

Rekomendacja nr 69/2017

z dnia 7 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev, nintedanibum, 150 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek; Ofev, nintedanibum, 100 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)"

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Ofev, nintedanibum, 150 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206468;
- Ofev, nintedanibum, 100 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206444;

w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) w porównaniu z pirfenidonem wskazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych: bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (jako procentu wartości przewidywanej), spadku natężonej pojemności życiowej płuc o >10%, zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyn oddechowych.

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem pochodzą z porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator - placebo, w którym nie wykazano przewagi nintedanibu. Wskazać jednak należy na ograniczenia wynikające z samej metody, związane z heterogenicznością włączonych badań (np. różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych, różna analiza statystyczna, możliwość stosowania dodatkowego leczenia) oraz heterogenicznością populacji (odmiennych kryteriów dotyczących parametrów oddechowych, wieku, rasy i masy ciała pacjentów). Ponadto do metaanaliz wyników włączono dane dla dawki 100 mg nintedanibu, która jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg, zgodnej z Charakterystyką

Produktu Leczniczego. Włączenie tej dawki wpływa na uzyskanie istotności statystycznej ważnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest redukcja ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i obniża wiarygodność wyników analiz.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów dla porównania terapii nintedanibem z pirfenidonem stosowanych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc przeprowadzona z perspektywy płatnika, zarówno bez, jak i z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS) wskazuje, że koszty terapii nintedanibem są niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem. Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej ma zaproponowana umowa podziału ryzyka oraz niższe koszty związane z leczeniem.

Ocena wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją wnioskowanej technologii wskazuje, że wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach wnioskowanego programu lekowego przy braku RSS będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami w trzech pierwszych latach analizowanego horyzontu i oszczędnościami w roku czwartym, a w przypadku stosowania RSS oszczędnościami płatnika publicznego w każdym z czterech kolejnych lat obowiązywania programu lekowego. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęcie założeń dotyczących ceny pirfenidonu oraz stosowanej dawki i współpracy pacjenta może powodować zawyżenie oszacowanych oszczędności.

Wszystkie najnowsze wytyczne kliniczne w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zalecają stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu, przy czym wytyczne NICE 2017 wskazują, iż brak jest ostatecznych dowodów potwierdzających wpływ któregośkolwiek z leków na zwiększenie przeżycia wśród pacjentów z IPF.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego o proponowanej cenie zbytu netto:

- Ofev, nintedanibum, 150 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206468, [redacted]
- Ofev, nintedanibum, 100 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206444, [redacted]

w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)".

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

Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznanym etiologii) włóknienie płuc (IPF – ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) (ICD-10 J84.1) jest postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem tkanki. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem.

W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/100 tys./rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/100 tys., a u kobiet

7- 13/100 tys. Choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż.

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

Według rejestru chorych na IPF dla Europy Centralnej i Wschodniej – EMPIRE, w ciągu ponad 2 lat zarejestrowano w Polsce 354 chorych z rozpoznaniem IPF. Według danych NFZ w obecnie obowiązującym w Polsce programie lekowym „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” pirfenidonem leczonych jest 19 pacjentów (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń – sierpień), a liczba pacjentów z rozpoznaniem J84.1 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2015 – 2016 wyniosła odpowiednio 5 985 i 6 702.

Alternatywna technologia medyczna

Międzynarodowe wytyczne kliniczne, jako aktualny standard leczenia w leczeniu IPF u pacjentów, u których natężona pojemność życiowa (FVC – ang. *forced vital capacity*) mieści się w przedziale od 50 % do 80 % (National Institute for Health and Care Excellence 2017) zalecają stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu. Wytyczne negatywnie odnoszą się do terapii z zastosowaniem sterydów.

Obecnie w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1), ze środków publicznych finansowane są w Polsce:

- pirfenidon (Esbriet), w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”, który jest dostępny bezpłatnie dla pacjentów;
- metylprednizolonum (Meprelon), w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (w tym we wskazaniu: śródmiąższowe choroby płuc, zwłóknienie płuc).

Opis wnioskowanego świadczenia

Nintedanib (NTB) jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczeniczego (ChPL) Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z wnioskowanym.

Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego. Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują dorosłych pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc, a gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, z wykonaną oceną histopatologiczną materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuca; z FVC \geq 50% wartości należnej, pojemnością dyfuzyjną płuc (DL_{CO}) powyżej 30% oraz brakiem przeciwwskazań do stosowania leku.

O ile nie wystąpią inne z kryteriów wyłączenia z programu leczenie należy kontynuować aż nie wystąpi progresja choroby definiowana jako obniżenie 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.

Nintedanib jest również zarejestrowany (od listopada 2014 r.) jako produkt Vargatef. Lek ten jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo

zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NTB z pirfenidonem (PIR). Dlatego też ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NTB w IPF przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego przez wspólny komparator - placebo (PLC). W tym celu wykorzystano:

- 3 badania pierwotne z randomizacją dla porównania NTB vs PLC:
 - INPULSIS-1, INPULSIS-2 – wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad. Okres obserwacji wynosił 52 tyg. + 4 tyg. okres *follow-up*; 1066 pacjentów poddanych randomizacji:
 - INPULSIS-1: 513 pacjentów;
 - INPULSIS-2: 551 pacjentów;
 - TOMORROW – wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad. Okres obserwacji wynosił 52 tyg. 432 pacjentów włączonych do populacji;
- 3 badania porównujące PIR z PLC:
 - ASCEND – okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, do badania włączono 555 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad;
 - CAPACITY 004 – okres obserwacji wynosił 72 tygodnie, do badania włączono 435 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad
 - CAPACITY 006 – okres obserwacji wynosił 72 tygodni, do badania włączono 344 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad.

Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration:

- dla badań INPULSIS-1, INPULSIS, TOMORROW - niska;
- ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006 – niska.

Wnioskodawca ponadto przedstawił badanie Ogura 2014. Jednakże nie zostało ono przedstawione ze względu na fakt, iż w badaniu tym porównywano zastosowanie NTB w różnych dawkach w skojarzeniu, bądź też nie, z pirfenidonem, co stanowi odmienny schemat leczenia, niż oceniany. Ponadto badanie obejmowało populację japońską i obejmowało małą liczebną próbę.

Dodatkowo włączono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017.

Skuteczność

Wyniki analizy pośredniej NTB vs PIR wykazały brak istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych tj.:

- bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC);
- spadek FVC o >10% wartości przewidywanej;
- zgony.

Bezpieczeństwo

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że stosowanie NIB vs PIR wiązało się z istotnie statystycznie:

- ponad pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia biegunki – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 5,22 (95% CI: 3,02; 9,01);
- niższą o 42% szansą wystąpienia zmęczenia – OR=0,58 (95% CI: 0,35; 0,97).

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic wyników porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dla pozostałych parametrów:

- co najmniej jedno zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- kaszel,
- nudności,
- zapalenie oskrzeli,
- duszności,
- zapalenie nosogardła,
- progresja IPF,
- ból głowy,
- wymioty,
- zmniejszenie apetytu.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ofev, do:

- bardzo częstych działań niepożądanych należą:
 - biegunka,
 - nudności,
 - bóle brzucha,
 - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- częstych działań niepożądanych:
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania,
 - krwawienia,
 - wymioty,
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT),
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT),
 - zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT);
- niezbyt częstych działań niepożądanych:
 - małopłytkowość,
 - nadciśnienie,
 - zapalenie trzustki,
 - hiperbilirubinemia,
 - zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP).

Raportowano także polekowe uszkodzenie wątroby (o nieznaney częstotci).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Na stronie Europejskiej Agencji Leków EMA podano informacje, iż do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z przyjmowaniem nintedanibu należą: biegunka i podniesienie stężenia enzymów wątrobowych (bilirubiny), których poziom i poziom bilirubiny powinien zostać zbadany przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem oraz powinien być

okresowo monitorowany w czasie trwania terapii. Jako potencjalne zagrożenie związane ze stosowaniem produktu Ofev wskazano także: zakrzepy w żyłach i tętnicach, krwawienie, perforację przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, działanie teratogenne, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT;

- W okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR, ang. periodic safety update report) podkreślono, że stosowanie leków, które blokują receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR), takich jak nintedanib wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano 91 przypadków wystąpienia krwotoku u pacjentów stosujących nintedanib. Jako poważne określono 29 zdarzeń (31,9%), w tym jedno zdarzenie doprowadziło do zgonu pacjenta (1,1%). Spośród 29 poważnych krwawień, najczęściej raportowano krwawienie z nosa. Spośród 91 zgłoszonych przypadków, 29 chorych przyjmowało jednocześnie antykoagulanty lub leczenie przeciwzakrzepowe, 14 pacjentów przyjmowało dodatkowo inne terapie, które mogą powodować krwawienie, a w przypadku 48 chorych nie podano żadnych danych na temat tego rodzaju terapii;
- Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) zaleca badanie oceniające wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę nintedanibu. Celem badania jest dostarczenie informacji dotyczących dostosowania dawki w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Obecnie nintedanib nie jest zalecany pacjentom z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Ponadto odnaleziono informację, że do najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem nintedanibu należą: nieprawidłowości w tętnicach, zakrzep z zatorami i zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak biegunki, nudności, bóle brzucha, wymioty.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest badań pozwalających na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii z komparatorem;
- przeprowadzone porównanie pośrednie jest obciążone ograniczeniem wynikającym z założeń metody. Ograniczenie wiarygodności wynika z:
 - heterogeniczności uwzględnionych badań (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych, różna analiza statystyczna, możliwość stosowania dodatkowego leczenia)
 - heterogeniczności populacji z uwagi na wiek kwalifikowanych osób, innych kryteriów włączenia dotyczących parametrów oddechowych oraz różnej liczebności populacji dla poszczególnych punktów końcowych, różnic w średnich masach ciał pacjentów (masa ciała pacjenta wg ChPL Ofev wpływa na farmakokinetykę leku);
- w metaanalizie uwzględniono wyniki dla dawki nintedanibu 100 mg podawanej dwa razy dziennie (BID – łac. ac. *bis in die*) z badania TOMORROW, która jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę; wyniki dla dawki 150 mg BID zgodnej z zarejestrowaną (ChPL Ofev), z badań INPULSIS oraz TOMORROW są najbardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej, szczególnie, że możliwa w nich była redukcja dawki w celu zmniejszenia działań niepożądanych; uwzględnienie w metaanalizie wyników dla dawki 100 mg BID budzi wątpliwości, gdyż wpływa na uzyskanie istotności statystycznej ważnego klinicznie punktu końcowego jakim jest redukcja ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny; wpływa także na zmniejszenie wiarygodności wyników analizy klinicznej dla wszystkich punktów końcowych, w której zostały one uwzględnione;

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- niewielka liczba badań dotyczących oceny nintedanibu w IPF, ponieważ IPF należy do chorób rzadkich;

- protokoły badań nintedanibu zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii, które odpowiadały najlepszemu leczeniu podtrzymującemu w IPF; w badaniach INPULSIS do terapii towarzyszących należały: tlenoterapia, leki przeciwbiegunkowe, inhibitor glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H2, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszlowe; może to modyfikować skuteczność wnioskowanej technologii;
- rasa pacjentów może mieć wpływ na farmakokinetykę wnioskowanej technologii; odsetek pacjentów rasy azjatyckiej znacząco się różnił i wahał od 20% w badaniu INPULSIS-1, 16 – 30% w badaniu TOMORROW i ok. 40% w badaniu INPULSIS-2);
- porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na odmienną definicję punktów końcowych w badaniach lub brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach (głównie dotyczących jakości życia oraz występowania ostrych zaostrzeń).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) wnioskodawca zobowiązuje się do

-
-

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

Ocenę ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii, z uwagi na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu, przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów, w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- zakup leków (nintedanib, pirfenidon),
- kwalifikacja do programu lekowego,
- monitorowanie leczenia w programie lekowym.

Zgodnie z oszacowaniem stosowanie NTB vs PIR jest tańsze o:

- [redacted] – bez uwzględnienia RSS;
- [redacted] – z uwzględnieniem RSS.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wysokości kosztu monitorowania we wnioskowanym programie lekowym (PL) dla nintedanibu. W ramach analizy scenariuszowej przyjęto trzy alternatywne założenia dotyczące oszacowania kosztów kwalifikacji i diagnostyki:

- scenariusz MIN – wartość minimalna (różnica 10% względem analizy podstawowej);
- scenariusz MAX – wartość maksymalna (różnica 10% względem analizy podstawowej);
- scenariusz TKWR – oszacowanie rocznego kosztu diagnostyki, przy założeniu, że 100% pacjentów podczas kwalifikacji będzie miało wykonane badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielności.

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w programie lekowym nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych, a nintedanib pozostaje terapią tańszą od pirfenidonu:

- bez RSS zmiany < 1,5%;
- z RSS [redacted].

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie do analizy ekonomicznej.

Na niepewność oszacowań mają wpływ poniższe aspekty:

- do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii, przyjęto cenę pirfenidonu zgodną z Obwieszczeniem MZ; nie uwzględniono przypuszczalnych umów podziału ryzyka obniżających cenę pirfenidonu, stąd jego koszty w analizach mogą być zawyżone;
- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych mimo wykazania w analizie bezpieczeństwa istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania biegunki oraz zmęczenia, ponieważ wyniki te dotyczą działań niepożądanych ogółem a nie co najmniej 3 stopnia i uznano, że nie są zdarzeniami kosztochłonnymi;
- założono, że [redacted] pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg, a dla komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce; brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidon i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych; należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania dla leku jest mało realistyczne; u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych; ponadto nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg). Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian.

Korzystając z powyższych założeń wyniki analizy wskazują, że stosowanie NTB vs PIR jest tańsze o:

- [redacted] – bez uwzględnienia RSS;
- [redacted] – z uwzględnieniem RSS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu dlatego też zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Ofev, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania PIR wynosi:

- [redacted] PLN dla Ofev 150 mg;
- [redacted] PLN dla Ofev 100 mg.

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta), w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na: 87, 150, 226, 286 w kolejnych 4 latach horyzontu (2018 - 2021).

Uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków stosowanych w programach lekowych (koszt nintedanibu i pirfenidonu),
- programu lekowego nintedanibu i pirfenidonu (koszt porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki),
- terapii wspomagającej (leczenie farmakologiczne, tlenoterapia).

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się z perspektywy płatnika publicznego:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ze zwiększeniem wydatków o:
 - 861 093 PLN w 1. roku;
 - 894 862 PLN w 2. roku;
 - 46 085 PLN w 3. roku;
 - ze zmniejszeniem wydatków:
 - 5 132 558 PLN w 4. roku;
- przy uwzględnieniu RSS ze zmniejszeniem wydatków o:
 - [redacted] w 1. roku;
 - [redacted] w 2. roku;
 - [redacted] w 3. roku;
 - [redacted] w 4. roku.

Wyniki z perspektywy wspólnej były nieznacznie większe od oszacowanych wydatków NFZ, co wynika z dopłat pacjentów do terapii BSC.

Ograniczenia analizy

Niepewność przedstawionych wyników związana jest z:

- trudną do oszacowania wielkością populacji docelowej; biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące leczenia tylko 19 pacjentów uczestniczy w obecnie realizowanym programie leczenia IPF oraz zrefundowanie tylko 3 opakowań leku pirfenidonu, założone przez wnioskodawcę wartości dotyczące rozmiaru populacji docelowej mogą być przeszacowane;
- nie uwzględnienie ryzyka przerywania terapii z powodu progresji choroby oraz zgonu zarówno podczas terapii nintedanibem jak i pirfenidonem; oszacowane w ramach analizy wpływu na budżet wydatki całkowite na leczenie pacjentów z populacji docelowej są wyższe od spodziewanych wydatków dla analizowanej wielkości populacji;
- przyjęciem do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii ceny pirfenidonu zgodnej z Obwieszczeniem MZ; nie uwzględniono przypuszczalnych umów podziału ryzyka obniżających cenę pirfenidonu, stąd jego koszty w analizach mogą być zawyżone;
- założeniem, że [redacted] pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg, a dla komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce; brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidon i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych; należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania dla leku jest mało realistyczne; u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych; ponadto nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg). Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian. Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach programu lekowego z perspektywy NFZ będzie wiązało się z:

- z uwzględnieniem RSS:
 - zwiększeniem wydatków o:
 - 1 118 756 PLN w 1. roku;
 - 1 426 636 PLN w 2. roku;
 - 780 700 PLN w 3. roku –;
 - zmniejszeniem wydatków o:
 - 4 266 371 PLN w 4. roku;
- przy uwzględnieniu RSS zmniejszeniem wydatków o:

- [redacted] w 1. roku;
- [redacted] w 2. roku;
- [redacted] w 3. roku;
- [redacted] w 4. roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka polega na [redacted] Nie ma związku z wielkością efektu terapeutycznego, który oszacowano, jako równy komparatorowi, ani z oszacowaniem populacji z uwagi na rzadkość występowania choroby.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy rozważyć połączenie wnioskowanego projektu programu lekowego z obowiązującym już programem „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”, obejmującym finansowanie pirfenidonu. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów oraz określenia, czy pacjent po niepowodzeniu lub wystąpieniu objawów nietolerancji leczenia jednym lekiem może rozpocząć terapię kolejną substancją czynną w ramach tego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedstawiana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił zmniejszenie wydatków po stronie płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku adalimumab (Humira). Wybór leku wynika z rejestracji w Europie leku biopodobnego do leku Humira. Lek Solymbic zawierający substancję czynną adalimumab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 marca 2017 r. Wprowadzenie tańszego odpowiednika adalimumabu spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej adalimumabu.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych kliniczne leczenia IPF:

- National Institute for Clinical Excellence, NICE 2017 - jako opcje terapeutyczne w leczeniu IPF u pacjentów, u których FVC mieści się w przedziale od 50 % do 80 %, zaleca stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu; terapię należy przerwać, jeżeli po 12 miesiącach leczenia nastąpi obniżenie FVC o 10 % lub więcej; Ponadto wytyczne NICE 2017 wskazują, iż brak jest ostatecznych dowodów potwierdzających wpływ któregośkolwiek z leków na zwiększenie przeżycia wśród pacjentów z IPF;
- La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR 2017 - u pacjentów z IPF, u których FVC \geq 50% oraz DLCO \geq 30%, zaleca stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu; oceny

terapii nintedanibem lub pirfenidonem należy dokonać po 6-12 miesiącach, i należy ją kontynuować jeżeli spadek FVC był mniejszy niż 10% oraz spadek DLCO był mniejszy niż 15%;

- German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis DGP/AWMF 2017 - Wytyczne zalecają stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu w terapii IPF;
- Sociedade Portuguesa de Pneumologia, SPP 2016 – wskazuje nintedanib oraz pirfenidon, jako leki z udowodnioną skutecznością w spowalnianiu spadku funkcjonalnej sprawności oraz progresji choroby;
- Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. American Thoracic Society)/ Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. European Respiratory Society)/ Japanese Respiratory Society /Latin American Thoracic Association ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 - pirfenidon i nintedanib cechują się umiarkowana pewnością szacowanych efektów; powinny być stosowane u większości chorych, ale mogą nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych; dodatkowo w wytycznych wskazano na potrzebę dalszych długoterminowych badań w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności leków, które otrzymały warunkową pozytywną rekomendację, uwzględniając nintedanib oraz pirfenidon;

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- 8 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych:
 - National Institute for Clinical Excellence, NICE 2016 - rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z IPF u pacjentów z FVC 50%-80% wartości przewidywanej i pod warunkiem utrzymania ceny nintedanibu ustalonej w ramach Patient Access Scheme;
 - All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2014 - w związku z pozytywną rekomendacją NICE nintedanib uzyskał również pozytywną rekomendację AWMSG;
 - PHARMAC 2016 - rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z IPF pod warunkiem, że koszt leczenia będzie taki sam lub niższy niż leczenia pirfenidonem ze względu na porównywalną efektywność kliniczną obydwóch leków;
 - Haute Autorité De Santé, HAS 2015 – HAS rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu IPF u pacjentów z potwierdzonym klinicznie IPF z FVC $\geq 50\%$ wartości przewidywanej i DLCO $\geq 30\%$;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2015 - rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu IPF pod następującymi warunkami: FVC pacjenta wynosi $\geq 50\%$ wartości przewidywanej, terapia powinna zostać wstrzymana jeżeli nastąpi spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia, koszty leczenia nintedanibem nie mogą przekroczyć kosztów leczenia pirfenidonem;
 - Scottish Medicines Consortium, SMC 2015 - rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu IPF u dorosłych pacjentów z FVC $\leq 80\%$ wartości przewidywanej pod warunkiem utrzymania ceny nintedanibu ustalonej w ramach Patient Access Scheme na tym samym bądź niższym poziomie;
 - The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV 2015 - rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z IPF, ale zaznacza, że istnieje wiele niepewności związanych z wpływem leczenia nintedanibem pacjentów z IPF. Jednakże w związku z potrzebą pozyskania większej liczby opcji leczenia i zwiększenia możliwości znalezienia skutecznego leczenia indywidualnego dla IPF pacjentów finansowanie nintedanibu wydaje się uzasadnione. Ponadto cena nintedanibu zaproponowana przez wnioskodawcę jest niższa od ceny pirfenidonu;
 - Zorginstituut Nederland, ZiN 2015 - pozytywnie rekomenduje nintedanib w leczeniu dorosłych pacjentów z IPF, jednak zastosowanie warunkuje maksymalnie takim samym lub niższym kosztem niż koszt terapii pirfenidonem ze względu na jednakową wartość terapeutyczną.
- 2 rekomendacje negatywne:

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) nie rekomenduje finansowania nintedanibu we wskazaniu IPF ze względu na brak efektywności kosztowej terapii przy wnioskowanej cenie leku;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015 - nie rekomenduje finansowania nintedanibu w IPF; wyniki dot. porównywalnej efektywności nintedanibu, obejmujących ostre zaostrzenia choroby oraz przeżywalność, są niepewne. Efektywność kosztowa nintedanibu jest również bardzo niepewna i równocześnie wysoka.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ofev jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Chorwacji finansowanie preparatu Ofev jest ograniczone do pacjentów, u których przewidywany FVC mieści się zakresie od 50% do 80 %. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Ofev jest finansowana w 6 z 8 krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Estonia, Litwa, Węgry, Chorwacja, Grecja, Portugalia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.356.2017.3.RM, PLR.4600.357.2017.3.RM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev, Nintedanibum, 150 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206468; Ofev, Nintedanibum, 100 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991206444 w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib) kod EAN: 5909991206444, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib) kod EAN: 5909991206468, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib) kod EAN: 5909991206444, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib) kod EAN: 5909991206468, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
3. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.31.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”.