

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

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa

2017



**Autorzy raportu:**

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34,

kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.

ul. F. Klimczaka 1

02-797 Warszawa

Tel.: +48 (22) 6990-504

Fax: +48 (22) 6990-998

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

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 WSTĘP</b> .....	<b>12</b>
1.1 Cel analizy.....	12
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	12
<b>2 METODY</b> .....	<b>14</b>
2.1 Strategia analizy.....	14
2.2 Perspektywa analizy .....	15
2.3 Horyzont czasowy .....	15
2.4 Analizowane koszty.....	15
2.4.1 Koszty leków .....	16
2.4.1.1 Koszt nintedanibu .....	16
2.4.1.2 Koszt pirfenidonu.....	18
2.4.2 Koszty leczenia we wnioskowanym programie lekowym nintedanibu.....	18
2.4.2.1 Koszt porad w PL .....	19
2.4.2.2 Kwalifikacja i diagnostyka w PL .....	19
2.4.3 Koszty leczenia w PL pirfenidonu.....	25
2.4.3.1 Koszt porad w PL pirfenidonu (B.87) .....	25
2.4.3.2 Kwalifikacja i diagnostyka w PL pirfenidonu (B.87) .....	26
2.5 Dyskontowanie.....	26
2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	27
2.7 Analiza wrażliwości.....	28
2.7.1 Oszacowanie kosztów monitorowania w PL nintedanibu.....	28
2.7.2 Oszacowanie efektu na podstawie wyników PFS pirfenidonu vs. placebo....	29
2.8 Analiza progowa .....	30
2.9 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy.....	31

<b>3</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>32</b>
3.1	Analiza podstawowa .....	32
3.2	Analiza wrażliwości.....	34
<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>45</b>
7.1	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	45
7.2	Zestawienie tabelaryczne wyników porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z pirfenidonem .....	48
7.2.1	Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem .....	48
7.2.2	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem .....	49
7.3	Projekt wnioskowanego programu lekowego dla nintedanibu .....	52
7.4	Program lekowy dla pirfenidonu (B.87.) .....	54
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	56
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>59</b>
	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>62</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>63</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

%FVC	Natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości przewidywanej (ang. <i>percentage of predicted forced vital capacity</i> )
ALAT	Latin American Thoracic Association
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCEND	Akronim badania randomizowanego pirfenidonu NCT01366209
ATS	American Thoracic Society
BID	Dwa razy dziennie
BSC	Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best supportive care</i> )
CER	Iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia EQ-5D
ERS	European Respiratory Society
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
INPULSIS-1	Akronim badania randomizowanego nintedanibu NCT01335464
INPULSIS-2	Akronim badania randomizowanego nintedanibu NCT01335477
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
JRS	Japanese Respiratory Society
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MZ	Minister Zdrowia
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )

PL	Program lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TOMORROW	Akronim badania randomizowanego nintedanibu NCT00514683



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania nintedanibu (Ofev®) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). Analizę kosztów terapii preparatem Ofev® przeprowadzono na tle kosztów terapii pirfenidonem (Esbriet®), refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc [ICD-10 J84.1]”

### Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej obu leków. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

W ramach analizy brano pod uwagę wyłącznie koszty związane z wykonywaniem programów lekowych (PL) nintedanibu i pirfenidonu, z uwagi na fakt, że tylko one stanowiły koszty różnicujące. Analizowano bezpośrednie koszty medyczne zakupu leków, kwalifikacji do PL oraz monitorowania leczenia w PL. Przedstawiono dwa warianty oszacowań kosztów nintedanibu z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) oraz bez RSS. Koszty terapii pirfenidonem szacowano na podstawie cen leku zaczerpniętych z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 26 kwietnia 2017 r. Pozostałe koszty analizowano biorąc pod uwagę Zarządzenia Prezesa NFZ.

Uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, przedstawiono także założenia analizy ilorazu kosztu i efektu. [REDACTED]

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nintedanibu w leczeniu IPF. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

## **Wyniki**

Analiza uwzględniająca zaproponowany mechanizm instrumentu dzielenia ryzyka wykazała, że koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [REDACTED].

W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [REDACTED].

W wariancie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [REDACTED] [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [REDACTED].

W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [REDACTED].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami leczenia pirfenidonem dla ceny zbytu netto wynoszącej [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio dla opakowań preparatu Ofev® zawierających dawkę 150 mg i 100 mg.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie wykazała istotnej zmiany wyników końcowych dla testowanych scenariuszy uwzględniających zmianę wyceny programu lekowego nintedanibu oraz inny wariant oszacowania efektu.

## **Wnioski**

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ofev® w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z terapią preparatem Esbriet®, wykonano analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące tj. koszty nabycia leków oraz kwalifikacji i monitorowania w programach lekowych.

Analiza podstawowa minimalizacji kosztów wykazała, że łączne koszty terapii nintedanibem, zarówno w wariancie z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez RSS, oceniane w rocznym horyzoncie czasowym, będą [REDACTED] od łącznych kosztów terapii pirfenidonem. W wariancie z RSS oszacowane koszty są [REDACTED] [REDACTED], co wskazuje [REDACTED] terapii nintedanibem. Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu.

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami terapii pirfenidonem dla cen zbytu [REDACTED] [REDACTED] i to zarówno z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez RSS.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdziła, że dla każdego testowanego scenariusza terapia z zastosowaniem nintedanibu [REDACTED] [REDACTED].

**Słowa kluczowe**

nintedanib, Ofev®, idiopatyczne włóknienie płuc, IPF, analiza ekonomiczna, analiza minimalizacji kosztów

# 1 WSTĘP

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania nintedanibu (Ofev®) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). Analizę kosztów terapii preparatem Ofev® przeprowadzono na tle kosztów terapii z zastosowaniem pirfenidonu (Esbriet®), refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.<sup>1</sup>

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
<b>Interwencja</b>	Ofev® (nintedanib) stosowany w nowym PL zgodnie z zaleceniami ChPL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 x 150 mg 2 razy na dobę w 12-godzinnych odstępach lub</li> <li>• 1 x 100 mg 2 razy na dobę w 12-godzinnych odstępach.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	Esbriet® (pirfenidon) stosowany w PL B.87. zgodnie z zaleceniami ChPL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 x 267 mg 3 razy na dobę z pokarmem (z uwzględnieniem stopniowego zwiększania dawki w pierwszych 14 dniach terapii).</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpośrednie koszty medyczne</li> <li>• Iloraz kosztu i efektu</li> </ul>

## 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

W toku przeglądu systematycznego analizy skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w populacji chorych z IPF, przeprowadzonego i opisanego w ramach analizy klinicznej<sup>1</sup>, zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006). W związku z brakiem badań, w których bezpośrednio porównano by nintedanib z pirfenidone, wykonano porównanie pośrednie leków metodą zaproponowaną przez

<sup>1</sup> PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Buchera (1997) oraz Songa (2003). Poniżej zestawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego.

W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano:

- bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej),
- spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $>10\%$ ,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zgon z przyczyn oddechowych.



Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).

Szczegółowe tabele z wynikami porównania pośredniego zestawiono w Aneksie 7.2.

## 2 METODY

### 2.1 Strategia analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań<sup>2</sup>, 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: *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.* W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>3</sup>.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy

której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 Rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

## 2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

## 2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Założenie to oparto na zapisach programów lekowych (nowego dla nintedanibu oraz istniejącego dla pirfenidonu), w których częstość procedur uwzględnianych w ramach monitorowania leczenia zmienia się w ciągu roku. Ponadto z uwagi na roczny horyzont nie ma konieczności uwzględniania dyskontowania.

## 2.4 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (nintedanib, pirfenidon),
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Nie analizowano kosztów podania leków z uwagi na fakt, że są one podawane doustnie i, w związku z tym, nie wymagają porady ambulatoryjnej ani hospitalizacji. W analizie nie uwzględniono także kosztów leczenia w zależności od %FVC, kosztów zaostrzeń, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, tlenoterapii, przeszczepu płuc oraz opieki paliatywnej z uwagi na fakt, że przy założeniu jednakowej skuteczności

i bezpieczeństwa obu porównywanych terapii koszty te nie będą stanowiły kosztów różnicujących.

### **2.4.1 Koszty leków**

Refundacja, zarówno nintedanibu, jak i pirfenidonu, w ramach programu lekowego oznacza, że świadczeniobiorca nie będzie obciążony kosztem nabycia żadnego z tych preparatów.

#### **2.4.1.1 Koszt nintedanibu**

Zleceniodawca ubiega się o finansowanie preparatu Ofev® w ramach nowego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)” (projekt programu lekowego zamieszczono w Aneksie 7.3) i [REDACTED].

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Ofev®:

- Ofev® 150 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206444,
- Ofev® 100 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206468.

Koszt nintedanibu oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę analizy (Tab. 2). Ceny zbytu netto poszczególnych opakowań są równe odpowiednio [REDACTED] za opakowanie z dawką 150 mg i 100 mg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Informację o częstotliwości tych zdarzeń zamieszczono w aneksie do publikacji z badania INPULSIS.<sup>14</sup>

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



**Tab. 2 Koszt opakowania nintedanibu z i bez uwzględnienia RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę).**

Opakowanie	Dawka	Cena z bytu netto [zł]	Urzędowa cena z bytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	RSS	Koszt NFZ z a kapsułkę [zł]
Bez RSS							
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg						
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg						
Z RSS							
Ofev® 150 mg x 60	2x150 mg						
Ofev® 100 mg x 60	2x100 mg						

**Tab. 3 Odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg oszacowany na podstawie danych z badań INPULSIS.<sup>14</sup>**

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

#### 2.4.1.2 Koszt pirfenidonu

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.<sup>4</sup> pirfenidon (Esbriet®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.87. „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” (refundacja od stycznia 2017 r.). Refundowane są dwa opakowania leku:

- Esbriet® 267 mg x 63 kapsułki twarde, EAN 5902768001112,
- Esbriet® 267 mg x 252 kapsułki twarde, EAN 5902768001129.

Na podstawie opisu dawkowania w ChPL pirfenidonu oszacowano zużycie leku w ciągu całego roku.<sup>5</sup>

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- 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 (1602 mg/dobę),
- Od 15. dnia: trzy kapsułki trzy razy na dobę (2403 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 2403 mg/dobę.

Na podstawie obwieszczenia MZ oszacowano średni koszt NFZ za kapsułkę (z uwagi na fakt refundacji w ramach PL świadczeniobiorca nie ponosi kosztów leku). Oszacowanie zamieszczono w Tab. 4.

**Tab. 4 Koszt NFZ za kapsułkę pirfenidonu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.<sup>4</sup>**

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ za kapsułkę [zł]
Esbriet® 267 mg x 63 kaps. twarde	2322,00	2438,10	2438,10	38,70
Esbriet® 267 mg x 252 kaps. twarde	9288,00	9752,40	9752,40	38,70
<b>Średni koszt NFZ za kapsułkę [zł]</b>				<b>38,70</b>

#### 2.4.2 Koszty leczenia we wnioskowanym programie lekowym nintedanibu

W oszacowaniu kosztu leczenia w PL brano pod uwagę koszt i liczbę porad ambulatoryjnych odbywanych w ramach harmonogramu PL, koszty kwalifikacji do PL oraz koszty diagnostyki w PL (Tab. 5).

**Tab. 5 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla nintedanibu.**

Rodzaj kosztu	Roczny koszt [zł]
Porady w programie lekowym	832,00
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym	████████
<b>Łączne koszty</b>	████████



powyższe badanie będzie wykonane u 50% chorych w ramach programu. Koszt jednostkowy TKWR przedstawiono w Tab. 10. Oszacowanie średniej ceny punktu w badaniu tomografii komputerowej przedstawiono w Tab. 13.

Ponadto w zapisie programu widnieje, że w ramach monitorowania leczenia należy wykonywać przy każdej wizycie badanie czynności wątroby (ocena aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny). Brak jest informacji o optymalnej liczbie wizyt w roku pacjentów leczonych nintedanibem. W ramach niniejszej analizy założono, że częstość przeprowadzania badania czynności wątroby u pacjentów leczonych nintedanibem będzie taka sama jak ustalona w refundowanym programie pirfenidonu: co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące, łącznie 7 badań w roku w ramach monitorowania leczenia.

W Tab. 8 zamieszczono oszacowanie rocznego kosztu diagnostyki w programie. Koszt jednostkowy świadczeń ambulatoryjnych przedstawiono w Tab. 11. Oszacowanie średniej ceny punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 8 Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym nintedanibu na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ.<sup>7</sup>**

<b>Badania</b>	<b>Świadczenie</b>	<b>Koszt [zł]</b>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>		
1. Badania przy kwalifikacji		
<b>2. Monitorowanie leczenia</b>		
2 miesiąc		
3 miesiąc		
4 miesiąc		
5 miesiąc		
6 miesiąc		
9 miesiąc		
12 miesiąc		
<b>Roczny całkowity koszt diagnostyki</b>		



Tab. 10 Koszt tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.<sup>7</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez wzmocnienia kontrastowego	30	251,40

\* 1 punkt = 8,38 zł (patrz Tab. 13)

Tab. 11 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 62/2016/DSOZ<sup>7</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	66,08
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	122,72

\* 1 punkt = 9,44 zł (patrz Tab. 12)

Tab. 12 Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.<sup>8</sup>

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	CENTRUM DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE MEDICUS SP. Z O.O. W LUBINIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	9,40
Lubuski	NOWY SZPITAL W KOSTRZYNIEM NAD ODRĄ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,00
Małopolski	SCANMED SPÓŁKA AKCYJNA	9,00
Opolski	KRAPKOWICKIE CENTRUM ZDROWIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,50
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI W KATOWICACH IM. SIERŻANTA GRZEGORZA ZAŁOGI	10,00
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. ŚW. RAFAŁA W CZERWONEJ GÓRZE	9,00
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>9,44</b>

**Tab. 13 Wycena punktu w badaniu tomografii komputerowej.<sup>8</sup>**

<b>Oddział</b>	<b>Nazwa świadczeniodawcy</b>	<b>Wycena punktu [zł]</b>
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL W OJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,60
Lubelski	CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI W LUBLINIE	7,65
Mazowiecki	JERZY PETZ MEDIQ NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W LEGIONOWIE	9,00
Podlaski	NZOZ "RADIOLOGICA" W WARSZAWIE	9,00
Świętokrzyski	POWIATOWY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W STARACHOWICACH	7,74
Zachodnio-pomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM W SZCZECINIE	8,90
Warmińsko-mazurski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W OLSZTYNIE	7,75
<b>Średnia arytmetyczna</b>		<b>8,38</b>

Tab. 14 Harmonogram badań w zaproponowanym programie lekowym nintedanibu (Aneks 7.3).

	Rozpoczęcie PL	2 mies.	3 mies.	4 mies.	5 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
Kwalifikacja do programu lekowego								
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
[REDACTED]	■							
Monitorowanie								
[REDACTED]						■		■
[REDACTED]						■		■
[REDACTED]						■		■
[REDACTED]						■		■
[REDACTED]		■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]						■		■

\* Założono, że TKWR wymaga 50% chorych.

\*\* Założono, że częstość przeprowadzania badania czynności wątroby u pacjentów leczonych nintedanibem będzie taka sama jak ustalona w refundowanym programie pirfenidonu



### 2.4.3 Koszty leczenia w PL pirfenidonu

Oszacowanie kosztów leczenia w programie lekowym pirfenidonu uwzględnia koszt porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki. Wynik oszacowania rocznego kosztu prowadzenia programu przedstawiono w Tab. 15. Szczegółowy opis oszacowania tych kosztów zamieszczono w dalszej części tego rozdziału.

**Tab. 15 Koszt programu lekowego pirfenidonu.**

Nazwa kosztu	Roczny koszt [zł]
Porady w programie lekowym	832,00
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym	1612,00
<b>Łączne koszty</b>	<b>2444,00</b>

#### 2.4.3.1 Koszt porad w PL pirfenidonu (B.87)

Założono, że choremu udzielane są porady ambulatoryjne w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań w programie lekowym, tj. 8 porad (Tab. 16). Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu zamieszczono w Tab. 6. W Tab. 17 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

**Tab. 16. Harmonogram badań w programie lekowym pirfenidonu (Aneks 7.4).**

	Rozpoczęcie PL	2 mies.	3 mies.	4 mies.	5 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
Kwalifikacja do programu lekowego								
1) spirometria	x							
2) oznaczenie pojemności dyfuzyjnej CO (DLco)	x							
3) TKW R klatki piersiowej oraz (jeśli konieczne) chirurgiczna biopsja płuc z oceną	x							
4) gazometria krwi lub pulsoksymetria	x							
5) aktywność AlAT i AspAT, bilirubina w surowicy, wskaźnik protrombinowy	x							
6) klirens kreatyniny endogennej	x							
7) morfologia krwi	x							
Monitorowanie								
1) spirometria (co 6 miesięcy)						x		x
2) DLco (co 6 miesięcy)						x		x
3) gazometria krwi lub pulsoksymetria (co 6 miesięcy)						x		x

	Rozpoczęcie PL	2 mies.	3 mies.	4 mies.	5 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
4) TKW R klatki piersiowej (co 12 miesięcy)								x
5) aktywność ALAT (co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące)		x	x	x	x	x	x	x
6) aktywność AspAT (co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące)		x	x	x	x	x	x	x
7) stężenie bilirubiny (co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące)		x	x	x	x	x	x	x
8) morfologia krwi co 6 miesięcy						x		x

Tab. 17 Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL pirfenidonu.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL	8
Koszt porady w PL (Tab. 6)	104,00 zł
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL pirfenidonu</b>	<b>832,00 zł</b>

#### 2.4.3.2 Kwalifikacja i diagnostyka w PL pirfenidonu (B.87)

Koszt diagnostyki w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1) przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18 Koszt diagnostyki w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1) zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2017/DGL.<sup>9</sup>

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.08.0000096	Diagnostyka w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1)	31	1612

\* 1 punkt = 52 zł

## 2.5 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskutowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.

## 2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu<sup>2</sup>), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- 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;
- 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;
- 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.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji 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 (ceny progowej).



Tab. 19 Użyteczności wykorzystane w analizie na podstawie Loveman 2014<sup>10,12</sup>.

Stan z drzewia	Użyteczność bazowa (SD, 95% CI)	Dekrement użyteczności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki związane z punktem końcowym: częstość występowania ostrych zaostrzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat w grupie leczonej nintedanibem. Wykorzystano odsetki z trzech badań nintedanibu porównywanego z placebo (INPULSIS-1<sup>13,14,15</sup>, INPULSIS-2<sup>13,14,15</sup>, TOMORROW<sup>16,17,18</sup>).<sup>1</sup>

Tab. 20 Wyniki punktu końcowego: częstość występowania ostrych zaostrzeń na podstawie danych z badań klinicznych nintedanibu porównywanego z placebo.<sup>1</sup>

Badanie	N	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat	Liczba pacjentów obliczona na podstawie częstości
INPULSIS-1	309	6,6	20
INPULSIS-2	329	3,9	13
TOMORROW 150 mg BID	86	2,4	2
Sumaryczny wynik	724	-	35

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości (Rozdz. 2.7.2) przetestowane także inny wariant oszacowania efektu.

## 2.7 Analiza wrażliwości

### 2.7.1 Oszacowanie kosztów monitorowania w PL nintedanibu

Niniejsza analiza minimalizacji kosztów ogranicza się do porównania kosztów zastosowania nintedanibu i pirfenidonu w programach lekowych. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że w zakresie analizy ilorazu kosztu i efektu jedynym czynnikiem różnicującym jest koszt (por. Rozdz. 2.6), w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ oszacowania kosztu monitorowania w PL nintedanibu (koszty pirfenidonu i monitorowania w PL pirfenidonu bazują na stałych danych NFZ). W ramach analizy



Tab. 23 Użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości oszacowania efektu z drowotnego.<sup>10,12</sup>

Stan z drowia	Użyteczność bazowa (SD, 95% CI)

Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. W wariacie analizie wrażliwości wykorzystano wyniki związane z punktem końcowym: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w grupie leczonej pirfenidonem na podstawie wyników badania ASCEND po 52 tygodniach obserwacji.<sup>19,20</sup>

Tab. 24 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania pirfenidon vs. placebo na podstawie badania ASCEND.<sup>19,20</sup>

Badanie	Okres obserwacji	Pirfenidon	
		n/N	%
ASCEND	52 tygodnie	74/278	26,6

## 2.8 Analiza progowa

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu<sup>2</sup>), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ofev®, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia z zastosowaniem preparatu Esbriet®.

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy dwóch opakowań preparatu Ofev® progowe ceny zbytu netto szacowano przy założeniu proporcji cen zbytu netto obu opakowań w ramach analizy podstawowej.

## 2.9 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy

W Tab. 25 zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

**Tab. 25 Zestawienie parametrów do analizy podstawowej.**

Parametr	Wartość	Rozdział	
Ogólne			
Perspektywa analizy	p. NFZ	2.2	
Horyzont czasowy	Rok	2.3	
Dyskontowanie	Brak	2.5	
Efekt kliniczny			
Użyteczność: brak progresji		2.6	
Dekrement użyteczności: zaostrzenie objawów			
Częstość zaostrzeń w ciągu roku			
Koszty nintedanibu			
Cena zbytu netto: nintedanib	Bez RSS: 150 mg	2.4.1.1	
	Bez RSS: 100 mg		
	Z RSS: 150 mg		
	Z RSS: 100 mg		
Odsetek stosujących dawkę 150 mg			
Liczba porad ambulatoryjnych w PL w roku	8	2.4.2.1	
Koszt porady ambulatoryjnej	104,00 zł		
Roczny koszt kw alifikacji i diagnostyki w PL		2.4.2.2	
Koszty pirfenidonu			
Koszt NFZ za kapsułkę	38,70 zł	2.4.1.2	
Dawkowanie (liczba kapsułek na dobę)	1-7 dni		3 kapsułki
	8-14 dni		6 kapsułek
	kolejne dni	9 kapsułek	
Liczba porad ambulatoryjnych w PL B.87. w roku	8	2.4.3.1	
Koszt porady ambulatoryjnej	104,00 zł		
Roczny koszt kw alifikacji i diagnostyki w PL B.87.	1612,00 zł	2.4.3.2	

## **3 WYNIKI**

### **3.1 Analiza podstawowa**

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono oszacowania kosztów terapii nintedanibem i pirfenidonem w horyzoncie rocznym, w oparciu o ceny zaproponowane przez Wnioskodawcę z oraz bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Analiza uwzględniająca zaproponowany mechanizm instrumentu dzielenia ryzyka wykazała, że koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [REDACTED] (por. Tab. 26).

W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [REDACTED] (por. Tab. 27).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. W wariancie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [REDACTED] (Tab. 26). W przypadku braku uwzględnienia RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [REDACTED] (Tab. 27).

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami leczenia pirfenidonem dla ceny zbytu netto wynoszącej [REDACTED] odpowiednio dla opakowań preparatu Ofev® zawierających dawkę 150 mg i 100 mg. Z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty, oszacowana cena progowa będzie taka sama dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu.



Tab. 26 Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS.

Analiza minimalizacji kosztów					
	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty	Cena progowa a Ofev® 150 mg	Cena progowa a Ofev® 100 mg
Nintedanib	████████	████████	████████		
Pirfenidon	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Koszty inkrementalne</b>	████████	████████	████████		
Analiza ilorazu kosztu i efektu					
	Łączne koszty	QALY	CER	Cena progowa a Ofev® 150 mg*	Cena progowa a Ofev® 100 mg*
Nintedanib	████████	████████	████████		
Pirfenidon	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Wyniki inkrementalne</b>	████████	████████	████████		

\*Cena progowa jest taka sama jak w analizie minimalizacji kosztów z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty.

Tab. 27 Wyniki analizy podstawowej w wariancie bez RSS.

Analiza minimalizacji kosztów					
	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty	Cena progowa a Ofev® 150 mg	Cena progowa a Ofev® 100 mg
Nintedanib	████████	████████	████████		
Pirfenidon	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Koszty inkrementalne</b>	████████	████████	████████		
Analiza ilorazu kosztu i efektu					
	Łączne koszty	QALY	CER	Cena progowa a Ofev® 150 mg*	Cena progowa a Ofev® 100 mg*
Nintedanib	████████	████████	████████		
Pirfenidon	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Wyniki inkrementalne</b>	████████	████████	████████		

\*Cena progowa jest taka sama jak w analizie minimalizacji kosztów z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty.

### **3.2 Analiza wrażliwości**

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych (zmiany < 0,5%). Oszacowane w wariantach scenariuszy łączne koszty programu lekowego nintedanibu wyniosły [REDACTED] odpowiednio dla scenariusza MIN, MAX i TKWR. [REDACTED]

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER (zmiany < 0,5 %). Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER (zwiększenia o mniej niż 1,0%).

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów bez uwzględniania RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych (zmiany < 1,5%). Oszacowane w wariantach scenariuszy łączne koszty nintedanibu programu lekowego wyniosły [REDACTED] odpowiednio dla scenariusza MIN, MAX i TKWR. [REDACTED]

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu w wariantach bez RSS, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER (zmiany < 1,5%). Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER (zwiększenia o mniej niż 1,0%).

Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS.

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
Analiza podstawowa											
MIN											
MAX											
TKWR											
Analiza obrazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Analiza podstawowa											
Wariant QALY											
MIN											
MAX											
TKWR											

Tab. 29 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS.

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
MIN											
MAX											
TKWR											

Analiza ilorazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Wariant QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 30 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza ilorazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Wariant QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 31 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
Analiza podstawowa											
MIN											
MAX											
TKWR											
Analiza obrazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Analiza podstawowa											
Inne QALY											
MIN											
MAX											
TKWR											

Tab. 32 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
MIN											
MAX											
TKWR											

Analiza ilorazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Wariant QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 33 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
Analiza minimalizacji kosztów											
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza ilorazu kosztu i efektu											
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
Wariant QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TKWR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## 4 OGRANICZENIA

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ofev® w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii preparatem Esbriet®, wykonano analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące tj. koszty nabycia leków oraz kwalifikacji i monitorowania w programach lekowych. W analizie nie uwzględniono innych kosztów terapii, w tym kosztów leczenia zaostrzeń, tlenoterapii, przeszczepu płuc, opieki paliatywnej, co może stanowić jej pewne ograniczenie. W analizie minimalizacji kosztów oceniano jednak różnicę w kosztach obu terapii, a przy założonej jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie pozostałe nieuwzględnione koszty stanowiłyby jednakowe tło dla obu terapii i tym samym nie miałyby wpływu na końcowe wyniki i wnioski.

Analiza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem wskazała na dwa zdarzenia niepożądane tj. biegunkę oraz zmęczenie, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę. W związku z tym, pewnym ograniczeniem analizy może być brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych. Zdecydowano się jednak przyjąć takie założenie, ponieważ wyniki te dotyczą działań niepożądanych ogółem, natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnoszących się do zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia, które to w związku ze swoim stopniem nasilenia kwalifikowałyby się do podjęcia terapii. Ponadto zarówno biegunka, jak i zmęczenie nie są zdarzeniami kosztochłonnymi, a więc prawdopodobnie nie wiązałyby się z istotnie wysokim kosztem leczenia.

Pewnym ograniczeniem analizy może być także przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. Idiopatyczne włóknienie płuc może być leczone znacznie dłużej, co zostało uwzględniane w dożywotnich horyzontach analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Z uwagi jednak na brane pod uwagę w analizie rodzaje kosztów, w tym harmonogramy programów lekowych, horyzont roczny wydaje się w wystarczający sposób odzwierciedlać różnice w kosztach monitorowania terapii dla obu PL.

## 5 DYSKUSJA

### Metody

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów zastosowania nintedanibu oraz pirfenidonu w terapii dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej obu leków. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

W ramach analizy brano pod uwagę wyłącznie koszty związane z wykonywaniem programów lekowych nintedanibu i pirfenidonu, z uwagi na fakt, że tylko one stanowiły koszty różnicujące. Analizowano bezpośrednie koszty medyczne zakupu leków, kwalifikacji do PL oraz monitorowania leczenia w PL. Przedstawiono dwa warianty oszacowań kosztów nintedanibu z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Koszty terapii pirfenidonem szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. Pozostałe koszty analizowano biorąc pod uwagę Zarządzenia Prezesa NFZ.

Uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, przedstawiono także założenia analizy ilorazu kosztu i efektu. [REDACTED]

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nintedanibu w leczeniu IPF. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

### Wyniki

Analiza uwzględniająca zaproponowany mechanizm instrumentu dzielenia ryzyka wykazała, że koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [REDACTED].



W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były [redacted] od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted].

W wariancie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był [redacted] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted].

W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był [redacted] od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami leczenia pirfenidonem dla ceny zbytu netto wynoszącej [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla opakowań preparatu Ofev® zawierających dawkę 150 mg i 100 mg.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie wykazała istotnej zmiany wyników końcowych dla testowanych scenariuszy uwzględniających zmianę wyceny programu lekowego nintedanibu oraz inny wariant oszacowania efektu.

### Wyniki innych analiz

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia, w tym 3 analizy ekonomiczne (Rinciog 2016<sup>22</sup>, Loveman 2015<sup>23</sup>, Loveman 2014<sup>12</sup>) oraz rekomendację agencji NICE<sup>24</sup>. Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki każdej z nich.

#### Loveman 2014/Loveman 2015

Publikacje Loveman 2014<sup>12</sup> i Loveman 2015<sup>23</sup> dotyczą wyników tej samej analizy użyteczności kosztów. Zastosowany model wykorzystuje stany Markowa. Analizę wykonano z perspektywy płatnika (kraj analizy - Wielka Brytania). Wyróżniono następujące stany zdrowia: brak progresji, stan po progresji, transplantacja płuc, zgon. Progresję zdefiniowano jako zmniejszenie o  $\geq 10\%$  (punktów procentowych) przewidywanego FVC. Dane dotyczące skuteczności ocenianych interwencji pochodziły z wykonanej w tym celu metaanalizy sieciowej. Analizę wykonano w horyzoncie dożywotnym (30 lat).

Autorzy porównali następujące interwencje:

- najlepszą dostępną terapię (ang. *best supportive care*, BSC);
- azatioprynę z prednizolonem;
- N-acetylocysteinę z azatriopryną i prednizolonem;
- N-acetylocysteinę stosowaną wziewnie;
- sildenafil;
- pirfenidon;
- nintedanib.

Spośród ocenionych interwencji największy efekt zdrowotny stwierdzono dla nintedanibu. W Tab. 34 zestawiono wyniki uzyskane bezpośrednio dla nintedanibu i pirfenidonu oraz wyniki porównania poszczególnych leków względem BSC.

Tab. 34 Wyniki analizy podstawowej na podstawie publikacji Loveman an 2014 i 2015.<sup>12,23</sup>

Terapia	Całkowite koszty (£)	Całkowite QALY	ICER vs. BSC (£/QALY)
Pirfenidon	70 118	3,34	190 146
Nintedanib	139 613	4,01	132 658

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że różnica w całkowitych kosztach terapii pirfenidonem i nintedanibem wynosi £ 69 495 w horyzoncie 30-letnim, co odpowiada £ 2 316,5 rocznie. Przyjmując średni kurs 1 £ równy 4,9651 zł (średni kurs NBP z dnia 8.03.2017 r.<sup>21</sup>) różnicę w kosztach terapii można szacować na 11 501,65 zł rocznie. [REDACTED]

[REDACTED] W modelu jednak odnotowano istotną różnicę w całkowitej wartości QALY na korzyść nintedanibu. Współczynnik CER dla nintedanibu obliczony na podstawie wyników z Tab. 34 wynosi 172 865,96 zł/QALY (przy uwzględnieniu średniego kursu 1 £), podczas gdy w niniejszej analizie w wariantcie bez RSS wyniósł on [REDACTED]

#### NICE 2016

W styczniu 2016 roku agencja NICE zarekomendowała zastosowanie nintedanibu u pacjentów z IPF. W ramach przeprowadzonej analizy efektywności kosztów nintedanib porównywano z pirfenidonem i najlepszą dostępną terapią (BSC). Założono kryterium włączenia dla populacji uwzględniające chorych z %FVC nie niższym niż 50%. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy z cyklami trwającymi 3 miesiące.

W zastosowanym modelu Markova wyróżniono 19 stanów będących kombinacją wyniku %FVC oraz wystąpienia zaostrzenia. Pacjenci wchodzili do modelu z określonym poziomem %FVC i bez zaostrzenia. W kolejnym cyklu mogli pozostać w tym stanie lub przejść do innego stanu w wyniku wystąpienia progresji (spadku %FVC o 10%), zaostrzenia, jednoczesnego wystąpienia progresji i zaostrzenia lub zgonu. Dane dotyczące skuteczności ocenianych interwencji pochodziły z badań porównujących nintedanib z placebo oraz przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, opisanymi w rekomendacji, zastosowanie nintedanibu wiązało się z uzyskaniem 3,67 QALY, a pirfenidonu 3,62 QALY. Nintedanib w porównaniu z pirfenidonem był terapią dominującą, tzn. jego zastosowanie wiązało

[REDACTED] zarówno w wariantcie z i bez uwzględnienia mechanizmu zmniejszenia ryzyka.

#### Rinciog 2016

Publikacja Rinciog 2016 dotyczy analizy efektywności kosztowej nintedanibu w populacji Wielkiej Brytanii i bazuje na analizie i modelu złożonym do agencji NICE. Porównywane są koszty i efekty zdrowotne nintedanibu z pirfenidonem, N-acetylocysteiną i najlepszą dostępną terapią (BSC). Analiza przeprowadzona jest z perspektywy płatnika. Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 35.

Zgodnie z wynikami nintedanib okazał się terapią dominującą w porównaniu z pirfenidonem, tzn. jego zastosowanie wiązało się z uzyskaniem większego efektu zdrowotnego przy jednoczesnych oszczędnościach.

**Tab. 35 Wyniki analizy podstawowej na podstawie publikacji Rincioğ 2016.<sup>22</sup>**

Terapia	Całkowite koszty (£)	Całkowite QALY	ICER vs. pirfenidon (£/QALY)
Pirfenidon	80 474,37	3,4509	Terapia dominująca
Nintedanib	78 350,71	3,5013	

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że różnica w całkowitych kosztach terapii pirfenidonem i nintedanibem wynosi £ 2 123,66 w horyzoncie dożywotnim. Przyjmując średni kurs 1 £ równy 4,9651 zł (średni kurs NBP z dnia 8.03.2017 r.<sup>21</sup>) różnicę w kosztach terapii można szacować na 10 544,18 zł. Współczynnik CER dla nintedanibu obliczony na podstawie wyników z Tab. 35 wynosi 111 107,05 zł/QALY (przy uwzględnieniu średniego kursu 1 £), podczas gdy w niniejszej analizie w wariacie bez RSS wyniósł on [REDACTED], natomiast z RSS [REDACTED].

## **6 WNIOSKI**

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ofev® w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii preparatem Esbriet®, wykonano analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące tj. koszty nabycia leków oraz kwalifikacji i monitorowania w programach lekowych.

Analiza podstawowa minimalizacji kosztów wykazała, że łączne koszty terapii nintedanibem, zarówno w wariancie z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez RSS, oceniane w rocznym horyzoncie czasowym, ██████████. W wariancie z RSS oszacowane koszty są ██████████. Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu.

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami terapii pirfenidonem dla cen zbytu netto ██████████ od cen zaproponowanych przez Wnioskodawcę, i to zarówno z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez RSS.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdziła, że dla każdego testowanego scenariusza terapia z zastosowaniem nintedanibu jest ██████████ od leczenia pirfenidonem.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): do 1.03.2017;
- Cochrane Library: do 1.03.2017.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (Ł.O.), a następnie sprawdzona przez drugiego (K.M.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 36, Tab. 37). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (Ł.O., K.M.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

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

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

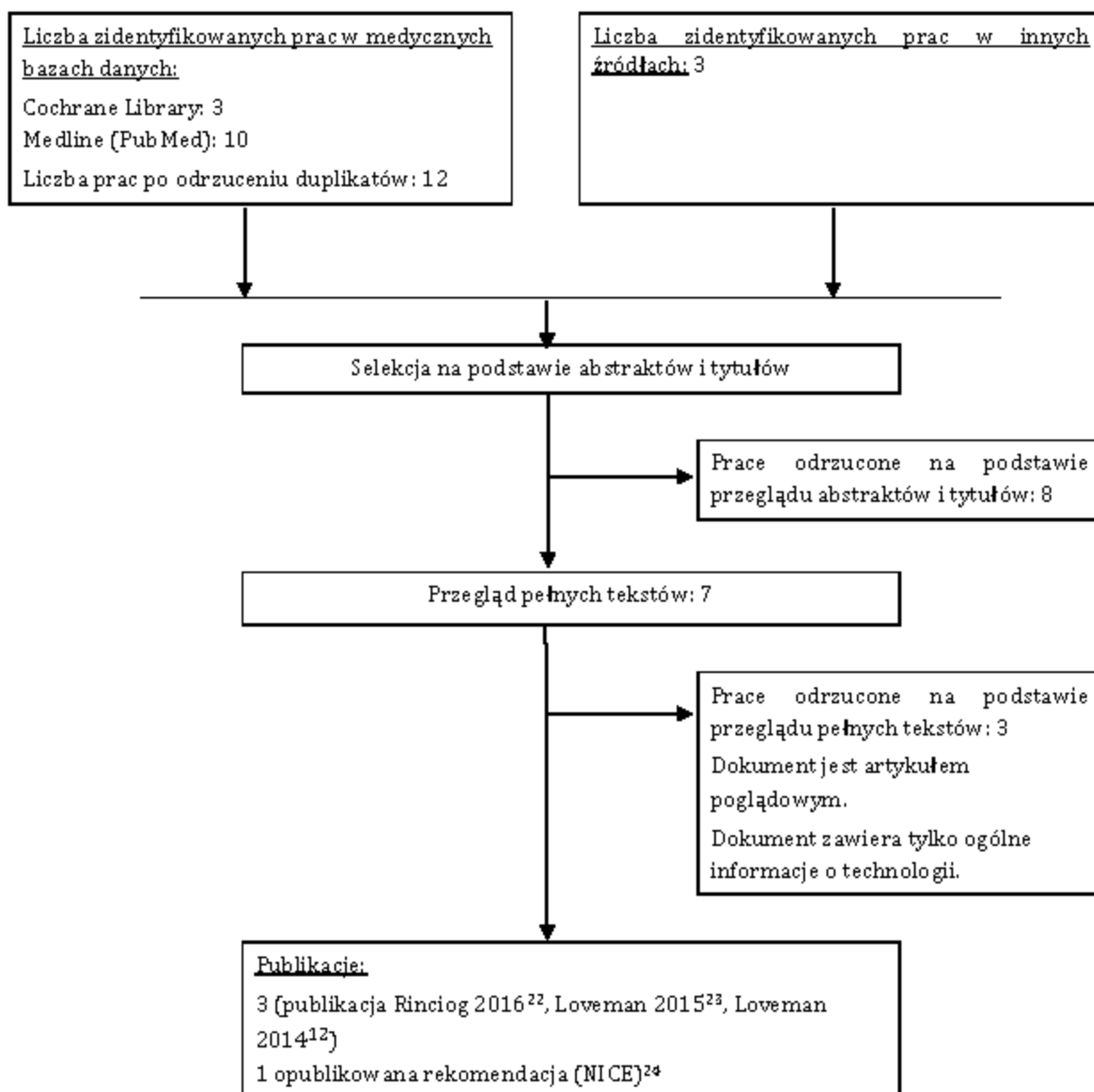
**Tab. 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 1.03.2017.**

1.	Nintedanib [Supplementary Concept]	181
2.	Nintedanib [tw]	337
3.	Vargatef [tw]	7
4.	Ofev [tw]	8
5.	"BIBF 1120" [tw]	70
6.	BIBF1120 [tw]	19
7.	BIBF-1120 [tw]	70
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	363
9.	"Models, Economic" [MeSH]	12143
10.	"economic analysis" [tw]	3917
11.	"economic" [tw]	187235
12.	"cost" [tw]	405173
13.	"costs" [tw]	221407
14.	"pharmacoeconomic" [tw]	2538
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	633857
16.	#8 AND #15	10

**Tab. 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu w bazie Cochrane w dniu 1.03.2017.**

1.	Nintedanib:ti,ab,kw	127
2.	Vargatef:ti,ab,kw	3
3.	Ofev:ti,ab,kw	0
4.	(BIBF 1120):ti,ab,kw	34
5.	BIBF1120:ti,ab,kw	1
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	148
7.	(Models, Economic):ti,ab,kw	2359
8.	(economic analysis):ti,ab,kw	8494
9.	(economic):ti,ab,kw	12134
10.	(cost):ti,ab,kw	47351
11.	(costs):ti,ab,kw	23615
12.	(pharmacoeconomic):ti,ab,kw	521
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	57097
14.	#6 AND #13	3
15.	#14 in Cochrane Reviews	0
16.	#14 in Other Reviews	0
17.	#14 in Clinical Trials	2
18.	#14 in Methods Studies	0
19.	#14 in Technology Assessments	1
20.	#14 in Economic Evaluations	0

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych nintedanibu (diagram PRISMA).



Tab. 38 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Morrow 2015 <sup>25</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej. Dokument jest artykułem poglądowym.
NIHR 2013 <sup>26</sup>	Brak wyników analizy ekonomicznej. Dokument zawiera podsumowanie informacji dotyczących nintedanibu.
IQWiG 2015 <sup>27</sup>	Dokument zawiera wyłącznie szacowaną populację docelową i koszty terapii IPF.

Tab. 39 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Kod badania	Referencja
1	Rinciog 2016	Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D, Diamantopoulos A. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Dec 31.
2	Loveman 2015	Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, O'Reilly KM, Singh S, Bausewein C, Wells A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336.
3	Loveman 2014	Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2014; 15:63.

## 7.2 Zestawienie tabelaryczne wyników porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z pirfenidonem

### 7.2.1 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem

W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano<sup>1</sup>:

- bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej) (Tab. 40),
- spadek natężonej pojemności życiowej płuc o >10% (Tab. 41),
- zgon z dowolnej przyczyny (Tab. 42),
- zgon z przyczyn oddechowych (Tab. 42).

Tab. 40 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC).

Porównanie bezpośrednie MD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1307	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 2 N=692	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100px;"></div>





Tab. 43 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu.

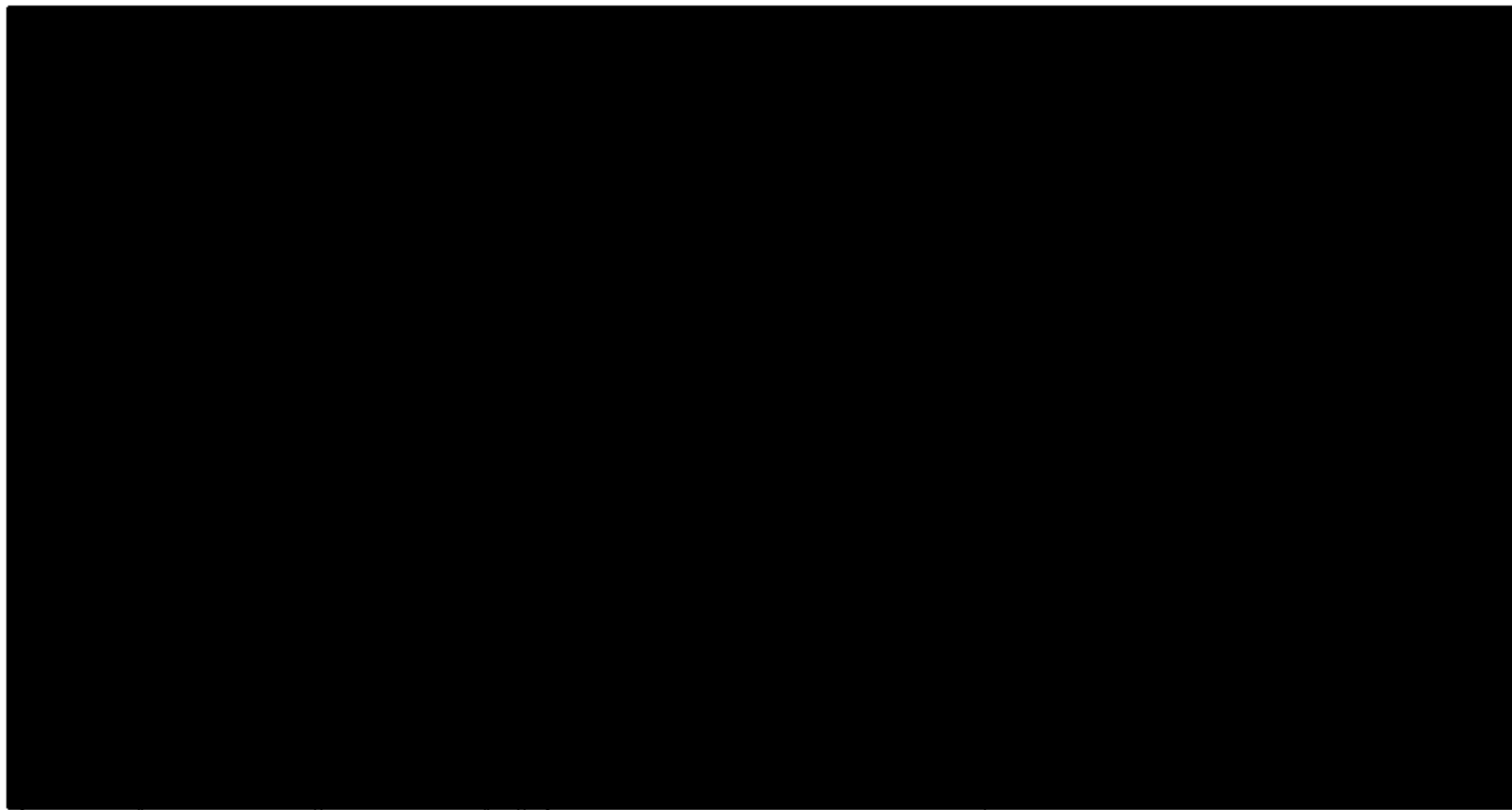
Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)*
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 2 N=692	
ciężkie zdarzenie niepożądane	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
biegunka	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
kaszel	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
nudności	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
zapalenie oskrzeli	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
duszności	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
zapalenie nosogardła	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
progresja IPF	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
ból głowy	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
zmęczenie	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	

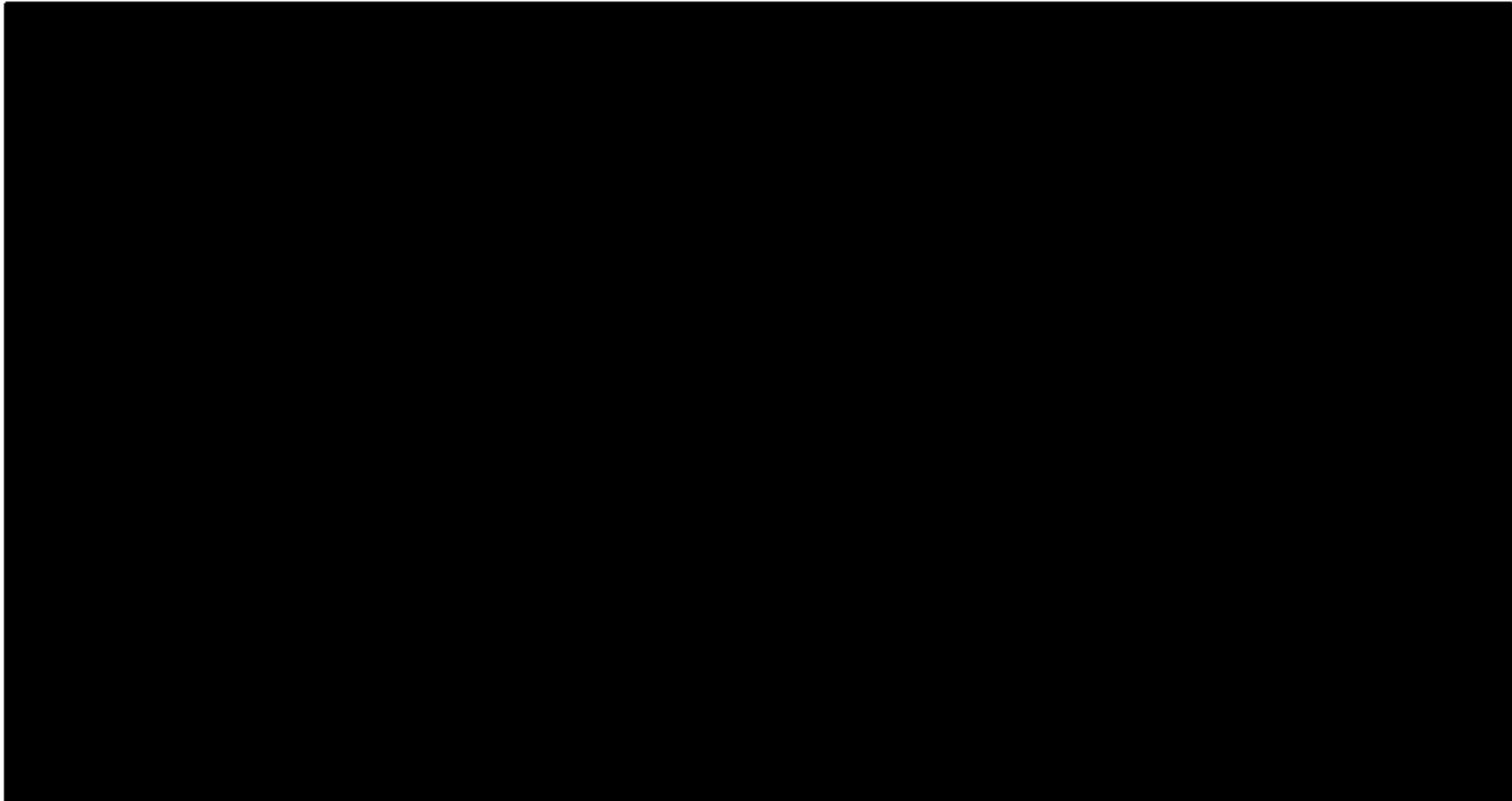
Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)*
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
wymioty	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
spadek masy ciała	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
zmniejszenie apetytu	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=692	

\*Pogrubiono wyniki istotne statystycznie.

### **7.3 Projekt wnioskowanego programu lekowego dla nintedanibu**

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





## 7.4 Program lekowy dla pirfenidonu (B.87.)

Załącznik B.87.

### LECZENIE IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC (ICD-10 J84.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia <u>pirfenidonem</u> kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>2) Rozpoznanie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości – TKWR, po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc;</li> <li>3) W przypadku gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, konieczna jest ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuc;</li> <li>4) FVC powyżej 50% wartości należnej;</li> <li>5) DLco powyżej 30%;</li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie w programie prowadzone jest do czasu spełnienia przez świadczeniobiorcę któregokolwiek kryterium wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Progresa choroby definiowana jako obniżenie</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Sposób dawkowania <u>pirfenidonu</u> oraz ewentualne przerwanie leczenia prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Spirometria;</li> <li>2) Oznaczenie pojemności dyfuzyjnej CO (DLco);</li> <li>3) TKWR klatki piersiowej (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości);</li> <li>4) Chirurgiczna biopsja płuc z oceną (badanie nieobligatoryjne);</li> <li>5) Gazometria krwi lub pulsoksymetria;</li> <li>6) Aktywność <u>AlAT</u> i <u>AspAT</u>, bilirubina w surowicy, wskaźnik protrombinowy;</li> <li>7) <del>Klirena</del> kreatyniny endogennej;</li> <li>8) Morfologia krwi.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badania oceniające czynność układu oddechowego i skuteczność leczenia wykonywane co 6 miesięcy:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Spirometria;</li> <li>b) <u>DLco</u></li> <li>c) Gazometria krwi lub <u>pulsoksymetria</u>;</li> </ol> </li> <li>2) TKWR klatki piersiowej co 12 miesięcy;</li> <li>3) Badania oceniające funkcję wątroby w czasie terapii:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aktywność <u>AlAT</u> i <u>AspAT</u> oraz stężenie</li> </ol> </li> </ol>

<p>FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie co 6 miesięcy, potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie 2-4 tygodni mierzona co 6 miesięcy leczenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) Obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie;</li> <li>4) Jednoczesne stosowanie <del>fuwoksantyny</del>;</li> <li>5) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby;</li> <li>6) Ciężka niewydolność nerek (<del>kliniczna</del> kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii;</li> <li>7) Ciężka i kamienie piersią;</li> <li>8) Inne ciężkie i zle rokujące choroby np. aktywna choroba nowotworowa, ciężka niewydolność serca.</li> <li>9) Brak zgody na leczenie</li> </ol>		<p>bilrubiny co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) Morfologia krwi co 6 miesięcy.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i kardiorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</li> <li>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazujące się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
---	--	---

## 7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 44 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z dnia 26.04.2017 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.7 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 2 i 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 3.1
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 3.1



Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p><b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	<p>Uwzględniono (patrz rozdziały 2.4.1.1, 3.1)</p>
<p><b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</li> </ul>	<p>Rozdziały 2.6 i 3.1</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	<p>Rozdziały 2.6 i 3.1</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	<p>Rozdziały 2.8 i 3.1</p>
<p><b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdział 2.6</p>
<p><b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	<p>Rozdział 2.7</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	<p>Rozdział 3.2</p>
<p><b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	<p>Rozdział 2.2</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p><b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdział 2.3</p>

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w rozdziale 5
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"><li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li></ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"><li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li></ul>	

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	12
Tab. 2 Koszt opakowania nintedanibu z i bez uwzględnienia RSS (na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę).....	17
Tab. 3 Odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg oszacowany na podstawie danych z badań INPULSIS.....	17
Tab. 4 Koszt NFZ za kapsułkę pirfenidonu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.....	18
Tab. 5 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla nintedanibu.....	18
Tab. 6 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 28/2017/DGL.....	19
Tab. 7 Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL nintedanibu.....	19
Tab. 8 Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym nintedanibu na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ.....	20
Tab. 9 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 62/2016/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego nintedanibu.....	21
Tab. 10 Koszt tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.....	22
Tab. 11 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 62/2016/DSOZ.....	22
Tab. 12 Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.....	22
Tab. 13 Wycena punktu w badaniu tomografii komputerowej.....	23
Tab. 14 Harmonogram badań w zaproponowanym programie lekowym nintedanibu (Aneks 7.3).....	24
Tab. 15 Koszt programu lekowego pirfenidonu.....	25
Tab. 16 . Harmonogram badań w programie lekowym pirfenidonu (Aneks 7.4).....	25
Tab. 17 Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL pirfenidonu.....	26
Tab. 18 Koszt diagnostyki w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1) zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2017/DGL.....	26
Tab. 19 Użyteczności wykorzystane w analizie na podstawie Loveman 2014.....	28
Tab. 20 Wyniki punktu końcowego: częstość występowania ostrych zaostrzeń na podstawie danych z badań klinicznych nintedanibu porównywanego z placebo.....	28

Tab. 21 Koszt monitorowania w PL nintedanibu wykorzystany w analizie wrażliwości.	29
Tab. 22 Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym nintedanibu na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ dla scenariusza TKWR.	29
Tab. 23 Użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości oszacowania efektu zdrowotnego.	30
Tab. 24 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania pirfenidon vs. placebo na podstawie badania ASCEND.	30
Tab. 25 Zestawienie parametrów do analizy podstawowej.	31
Tab. 26 Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS.	33
Tab. 27 Wyniki analizy podstawowej w wariancie bez RSS.	33
Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS.	35
Tab. 29 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS.	35
Tab. 30 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS.	36
Tab. 31 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.	37
Tab. 32 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.	37
Tab. 33 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS.	38
Tab. 34 Wyniki analizy podstawowej na podstawie publikacji Loveman 2014 i 2015. <sup>12</sup>	42
Tab. 35 Wyniki analizy podstawowej na podstawie publikacji Rincio 2016.	43
Tab. 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 1.03.2017.	46
Tab. 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych nintedanibu w bazie Cochrane w dniu 1.03.2017.	46
Tab. 38 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.	47
Tab. 39 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	48
Tab. 40 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC).	48
Tab. 41 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: spadek FVC >10% wartości przewidywanej.	49
Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: zgon.	49

Tab. 43 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu. ....	50
Tab. 44 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	56

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych nintedanibu (diagram PRISMA).....	47
--	----

## PIŚMIENNICTWO

<sup>1</sup> [redacted]. Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2017.

<sup>2</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>3</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

<sup>5</sup> European Medicine Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet® [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) [dostęp: 3.03.2017]

<sup>6</sup> Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).

<sup>7</sup> Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

<sup>8</sup> Dane NFZ. Informator o zawartych umowach na 2017 rok. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 17.02.2017]

<sup>9</sup> Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).

<sup>10</sup> Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. Aestimo, Kraków 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/084/AW/084\\_AW\\_OT\\_4351\\_9\\_Esbriet\\_IPF\\_AE\\_2016.05.06.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/084/AW/084_AW_OT_4351_9_Esbriet_IPF_AE_2016.05.06.pdf) [dostęp: 2.03.2017]

<sup>11</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

<sup>12</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. BMC Pharmacol Toxicol 2014; 15: 63.

<sup>13</sup> Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29; 370 (22): 2071-82.

<sup>14</sup> Załącznik do badań INPULSIS:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_appendix.pdf)

<sup>15</sup> Protokół badań INPULSIS:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_protocol.pdf)

<sup>16</sup> Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22; 365(12): 1079-87.

<sup>17</sup> Załącznik do badania TOMORROW:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf)

<sup>18</sup> Protokół badania TOMORROW:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf)

<sup>19</sup> Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych. Analiza kliniczna, wersja 1.1. Aestimo, Kraków 2015. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/084/AW/084\\_AW\\_OT\\_4351\\_9\\_Esbriet\\_IPF\\_AK\\_L\\_2016.05.06.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/084/AW/084_AW_OT_4351_9_Esbriet_IPF_AK_L_2016.05.06.pdf) [dostęp: 2.03.2017]

<sup>20</sup> King Jr 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. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med.* 2014; 370(22): 2083-2092.

<sup>21</sup> Średni kurs 1E na podstawie danych NBP z dnia 8.03.2017 r. <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html> [dostęp: 8.03.2017]

<sup>22</sup> Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D, Diamantopoulos A. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2016 Dec 31.

<sup>23</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, O'Reilly KM, Singh S, Bausewein C, Wells A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Mar; 19(20): i-xxiv, 1-336.

<sup>24</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance. Published: 27 January 2016. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta379> [dostęp: 1.03.2017]

<sup>25</sup> Morrow TJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: the role of the pharmacy benefit manager in providing access to effective, high-value care. *Am J Manag Care.* 2015 Oct; 21(14 Suppl): s294-301.

<sup>26</sup> NIHR HSC. Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis ? first line. Health Technology Assessment Database 2013.

<sup>27</sup> IQWiG Nintedanib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung, G15-03, version 1.0. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g15-03-nintedanib-bewertung-gemass-35a-abs-1-satz-10-sgb-v-dossierbewertung.6640.html> [dostęp: 1.03.2017]