	0,051 zł	0,093 zł
Sandimmun Neoral 50 mg, 50 kaps.	5909990336715	194,48 zł	63,56 zł	2500	0,052 zł	0,078 zł
Sandimmun Neoral 100 mg, 50 kaps.	5909990336814	379,09 zł	114,05 zł	5000	0,053 zł	0,076 zł
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	5909990336913	400,58 zł	92,50 zł	5000	0,062 zł	0,080 zł

Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Liczba mg w opak.	Koszt za mg	
					NFZ	NFZ + pacjent
Sandimmun Neoral 10 mg, 60 kaps.	5909990406111	55,87 zł	26,88 zł	600	0,048 zł	0,093 zł

## 9.6. Parametry modelu

Tabela 78. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności dla jednokierunkowej analizy wrażliwości	Analiza wrażliwości
MP_time_horizon - horyzont analizy	33	-	-	-	Nie przeprowadzono, analiza przeprowadzona została wyłącznie w horyzoncie dożywnym (horyzont 33 lat w sytuacji, gdy pacjenci mają wyjściowo ok. 67 lat odpowiada de facto horyzontowi dożywnemu)
MP_pirfenidone_IPF_mort - odsetek zgonów związanych z IPF w ramieniu pirfenidonu	57,9%	0,08	beta	41,9%-73,1%	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych
MP_placebo_IPF_mort - odsetek zgonów związanych z IPF w ramieniu placebo	72,2%	0,06	beta	59,6%-83,3%	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych
Parametry rozkładu Weibulla – prawdopodobieństwo przerwania terapii:	stała: -3,39, ln(p): 0,09	Parametry zależne, estymowane łącznie	dwuwymiarowy rozkład normalny	Stała -3,08; ln(p): 0,04 Stała: -3,69, ln(p): 0,14	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MP_LT_follow_up – koszt leczenia po przeszczepieniu płuc	1 705,63 (płatnik publiczny) 1 833,05 (płatnik publiczny i pacjenci)	341,13 (płatnik publiczny) 366,61 (płatnik publiczny i pacjenci)	gamma	1 103,79 - 2 436,33 (płatnik publiczny) 1 186,25 – 2 618,33 (płatnik publiczny i pacjenci)	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych
MP_IPFEOL_cost – koszty w ostatnim roku życia – zgon związany z IPF	18 813,60	3 762,72	gamma	22 443,75	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości wyznaczonej przy założeniu podawania tlenu u pacjentów leczonych w domu

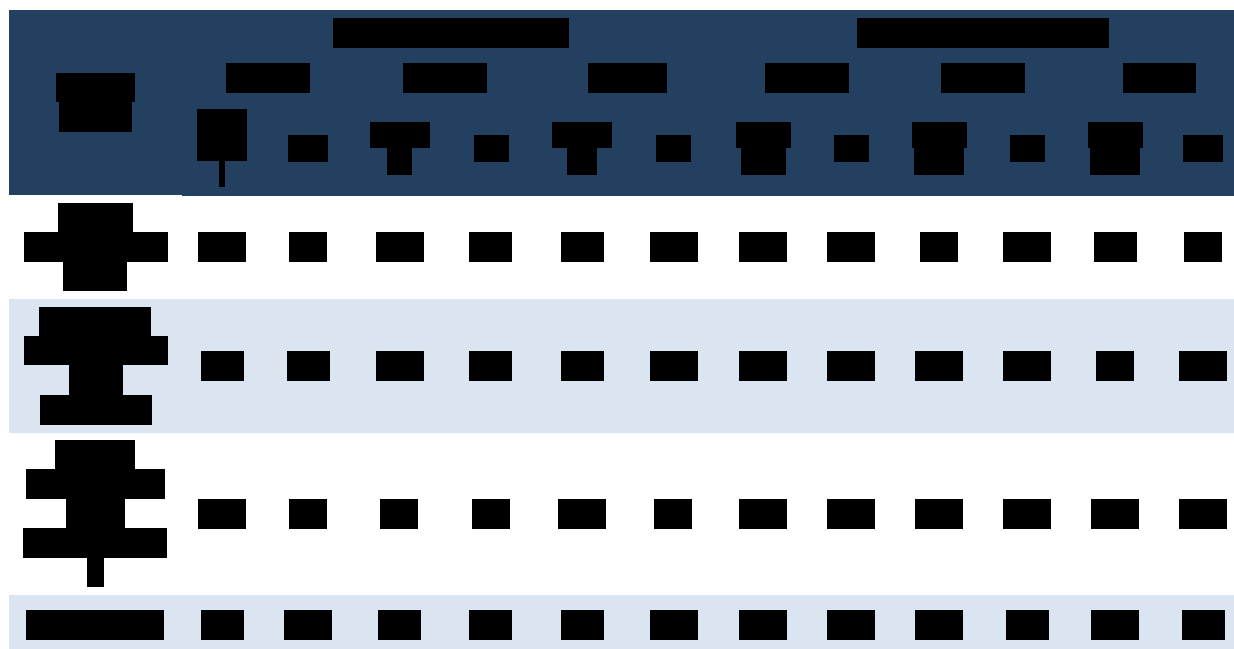
Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności dla jednokierunkowej analizy wrażliwości	Analiza wrażliwości
MP_PFD_disease_cost_12 koszt diagnostyki w ramieniu pirfenidonu: cykle 1-2	276,80			179,13-395,38	
MP_PFD_disease_cost_38 koszt diagnostyki w ramieniu pirfenidonu: cykle 3-8	211,34		wartość parametru określana jako iloczyn kosztów jednostkowych badań (losowanych z rozkładu gamma) i liczby wykonanych badań (losowanych z rozkładu gamma)	136,76-301,87	jednokierunkowa analiza wrażliwości – łącznie dla kosztów diagnostyki w ramieniu pirfenidonu w cyklach 1-2, 3-8 i 9+
MP_PFD_disease_cost_9p koszt diagnostyki w ramieniu pirfenidonu: cykle 9+	202,59			131,11-289,38	
MP_BSC_disease_cost_12 koszt diagnostyki w ramieniu BSC: cykle 1-2	203,15			131,47-290,18	
MP_BSC_disease_cost_12 koszt diagnostyki w ramieniu BSC: cykle 3-8	203,15		wartość parametru określana jako iloczyn kosztów jednostkowych badań (losowanych z rozkładu gamma) i liczby wykonanych badań (losowanych z rozkładu gamma)	131,47-290,18	jednokierunkowa analiza wrażliwości – łącznie dla kosztów diagnostyki w ramieniu BSC w cyklach 1-2, 3-8 i 9+
MP_BSC_disease_cost_12 koszt diagnostyki w ramieniu BSC: cykle 9+	187,54			121,36-267,88	
MP_PFD_AE_cost koszt hospitalizacji na cykl w ramieniu pirfenidonu	200,16		Wartość parametru określana jest jako iloczyn kosztów doby hospitalizacji (losowanych z rozkładu gamma), prawdopodobieństwa hospitalizacji (średnia=5,04%, SD=0,02, rozkład beta) i czasu pobytu w szpitalu (średnia 8,48, SD = 1,70, rozkład gamma)	115,31-336,23	jednokierunkowa analiza wrażliwości – łącznie dla wszystkich parametrów wpływających na koszt hospitalizacji w ramieniu pirfenidonu
MP_BSC_AE_cost koszt hospitalizacji na cykl w ramieniu BSC	397,14		Wartość parametru określana jest jako iloczyn kosztów doby hospitalizacji (losowanych z rozkładu gamma), prawdopodobieństwa hospitalizacji (średnia=5,22%, SD=0,02, rozkład beta) i czasu pobytu w szpitalu (średnia 16,27, SD = 3,25, rozkład gamma)	229,61-666,06	jednokierunkowa analiza wrażliwości – łącznie dla wszystkich parametrów wpływających na koszt hospitalizacji w ramieniu BSC



Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności dla jednokierunkowej analizy wrażliwości	Analiza wrażliwości
MP_lung_transplant prawdopodobieństwo przeszczepu płuc u osoby w wieku <65 lat na cykl	0,05%			0,03%-0,07%	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych
MP_LT_Mort	2,52%	0,50%	beta	1,63%-3,60%	jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wartości skrajnych

## 9.7. Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby w wariantach AW

Tabela 79. Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby przyjęte w analizie wrażliwości.



## 9.8. Odnalezione analizy ekonomiczne

Odnaleziona w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego analiza ekonomiczna (NICE TA282) została oparta o model mikrosymulacyjny oceniający efektywność kosztową pirfenidonu w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego IPF, w porównaniu z optymalnym leczeniem wspomagającym (z ang. *best supportive care*, BSC) i terapią potrójną: N-acetylocysteiną skojarzoną z azatropiną i kortykosteroidami. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym przy zastosowaniu 3,5% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych i kosztów.

W czasie aktualizacji wyszukiwania badań ekonomicznych włączono do analizy publikacje *Loveman 2014* i *Loveman 2015*, w których przedstawiono wyniki tej samej analizy kosztowej efektywności pir-

fenidonu w porównaniu z BSC w terapii IPF. Analizę została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym przy zastosowaniu 3,5% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych i kosztów.

Szczegółową charakterystykę badań ekonomicznych włączonych do przeglądu zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 80).

Tabela 80. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.

Metodyka	Interwencje	Wyniki
<i>NICE TA282 (2013)</i>		
Populacja: łagodne lub umiarkowane IPF Sposób modelowania: Mikrosymulacje Horyzont czasowy: dożywotni Państwo: Wielka Brytania Perspektywa: płatnik publiczny; perspektywa społeczna Stopa dyskontowa: 3,5%	Pirfenidon; N-acetylocysteina + azatropina + kortykosteroidy; BSC	Podgrupa pacjentów z początkowym FVC <80%: Pirfenidon vs BSC: 36 327£/QALY Pirfenidon vs terapia potrójna: 16 560£/QALY
<i>Loveman 2014, Loveman 2015</i>		
Populacja: IPF Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont czasowy: dożywotni (30 lat) Państwo: Wielka Brytania Perspektywa: płatnik publiczny; perspektywa społeczna Stopa dyskontowa: 3,5%	BSC vs pirfenidon	190 146 £/QALY

## 9.9. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 81. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
<b>Parametry związane z dyskontowaniem</b>			
Brak dyskontowania kosztów	discount_costs = 0	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	discount_outcomes = 0	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	discount_costs = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdro-	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
		wotnych	
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	discount_outcomes = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
<b>Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów</b>			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	MP_pirfenidone_cost = 0 MP_LT_cost = 0 MP_LT_follow_up = 0 MP_IPFEOL_cost = 0 MP_LFT_cost = 0 MP_PFT_cost = 0 MP_simple_cost = 0 MP_oxygen_cost = 0 MP_hosp_cost = 0 _exf.price_Esbriet® = 0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0 Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zmniejszenie liczby tabletek pirfenidonu na dzień	Arkusze „Costs inputs”: C10 = 5	Niższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zwiększenie liczby tabletek pirfenidonu na dzień	Arkusze „Costs inputs”: C10 = 10	Wyższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zwiększenie śmiertelności związanej z IPF – Pirfenidon	pirfenido_AC_mort = 0,63 (wartość: + 0,05)	Niższe koszty leków w ramieniu interwencji i brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono
Zwiększenie śmiertelności związanej z IPF – BSC	placebo_AC_mort = 0,77 (wartość: + 0,05)	Brak zmian kosztów leków w ramieniu interwencji i niższe koszty w ramieniu komparatora	Potwierdzono
<b>Parametry związane z użytecznością</b>			
Wszystkie użyteczności równe 0	MP_NonProgressed_utility = 0 MP_Progressed_utility = 0 MP_LT_utility = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	MP_NonProgressed_utility = 1 MP_Progressed_utility = 1 MP_LT_utility = 1	Wyniki zdrowotne w postaci QALY równe wynikom wyrażonym LYG	Potwierdzono
<b>Parametry związane z instrumentem dzielenie ryzyka</b>			
Numer ostatniego cyklu finansowanego przez NFZ przekraczający horyzont analizy. Cena leku Esbriet® w wariantcie bez RSS równa	Arkusze „Deterministic results”: J20 = 50 000 Arkusze „BIA”: B33 = _exf.price_Esbriet®252	Koszty leku Esbriet® jak w analizie bez RSS Brak zmian kosztów w ramieniu komparatora	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
cenie leku Esbriet® w wariacie z RSS.			

## 9.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 9.11. Spis tabel




Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. ....	3
Tabela 2. Postać idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do FVC (Aestimo AEK 2015). ....	3
Tabela 3. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PIR vs PLC w zakresie śmiertelności ogółem w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.....	3
Tabela 4. Liczba osób zagrożonych zgonem w kolejnych okresach – dane dla krzywych Kaplana-Meiera. ....	3
Tabela 5. Charakterystyka bazowa populacji – dane z rejestrów (naturalny przebieg choroby) i dane z ramienia BSC z badań ASCEND/CAPACITY.....	3
Tabela 6. Przeżycie ogółem – porównanie danych z ASCEND/CAPACITY i z rejestrów. ....	3
Tabela 7. Dopasowanie modeli do danych z badań ASCEND/CAPACITY/RECAP i Strand 2014.....	3
Tabela 8. Etapy kalkulacji kwartalnego prawdopodobieństwa przeżycia po przeszczepieniu płuc.....	3
Tabela 9. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pirfenidonu (PIR) i placebo (PLC) w zakresie przeżycia wolnego od progresji.....	3
Tabela 10. Liczba osób zagrożonych progresją/zgonem w kolejnych okresach – dane dla krzywych Kaplana-Meiera. ....	3
Tabela 11. Dopasowanie modelu do danych z badań ASCEND/CAPACITY*. ....	3
Tabela 12. Odsetki pacjentów kwalifikujące się do otrzymania przeszczepu płuc ze względu na kryterium wieku. ....	3
Tabela 13. Parametry modelu związane z przeszczepieniem płuc.....	3
Tabela 14. Roczne i kwartalne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc wśród pacjentów z IPF poniżej 65. roku życia. ....	3
Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do śmiertelności związanej z IPF w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. ....	3
Tabela 16. Odsetek zgonów związanych z IPF.....	3
Tabela 17. Założenia dotyczące efektywności klinicznej przyjęte dla potrzeb modelowania. ....	3
Tabela 18. Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia uzyskane w badaniach odnalezionych w literaturze..	3

Tabela 19. Uśrednione wartości użyteczności przyjęte dla celów modelowania ekonomicznego w scenariuszu podstawowym. ....	3
.....	3
.....	3
.....	3
Tabela 23. Dawkowanie pirfenidonu. ....	3
Tabela 24. Koszt terapii pirfenidonem (analiza z / bez RSS). ....	3
Tabela 25. Wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych. ....	3
Tabela 26. Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby przyjęte w analizie. ....	3
Tabela 27. Koszt jednostkowy badań funkcji płuc.....	3
Tabela 28. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej klatki piersiowej. ....	3
Tabela 29. Koszt jednostkowy badania lekarskiego bez testów diagnostycznych.....	3
Tabela 30. Koszt jednostkowy tlenoterapii. ....	3
Tabela 31. Koszty jednostkowe monitorowania progresji choroby.....	3
Tabela 32. Koszty monitorowania progresji choroby na cykl.....	3
Tabela 33. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w cyklu.....	3
Tabela 34. Koszt hospitalizacji.....	3
Tabela 35. Koszt działań niepożądanych na pacjenta na cykl. ....	3
Tabela 36. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc przyjęty w analizie.....	3
Tabela 37. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie. ....	3
Tabela 38. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych. ....	3
Tabela 39. Koszt farmakoterapii immunosupresyjnej na cykl.....	3
Tabela 40. Koszt bronchoskopii (NFZ 79/2014).....	3
Tabela 41. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 79/2014). ....	3
Tabela 42. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie.....	3
Tabela 43. Koszt leczenia immunosupresyjnego na cykl.....	3
Tabela 44. Koszty związane z przeszczepieniem płuc przyjęte w modelu. ....	3
Tabela 45. Odsetek zgonów związanych z IPF.....	3
Tabela 46. Liczba dni pobytu w szpitalu, hospicjum i domu w ostatnim roku życia. ....	3
Tabela 47. Koszt hospitalizacji (NFZ 48/2015).....	3
Tabela 48. Koszt jednostkowy tlenoterapii (NFZ 51/2014).....	3
Tabela 49. Koszty leczenia u schyłku życia – analiza podstawowa. ....	3

Tabela 50. Walidacja zewnętrzna – porównanie z wynikami badań obserwacyjnych.....	3
Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej. ....	3
Tabela 52. Analiza kosztów-konsekwencji. ....	3
.....	3
.....	3
Tabela 55. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP, bez RSS).....	3
Tabela 56. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP+P, bez RSS).....	3
.....	3
.....	3
Tabela 59. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	3
.....	3
.....	3
Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	3
Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	3
Tabela 64. Kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	3
Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowana w bazach EMBASE i MEDLINE (marzec 2014 rok). ....	3
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowana w bazie Cochrane Library (marzec 2014 rok). ....	3
Tabela 67. Kryteria uwzględnienia i odrzucenia badań z przeglądu literatury z zakresu jakości życia pacjentów z IPF.....	3
Tabela 68. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia zastosowana w bazie EMBASE i MEDLINE ..	3
Tabela 69. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia i analiz ekonomicznych zastosowana w bazach The Cochrane Library. ....	3
Tabela 70. Strategia wyszukiwania danych o jakości życia i analiz ekonomicznych zastosowana w bazie CEA Registry. ....	3
Tabela 71. Zestawienie wyników badań zawierających pomiary jakości życia pacjentów z IPF uzyskane z wykorzystaniem EQ-5D.....	3
Tabela 72. Prawdopodobieństwa przerwania terapii pirfenidonem na końcu kolejnych lat modelu. ...	3
.....	3
.....	3
Tabela 74. Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc – wycena punktowa (NFZ Informator).....	3

Tabela 75. Tomografia komputerowa– wycena punktowa (NFZ Informator). .....	3
Tabela 76. Tlenoterapia– wycena punktowa (NFZ Informator). .....	3
Tabela 77. Ceny leków immunosupresyjnych. ....	3
Tabela 78. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym. ....	3
Tabela 79. Zużycie zasobów dla monitorowania progresji choroby przyjęte w analizie wrażliwości.....	3
Tabela 80. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego. ....	3
Tabela 81. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	3

## 9.12. Spis wykresów

Wykres 1. Struktura modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej. ....	3
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera – przeżycie ogółem – badania ASCEND/CAPACITY/RECAP. ....	3
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera – dane z badań klinicznych (ramię BSC) i z rejestrów. ....	3
Wykres 4. Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana Meiera z badań klinicznych – pirfenidon. ....	3
Wykres 5. Dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z rejestru Strand – BSC.....	3
Wykres 6. Dopasowany do krzywych KM przeżycia całkowitego model parametryczny (rozkład Weibulla). ....	3
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera w zakresie przeżycia wolnego od progresji – zbiorcze dane z badań ASCEND/CAPACITY. ....	3
Wykres 8. Dopasowany do krzywych KM przeżycia wolnego od progresji model parametryczny (rozkład lognormalny). ....	3
Wykres 9. Krzywa Weibulla i krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów przerywających terapię pirfenidonem.....	3
 .....	3
 .....	3
Wykres 12. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP, bez RSS). ....	3
Wykres 13. Wyniki CUA – analiza podstawowa (PPP+P, bez RSS). ....	3
 .....	3
Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS. ....	3