

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



NINTEDANIB (OFEV®) W LECZENIU CHOROBY ŚRÓDMIAŻSZOWEJ PŁUC ZWIĄZANEJ Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12 lutego 2021 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. F. Klimczaka 1
02-797 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	13
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne	22
2.8. Koszty	22
2.9. ██████████	23
2.10. Dyskontowanie	23
2.11. Korekta połowy cyklu	23
2.12. Próg opłacalności	24
2.13. Analiza wrażliwości	24
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.2. Efektywność interwencji	27
3.3. Czas trwania terapii	30
3.4. Zdarzenia niepożądane	35
3.5. Przeżycie całkowite	37
3.6. Zużycie zasobów	48
3.6.1. Udziały substancji stosowanych w ramach SoC	48
3.6.2. Dawkowanie NIN	49
3.6.3. Dawkowanie SoC	50
3.6.4. Częstość hospitalizacji, wizyt specjalistycznych i pozostałych procedur medycznych	51

3.7. Użyteczności	55
3.7.1. Dane literaturowe	55
3.7.2. Badanie SENSISC	56
3.7.3. Walidacja	57
3.7.4. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	60
3.8. Koszty.....	60
3.8.1. Koszty nintedanibu.....	60
3.8.2. Koszty SoC	61
3.8.3. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego	62
3.8.4. Koszty podania leku	64
3.8.5. Koszt hospitalizacji.....	65
3.8.6. Koszt wizyt specjalistycznych	67
3.8.7. Koszt pozostałych procedur medycznych	67
3.8.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	68
3.8.9. Pozostałe koszty	71
4. WYNIKI	72
■ [REDACTED]	72
■ [REDACTED]	72
■ [REDACTED]	72
■ [REDACTED]	73
4.3. Analiza PSA	75
■ [REDACTED]	
■ [REDACTED]	
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	83
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	83
5.2. Wyniki.....	84
6. WALIDACJA.....	88
6.1. Walidacja wewnętrzna	88
6.2. Walidacja konwergencji.....	88
6.3. Walidacja zewnętrzna	89
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	92
8. OGRANICZENIA.....	94
9. DYSKUSJA	96
10. BIBLIOGRAFIA	99

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	102
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	105
ANEKS A.....	108
A.1. Strategie wyszukiwania.....	108
A.1.1. Analizy ekonomiczne	108
A.1.2. Użyteczności.....	111
A.1.3. Zależność przeżycia całkowitego od %FVC.....	112
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	114
A.3. Koszty jednostkowe MMF/MTX	115

Indeks skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (<i>American College of Rheumatology</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYKLO	Cyklofosamid
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (<i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (<i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
%FVC	Procent wartości należnej FVC
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HRCT	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (<i>High-resolution computed tomography</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (<i>Interstitial lung disease</i>)
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (<i>Minimal clinically important difference</i>)
mRSS	Zmodyfikowana skala Rodnana (<i>Modified Rodnan Skin Score</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIN	Nintedanib
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)

RHC	Cewnikowanie prawego serca (<i>Right Heart Catheterisation</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
■	■
SD	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
SSc	Twardzina układowa / skleroderma (<i>Systemic sclerosis</i>)
SSc-ILD	Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej / związana z twardziną układową (<i>Interstitial lung disease in systemic sclerosis</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on treatment</i>)
UKG	Echokardiografia

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii nintedanibem dodanym do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*) oraz SoC stosowana w leczeniu SSc-ILD (placebo dodane do terapii standardowej SSc-ILD).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpozną twardziną układową zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, z obecną chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową rozpozną na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), [REDACTED]

Interwencją ocenianą w analizie jest nintedanib (NIN, produkt leczniczy Ofev® dostępny w dwóch opakowaniach 60 kaps. x 150 mg oraz 60 kaps. x 100 mg) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w ramach proponowanego programu lekowego, dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*). Rozważanym komparatorem dla terapii NIN dodanym do SoC jest terapia SoC stosowana w leczeniu SSc-ILD.

Ze względu na potwierdzoną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność NIN w porównaniu z placebo (PLC) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na globalnym modelu mikrosymulacyjnym dostarczonym przez Zamawiającego, prognozującym koszty i efekty zdrowotne dla określonej liczby pojedynczych pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model został dostosowany do warunków polskich.

Dane dotyczące efektywności mierzonej jako procent wartości należącej natężonej pojemności życiowej (%FVC), czasu trwania terapii, użyteczności oraz charakterystyk początkowych pacjentów uzyskano na podstawie badania SENSICIS odnalezionego w ramach analizy klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Ceny preparatu Ofev® uzyskano od Zamawiającego.

Pozostałe dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. Ponadto wykorzystano dane

. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty nintedanibu, koszty SoC, koszty monitorowania w ramach PL, koszty hospitalizacji, koszty wizyt specjalistycznych, koszty pozostałych procedur medycznych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe dla NIN względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Należy jednak zauważyć, że obecnie w Polsce pacjenci z SSc-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynęILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia mięszu płuc, które zostało zarejestrowane w terapii SSc-ILD. Nintedanib to pierwszy i jedyny zarejestrowany lek spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów z SSc-ILD. Biorąc pod uwagę duże obciążenie związane z SSc-ILD i brak dostępnych metod leczenia, istnieje ogromna potrzeba wdrożenia nowej terapii, która opóźni pogorszenie czynności płuc pacjentów, tym samym poprawiając jakość ich życia.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z rozpoznaną twardziną układową zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, z obecną SSc-ILD rozpoznaną na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), [REDACTED]

[REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja docelowa została określona zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Interwencja

Nintedanib (NIN, produkt leczniczy Ofev® dostępny w dwóch opakowaniach 60 kaps. x 150 mg oraz 60 kaps. x 100 mg) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [68] w ramach proponowanego programu lekowego [1], dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*).

Komparatory

SoC stosowana w leczeniu SSc-ILD.

Punkty końcowe

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [3], w ramach której zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, w którym porównano NIN + SoC z PLC + SoC w terapii dodanej do SoC + SoC (SENSCIS) oraz 1 badanie jednoramienne (SENSCIS-ON), stanowiące przedłużenie badania SENSICIS, w którym oceniane są długoterminowe efekty stosowania NIN + SoC.

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SENSICIS została przeprowadzona dla okresu interwencji 52 tyg. Leczenie w ramach badania prowadzono do czasu zakończenia 52-tygodniowego kursu terapii przez ostatniego zakwalifikowanego do badania pacjenta, ale nie dłużej niż przez 100 tyg. Pacjenci, którzy ukończyli fazę zaślepioną badania SENSICIS i wzięli udział w wizycie kontrolnej 28 dni po jego zakończeniu oraz pacjentki, które wzięły udział w otwartym badaniu interakcji lekowych NIN i doustnych środków antykoncepcyjnych, mogli wziąć udział w badaniu otwartym SENSICIS-ON, w którym chorzy kontynuowali leczenie NIN + SoC lub – w przypadku chorych stosujących wcześniej placebo – rozpoczęli leczenie NIN + SoC.

Na podstawie wyników badania SENSISCIS wykazano istotną statystycznie przewagę NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC w odniesieniu do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc po 52 tyg. terapii, wyrażonego przez:

- średnioroczny spadek FVC [ml/rok] (MD = 41,0 [2,9; 79,0]),
- spadek FVC wyrażony jako % wartości należnej (%FVC) (MD = 1,2 [0,1; 2,2]),
- bezwzględny spadek FVC względem wartości wyjściowych [ml] (MD = 46,4 [8,1; 84,7]) [3].

W badaniu raportowano także odsetki pacjentów, u których stwierdzono zmiany wartości %FVC przekraczające poziomy minimalnych klinicznie istotnych różnic (MCID, ang. *minimal important difference*) określone dla tego wskaźnika na podstawie wyników badań *Scleroderma Lung Studies I and II* [4], tj.

- dla poprawy czynności płuc - wzrost %FVC o co najmniej 3% wartości należnej,
- dla pogorszenia czynności płuc - spadek %FVC o co najmniej 3,3% wartości należnej [5].

W konsekwencji stabilizację czynności płuc (brak osiągnięcia klinicznie istotnej zmiany w zakresie poprawy lub pogorszenia czynności płuc) określono w badaniu jako wzrost %FVC o maksymalnie 3% lub spadek %FVC o maksymalnie 3,3% wartości należnej.

Na podstawie wyników badania wykazano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie:

- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MCID w zakresie poprawy czynności płuc, tj. wzrostu FVC o co najmniej 3% wartości należnej,
- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MCID w zakresie poprawy czynności płuc lub stabilizacji czynności płuc, tj. wzrostu FVC lub spadku FVC o maksymalnie 3,3% wartości należnej,
- zmniejszenia prawdopodobieństwa uzyskania MCID w zakresie pogorszenia czynności płuc, tj. spadku FVC o co najmniej 3,3% wartości należnej.

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa spadku FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej lub wystąpienia zgonu.

Zgodnie z wynikami badania SENSISCIS-ON wpływ NIN + SoC na spowolnienie progresji choroby utrzymywał się powyżej 52 tyg. terapii. [3]

W analizach oceniających skuteczność terapii stosowanych w leczeniu SSc-ILD FVC jest uznanym pierwszorzędowym punktem końcowym [2]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) uznaje FVC za tradycyjny zastępczy punkt końcowy (surogat) pozwalający ocenić skuteczność terapii w tego typu schorzeniach w ramach badań klinicznych. W ramach analizy problemu decyzyjnego [2] nie odnaleziono jednoznacznego stanowiska Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczącego stosowania FVC jako zastępczego punktu końcowego w SSc-ILD, jednak w opracowaniu EMA dotyczącym zastępczych punktów końcowych stosowanych w ramach przyspieszonej ścieżki

rejestracji leków wskazano, że roczny spadek %FVC był właściwie dobranym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu rejestracji dla NIN w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*).

Nie odnaleziono przeglądu systematycznego odnoszącego się do powiązania FVC z przeżyciem całkowitym (OS, ang. *Overall survival*) lub jakością życia u pacjentów chorych na SSc-ILD. Zidentyfikowano natomiast 5 badań pierwotnych wskazujących na związek między zmianą wartości %FVC a przeżyciem pacjentów z SSc-ILD (por. rozdz. 3.5):

- Goh 2008 [6],
- Goh 2017 [7],
- Hax 2017 [8],
- Hoffmann-Vold 2019 [9],
- Sobański 2018 (poster konferencyjny) [10].

Wyniki powyższych badań, jak również przytoczone powyżej opracowania FDA i EMA pozwalają wysnuć wniosek, że roczne zmiany w %FVC przekładają się na przeżycie całkowite pacjentów z SSc-ILD. Roczny spadek FVC wyrażony przez procent wartości należnej jest związany ze zwiększoną śmiertelnością tych pacjentów [2].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [11] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [12], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy

technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio NIN i PLC oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [13] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla NIN + SoC nie były wyższe niż dla SoC.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [12], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [14], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

SSc-ILD jest chorobą trudną do modelowania przede wszystkim ze względu na złożoną i niepewną ścieżkę leczenia, różnorodne wyniki zdrowotne mierzone w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, różne formy progresji choroby oraz heterogeniczność pacjentów. Dlatego dla rozważanego problemu zdrowotnego wykorzystano model mikrosymulacyjny prognozujący koszty i efekty zdrowotne dla określonej liczby pojedynczych pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model porównuje terapię nintedanibem dodanym do SoC z terapią SoC [14].

Poniżej zestawiono korzyści wynikające z wykorzystania modelu mikrosymulacyjnego w porównaniu ze standardowo stosowanym modelem Markowa:

- model mikrosymulacyjny umożliwia modelowanie wyników zdrowotnych jako zmiennych ciągłych – brak konieczności określania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia,
- pozwala prognozować przyszłe efekty zdrowotne na podstawie znanej historii pacjenta,
- charakteryzuje się elastycznością w modelowaniu nieliniowych zależności między charakterystykami pacjenta a wynikami modelu [14].

W ramach modelu w pierwszej kolejności losowane są zestawy charakterystyk bazowych pacjentów, które następnie są implementowane do obliczeń. Zestawy te losowane są bezpośrednio ze zbioru charakterystyk pacjentów uwzględnionych w obu ramionach badania SENSICIS. Charakterystyki te obejmowały następujące parametry:

- wiek,

- płeć,
- wzrost,
- masa ciała,
- stosowanie metotreksatu (MTX) w momencie wejścia do modelu,
- stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) w momencie wejścia do modelu,
- postać SSc (ograniczona lub uogólniona),
- obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I (obecność lub brak),
- czas od rozpoznania choroby,
- czas od wystąpienia objawów innych niż objaw Raynauda,
- procent wartości należnej FVC (%FVC) na początku badania,
- poziom zmian skórnych ocenianych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) na początku badania,
- wartość użyteczności EQ-5D (w ramach niniejszej analizy uwzględniono normy polskie) na początku badania,
- stopień zwłóknienia płuc,
- występowanie zapalenia błony maziowej,
- zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO).

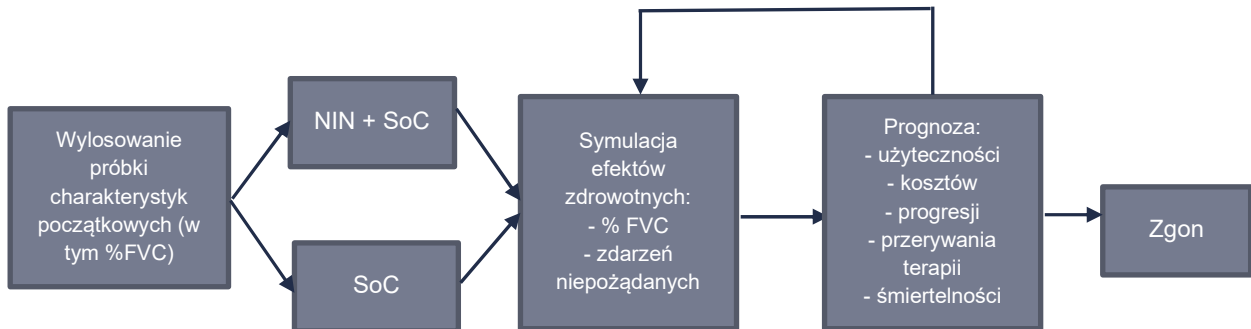
W przypadku braku danych dotyczących co najmniej jednego z wymienionych parametrów wykluczano cały profil pacjenta. Podejście to uznano za właściwe, biorąc pod uwagę niewielką liczbę brakujących obserwacji (10 pacjentów).

W ramach modelu wylosowano 5000 pacjentów (zestawów charakterystyk) ze zbioru 566 pacjentów z badania SENSICIS (z ramienia NIN + SoC i SoC łącznie). Następnie wykonywano symulacje dla poszczególnych pacjentów. Wylosowany zestaw charakterystyk pacjenta (niezależnie od tego, czy w badaniu SENSICIS dotyczył pacjenta leczonego NIN + SoC czy SoC) stosowano jednocześnie w obu ramionach w ten sam sposób, ponieważ charakterystyki nie różniły się istotnie między ramionami. W każdym kolejnym cyklu (trwającym w modelu 1 miesiąc) w pierwszej kolejności na podstawie efektów zdrowotnych z poprzednich cykli oraz krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time of treatment*) określano, czy pacjent jest nadal w trakcie leczenia, czy następuje przerwanie stosowanej dotychczas terapii. Następnie wyznaczano aktualną wartość %FVC zgodnie z modelem regresji dopasowanym do wyników badania SENSICIS uzależniającym wartość %FVC od charakterystyk pacjentów (w tym zastosowanego leczenia), opisanym w rozdziale 3.2. Na podstawie aktualnej wartości %FVC, statusu leczenia oraz bazowych charakterystyk wyznaczano odpowiednio użyteczność stanu zdrowia (model regresji – por. rozdz. 3.7.2) i koszty leczenia (rozdz. 3.8) pacjenta. Zgon może nastąpić w dowolnym cyklu, a prawdopodobieństwo zgonu jest aktualizowane na podstawie aktualnych wyników zdrowotnych. Pacjenci są obserwowani aż do zgonu lub osiągnięcia maksymalnego horyzontu czasowego (50 lat). Po wykonaniu wszystkich symulacji następuje uśrednienie wyników otrzymanych dla wszystkich pacjentów.

Model oryginalny umożliwi również przeprowadzanie modelowania przy uwzględnieniu poziomu zmian skórnych ocenianych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS). Biorąc jednak pod uwagę ograniczone dane łączące mRSS ze śmiertelnością, a także fakt, że badanie SENCIS nie wykazało wpływu na poziom mRSS zastosowanego leczenia, modelowanie tego parametru nie zostało uwzględnione w analizie.

Strukturę adaptowanego modelu przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



Model jest w całości zakodowany w języku Visual Basic for Applications (VBA) w celu umożliwienia wykonania szybkiej symulacji wyników modelu dla dużej liczby pacjentów.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaną SSc zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, z obecną SSc-ILD rozpoznaną na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), [REDACTED]

Definicja populacji docelowej została określona zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla nintedanibu w terapii SSc-ILD.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*). Definicja interwencji ocenianej jest zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego dla nintedanibu w terapii SSc-ILD.

Rozważanym komparatorem dla terapii NIN dodanym do SoC jest terapia standardowa (SoC ang. *standard of care*) stosowana w leczeniu SSc-ILD.

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. [REDACTED]

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Ze względu na zakładany sposób finansowania nintedanibu nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za wnioskowaną technologię medyczną. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki stosowane w ramach SoC. W związku z tym wyniki analizy dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przedstawiono jako scenariusz analizy wrażliwości.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 50-letni horyzont czasowy. Ponieważ średni wiek pacjentów z SSc-ILD w badaniu SENSICIS wynosił 54 lata, przyjęcie takiego horyzontu czasowego w analizie odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu [16]. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [11], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzontie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat (scenariusz 1). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których jak w przypadku SSc-ILD przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywotni pacjenta.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- procent wartości należytą natężonej pojemności życiowej (%FVC),
- czas trwania terapii,
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- przeżycie całkowite.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3, 3.4 i 3.5.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych uwzględnionych w modelu określono na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych dopasowanego do danych o jakości życia pacjentów z badania klinicznego SENSICIS. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych literaturowych (rozd. 3.7).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty nintedanibu,
- koszty SoC,
- koszty monitorowania w ramach PL,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt specjalistycznych,
- koszty pozostałych procedur medycznych,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [12].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 2).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie krótki, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł [17].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków, proporcji, prawdopodobieństw przejść oraz spadków użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla zmiennych wielowymiarowych, jak np. współczynniki w modelach regresji dla %FVC i użyteczności oraz parametrów funkcji parametrycznych czasu trwania leczenia i przeżycia całkowitego, zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny;
- dla długości okresowego przerwania leczenia oraz średniego kosztu procedur na pacjenta w danym cyklu (uwzględniającego koszty jednostkowe procedur oraz prawdopodobieństwo ich wykonania) przyjęto rozkład normalny [18].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- czasu trwania leczenia NIN,
- udziałów terapii wchodzących w skład SoC,
- źródła danych dla prognozy przeżycia całkowitego,
- częstotliwości hospitalizacji i wizyt specjalistycznych,
- prawdopodobieństwa wykonania cewnikowania prawego serca,
- kosztu hospitalizacji,
- perspektywy analizy.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.3.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z badania SENSICIS [14]. Wykorzystano dane pacjenckie (*patient-level data*). Zgodnie z założeniem autorów oryginalnego modelu, w przypadku braku danych dotyczących co najmniej jednej z wymaganych charakterystyk pacjenta wykluczono cały profil pacjenta. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę brakujących obserwacji, przyjęte założenie nie ma istotnego wpływu na wyniki.

Średnie wartości uwzględnionych parametrów (z pominięciem brakujących obserwacji) zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr		Wartość
Liczba pacjentów		■
Wiek (średnia w latach [SD])		■
Płeć (n, %)	Kobiety	■
	Mężczyźni	■
Wzrost (średnia w cm [SD])		■
Masa ciała (średnia w kg [SD])		■
Stosowanie metotreksatu (MTX) (n, %)	Nie	■
	Tak	■
Stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) (n, %)	Nie	■
	Tak	■
Postać SSc (n, %)	Uogólniona skórna	■
	Ograniczona skórna	■
Obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I (n, %)	Brak	■
	Obecna	■
Czas od rozpoznania choroby (średnia w latach [SD])		■
Czas od pojawienia się objawów innych niż Raynauda (średnia w latach [SD])		■
Procent wartości należnej FVC (średnia w % [SD])		■
Zmiany skórne oceniane na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) (średnia [SD])		■
Wartość użyteczności EQ-5D (normy polskie) na początku badania (średnia [SD])		■
Stopień zwłóknienia płuc (średnia [SD])		■

do wyznaczenia modelu ucięto w 52. tygodniu obserwacji ze względu na fakt, iż wykazano zróżnicowane wypadanie młodszych pacjentów (z niższymi wartościami %FVC) w ramieniu placebo w badaniu w okresie późniejszym, co mogłoby sztucznie podwyższyć wartości %FVC uzyskane w ramieniu NIN po 52 tygodniach. Szczegóły zamieszczono w dokumencie źródłowym [14].

Model obejmował efekty stałe dla uwzględnionych zmiennych (w tym zmienną związaną z zastosowanym leczeniem) oraz efekty losowe: stałą i nachylenie krzywej. Zmienne w modelu regresji zostały wybrane metodą eliminacji wstecznej. Podejście to zostało wsparte literaturą, przez co zmienne zostały uwzględnione niezależnie od ich istotności statystycznej. Oszacowane parametry zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 3.
Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC - Efekty stałe

Zmienna	Współczynnik
██████████	██████████
████████████████████	██████████
████████████████████	██████████
████████████████████	██████████
████████████████████	██████████
██	██████████
████████████████████	██████████
██████████	██████████
████████████████████	██████████
██	██████████
██	██████████
██	██████████

Tabela 4.
Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC – Efekty losowe

Zmienna	Współczynnik	Macierz kowariancji
██████████	█	██████████
████████████████████	█	██████████

Wartość %FVC jest modelowana jako funkcja uwzględnionych parametrów z wartościami wyznaczanymi dla każdego ramienia leczenia i dla poszczególnych pacjentów w każdym cyklu modelu. W ramieniu NIN + SoC w przypadku zaprzestania leczenia NIN wartość %FVC w kolejnych cyklach wyznaczana jest jak dla pacjentów z ramienia SoC (placebo, tj. stosuje się współczynnik regresji ██████████ dla stosowania placebo). Podejście to wydaje się być uzasadnione, ponieważ nie ma dowodów na to, że w przypadku zaprzestania leczenia NIN utrzymuje się efekt spowalniania

pogarszania się czynności płuc. Niemniej należy zauważyć, że brak uwzględnienia okresu, w którym utrzymywałby się wpływ NIN na spadek %FVC wydaje się być założeniem konserwatywnym.

W modelu założono, że wartości %FVC dla poszczególnych pacjentów nie mogą przekraczać 120% oraz nie mogą spaść poniżej 40%. Wartość poniżej 40% utożsamiana jest ze zgonem pacjenta (por. rozdz. 3.5).

Na wykresach poniżej zaprezentowano ostatecznie dopasowany model regresji dla wartości %FVC (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.

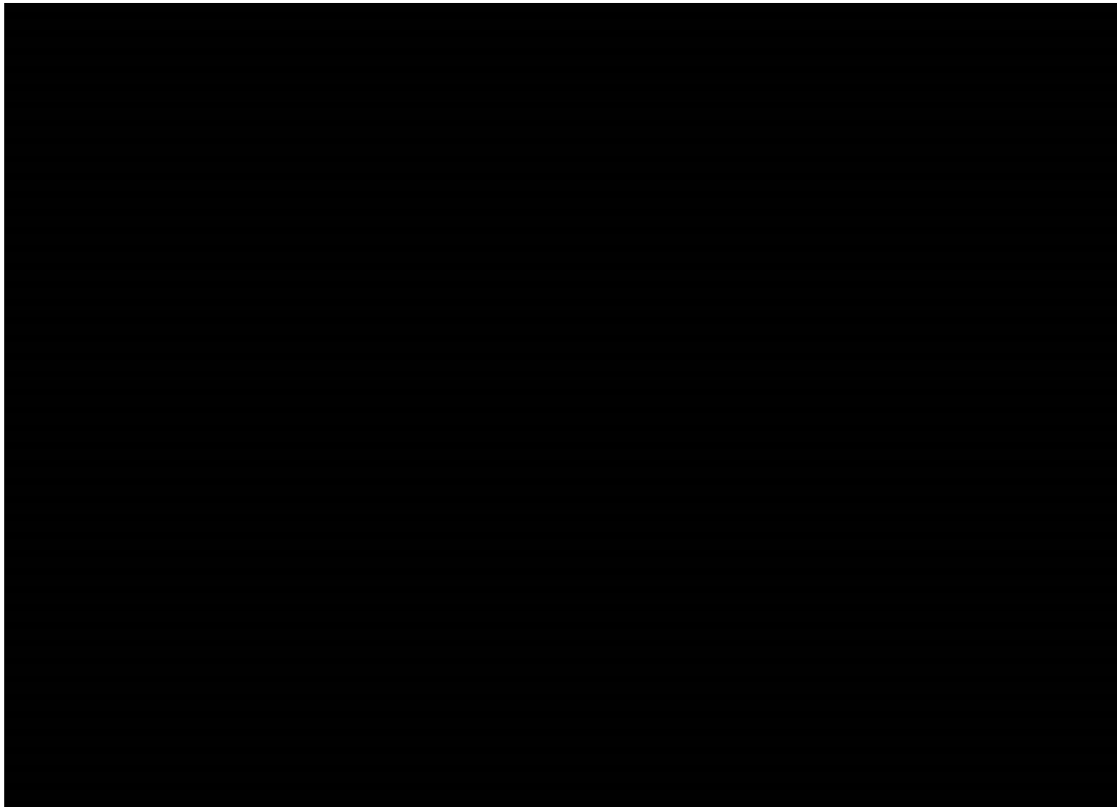
Liniowy model efektów mieszanych dopasowany do danych z badania SENCIS dla wartości %FVC – dopasowanie do 52. tygodnia



AWTARGET – czas mierzony w dniach

Wykres 2.

Liniowy model efektów mieszanych dopasowany do danych z badania SENCIS dla wartości %FVC – ekstrapolacja poza okres 52 tygodni



AWTARGET – czas mierzony w dniach

3.3. Czas trwania terapii

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla NIN w leczeniu SSc-ILD [1], kryteria wyłączenia z programu obejmują:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

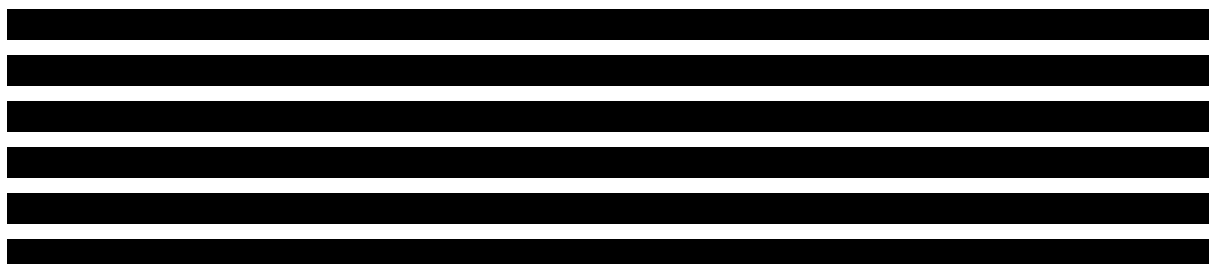
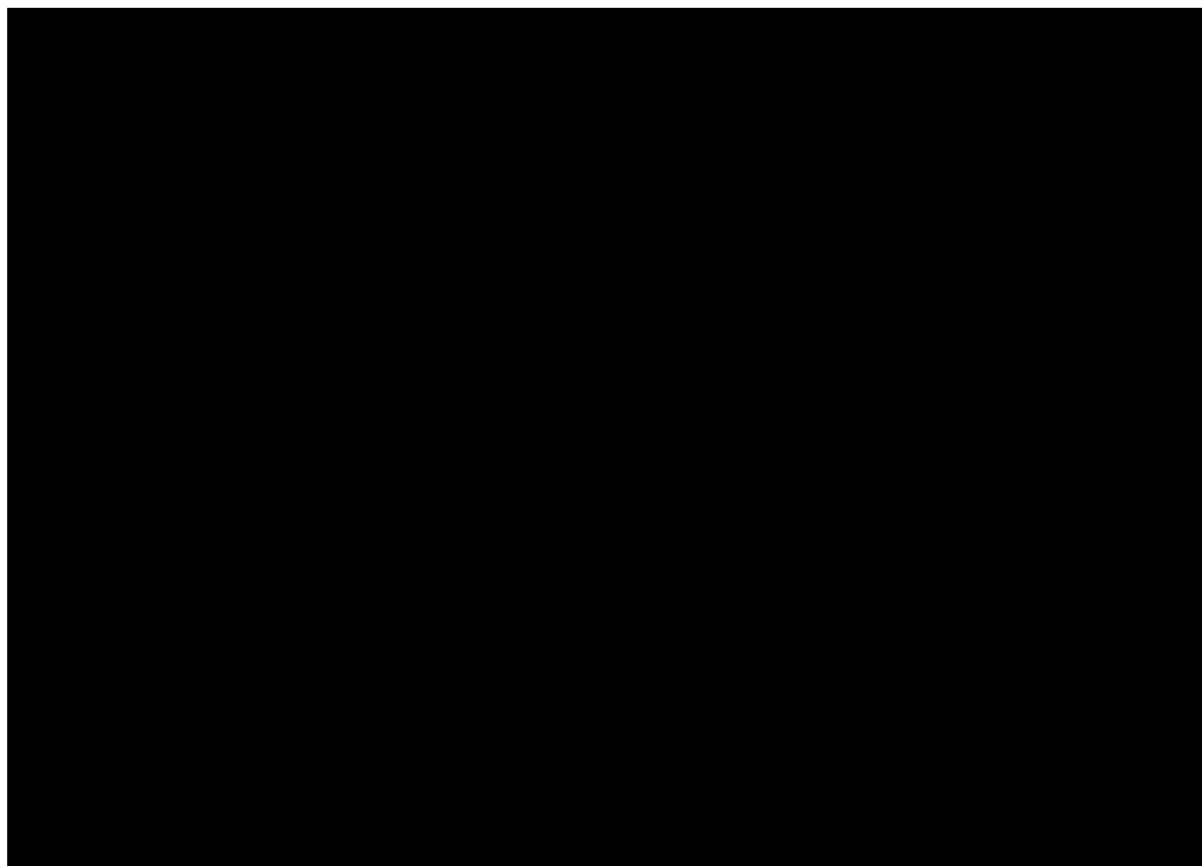
[REDACTED]

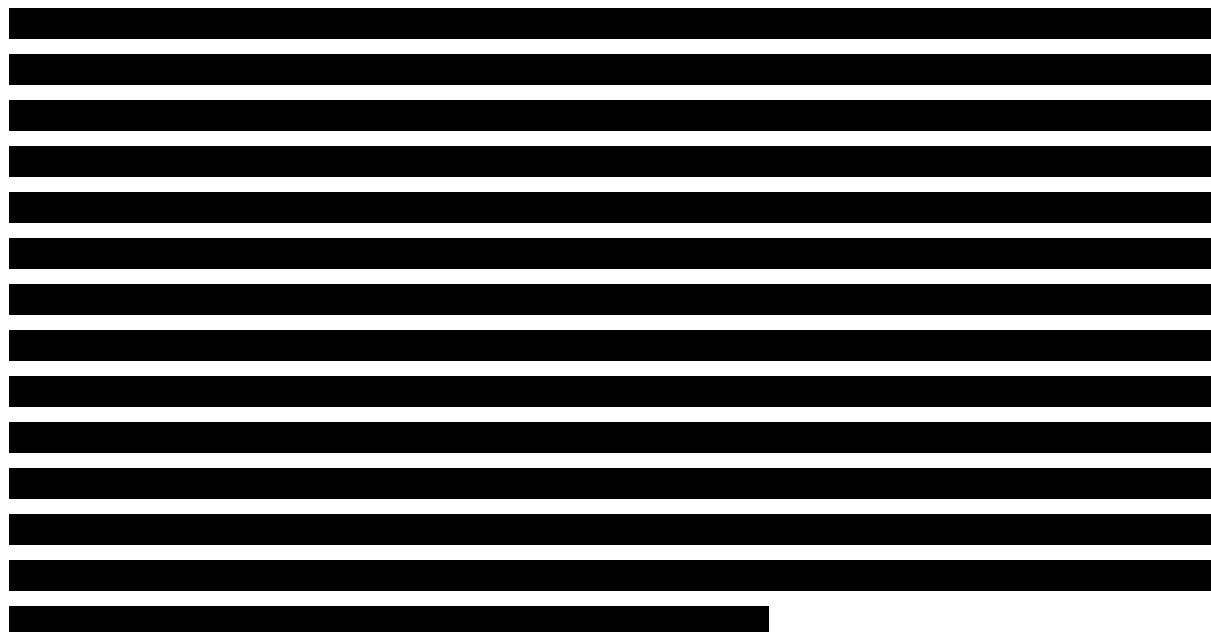
[REDACTED]

W badaniu SENCIS pacjenci przerywali leczenie głównie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) (40 pacjentów w ramieniu NIN i 21 pacjentów w ramieniu placebo). Pozostałymi przyczynami przerwania leczenia była odmowa pacjenta kontynuowania terapii (9 pacjentów w ramieniu NIN i 7 pacjentów w ramieniu placebo), odstępstwa od protokołu (po 1 pacjencie w każdym ramieniu) oraz inne powody (6 pacjentów w ramieniu NIN i 2 pacjentów w ramieniu placebo) [16].

Krzywe czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*) uzyskane bezpośrednio z badania SENCIS, określające czas od rozpoczęcia leczenia do jego całkowitego zaprzestania (w badaniu możliwe było okresowe przerwanie leczenia, po którym następowało ponowne włączenie do terapii, patrz rozdz. 3.6.2), przedstawiono poniżej (Wykres 3) [14].

Wykres 3.
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do całkowitego zaprzestania leczenia

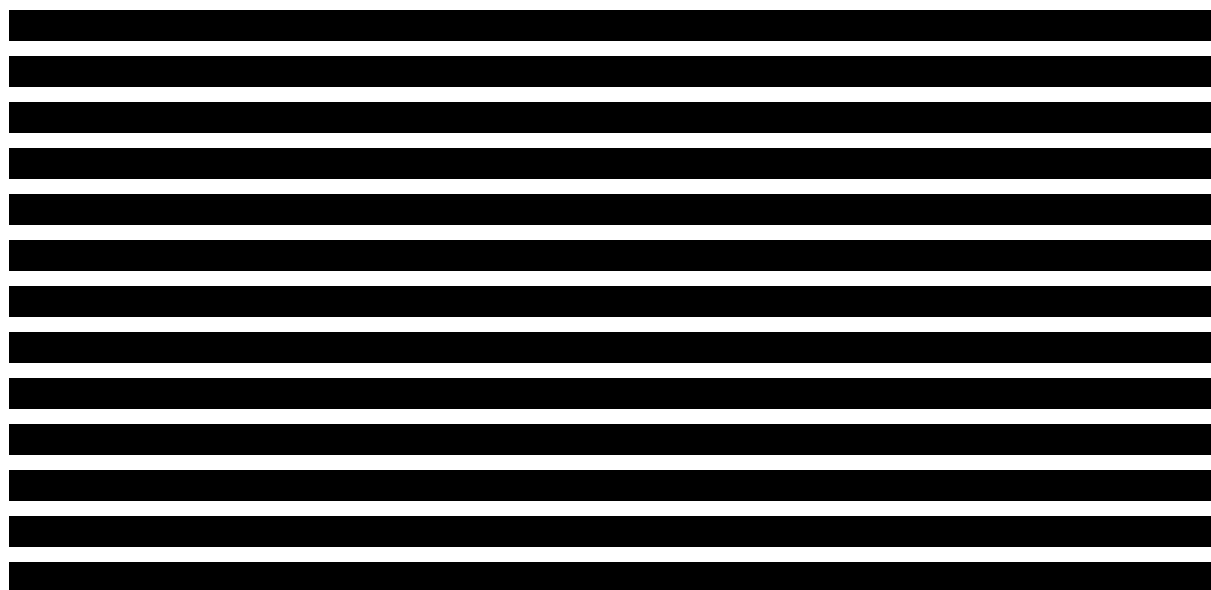




Okres obserwacji w badaniu SENCIS sięgał 100 tygodni. Dane dotyczące częstości występowania AE prowadzących do przerwania terapii w badaniu SENCIS raportowane dla okresów obserwacji 52 tygodnie i 100 tygodni wskazują, że występowanie tych AE nie różni się znacząco w tych okresach (Tabela 5).

Tabela 5.
Częstość występowania AE prowadzących do przerwania terapii dla porównania NIN vs PLC w terapii SSc-ILD [3]

Okres obserwacji	NIN	PLC
	n/N (%)	n/N (%)
52 tyg. + 28 dni	46/288 (16%)	25/288 (9%)
100 tyg. + 28 dni	50/288 (17%)	29/288 (10%)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 4.

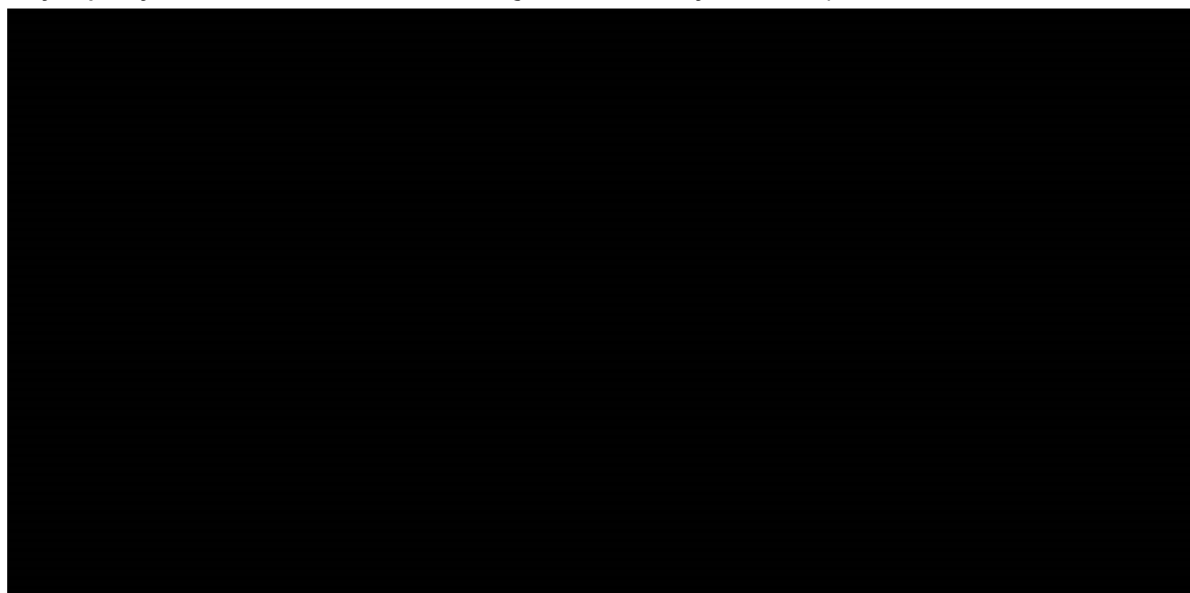
Dla terapii SoC w modelu uwzględniono jednakowe krzywe przerywania terapii niezależnie od ramienia analizy. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na różnicowanie czasu trwania tej terapii stosowanej samodzielnie i w przypadku dodania NIN. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność terapii NIN + SoC niż SoC, założenie to wydaje się konserwatywne.

Do badania SENSISCIS włączano pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu lub metotreksat pod warunkiem ich stosowania w stałej dawce przez okres co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją [3]. Biorąc pod uwagę, że terapia SoC w momencie kwalifikacji do badania SENSISCIS musiała być ustabilizowana, należy się spodziewać, że krzywa ToT dla ramienia placebo + SoC z tego badania dotyczy głównie przerywania terapii zaślepionym placebo, a stosowania SoC nie przerywano lub przerywano w stopniu nieznacznym (brak informacji na ten temat w badaniu).

Zauważyć też należy, że pacjenci włączani do proponowanego programu lekowego będą najpewniej charakteryzować się różnym czasem trwania terapii SSc-ILD i etapem choroby. Ponadto, biorąc pod uwagę duże obciążenie związane z SSc-ILD i brak skutecznych metod leczenia w populacji docelowej, w przypadku niepowodzenia jednego leku wchodzącego w skład SoC (patrz rozdz. 2.4), najpewniej stosowany jest inny lek z tej grupy. Dodatkowo należy zauważyć, że leki immunosupresyjne stosowane są także do leczenia innych manifestacji twardziny układowej, np. skórnej, co również ma wpływ na decyzje kliniczne i długość leczenia SoC. W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia SSc-ILD, w analizie podstawowej przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywotnio w obu ramionach analizy (Wykres 5).

Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku. Założenie takie jest również konserwatywne ze względu na dłuższe przeżycie pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu z SoC, a w konsekwencji dłuższe naliczanie kosztów SoC w ramieniu NIN + SoC.

Wykres 5.
Krzywe przerywania SoC zastosowane w analizie (jednakowe dla obydwu ramion)



3.4. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*). Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy klinicznej [3], w której zestawiono dane w tym zakresie z badania SENCIS. Wybrano zdarzenia spełniające następujące kryteria:

- zdarzenie określane jako ciężkie,
- zdarzenie, które wystąpiło u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia w okresie obserwacji 100 tyg. + 28 dni badania SENCIS,
- zdarzenia, dla których różnica w występowaniu pomiędzy ramionami w badaniu była istotna statystycznie.

W analizie zostały uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane ze względu na konieczność hospitalizacji w przypadku ich wystąpienia, co jest związane z wyższym kosztem leczenia AE, a w rezultacie większym wpływem na wyniki analizy.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym, które spełniało powyższe kryteria, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (Tabela 6). W analizie pominięto pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w

analizie klinicznej jako nieróżnicujące NIN + SoC i SoC lub o znikomym koszcie leczenia, a zatem wpływie na wyniki analizy.

Tabela 6.
Częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych z badania SENCIS - okres obserwacji: 100 tyg. + 28 dni

Punkt końcowy	NIN	PLC	NIN vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	26/288 (9%)	12/288 (4%)	2,17 [1,12; 4,21]	NNH = 20 [11; 121]

Uwzględnienie powyższych zdarzeń ma wpływ na koszty (por. rozdz. 3.8.8) oraz użyteczności stanów zdrowia (por. 3.7.4).

W celu zachowania spójności założeń w modelu - w przypadku modelowania przerywania leczenia z powodów innych niż nieskuteczność terapii (w tym najpewniej wystąpienia ciężkich AE) jedynie w okresie do 100 tygodni trwania leczenia (na podstawie krzywej ToT z badania SENCIS w analizie podstawowej i na podstawie częstości występowania AE prowadzących do przerywania leczenia w tym badaniu w scenariuszu 3 analizy wrażliwości) naliczenie kosztów i spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych również przeprowadzono tylko przez pierwsze 100 tygodni analizy. Dla uproszczenia obliczeń koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i użyteczności związane z AE zostały naliczone wszystkim pacjentom w pierwszym cyklu zgodnie z częstością ich występowania w badaniu SENCIS.

W przypadku modelowania przerywania leczenia z powodów innych niż nieskuteczność terapii w horyzoncie dożywotnym (na podstawie krzywej ToT z badania SENCIS ekstrapolowanej dożywotnio w scenariuszu 3 analizy wrażliwości konsekwentnie uwzględniono naliczanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i użyteczności związanych z AE w horyzoncie dożywotnym w każdym cyklu modelu zgodnie z prawdopodobieństwem wystąpienia tych zdarzeń określonym poniższą formułą. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7).

$$\begin{aligned} & \text{prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia na cykl} \\ & = 1 - \exp\left(-\text{częstość AE} \cdot \frac{\text{długość cyklu (w dniach)}}{\text{liczba dni w roku}}\right). \end{aligned}$$

Tabela 7.
Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

AE	NIN + SoC		SoC	
	Częstość	Prawd. wystąpienia na cykl	Częstość	Prawd. wystąpienia na cykl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9%	0,7%	4%	0,3%

3.5. Przeżycie całkowite

Ze względu na krótki okres obserwacji badania klinicznego SENSICIS w stosunku do oczekiwanej długości życia pacjentów z SSc-ILD dane dotyczące całkowitego przeżycia pacjentów zebrane w tym badaniu były ograniczone. Odnotowano jedynie 9 zgonów w grupie placebo i 10 zgonów w grupie NIN [14]. W konsekwencji w oryginalnym modelu ekonomicznym wykorzystano dostępne dane literaturowe dotyczące śmiertelności pacjentów z SSc-ILD. W odnalezionych badaniach [6, 10] wykazano, że śmiertelność wśród pacjentów, u których w przebiegu choroby zaobserwowano określony spadek %FVC względem wartości wyjściowej lub u których wartość %FVC znajduje się poniżej pewnego poziomu, jest istotnie gorsza niż w przypadku pacjentów ze stabilną wartością %FVC. W związku z tym w modelu uwzględniono związek między obniżeniem wartości procenta wartości należnej FVC (%FVC) a zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z populacji docelowej.

W celu odnalezienia danych dotyczących wpływu wartości %FVC na przeżycie całkowite pacjentów z SSc-ILD w ramach opracowanego dostosowania analizy dokonano przeglądu systematycznego bazy Pubmed [21]. Poszukiwano publikacji porównujących krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wśród pacjentów z SSc-ILD w zależności od zmiany wartości %FVC. W celu umożliwienia implementacji odnalezionych danych do modelu ekonomicznego preferowanymi badaniami były te, które oprócz krzywych raportowały wartość ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla porównanych grup. Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (por. rozdz. A.1.3).

W ramach przeszukania bazy Pubmed odnaleziono 4 badania prezentujące krzywe przeżycia dla pacjentów z SSc-ILD w zależności od %FVC – Goh 2008 [6], Goh 2017 [7], Hax 2017 [8] i Hoffmann-Vold 2019 [9]. Ponadto w ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono poster Sobanski 2018 [10].

Badanie Goh 2008 obejmowało 215 kolejnych pacjentów z SSc-ILD przyjętych w szpitalu Royal Brompton w Londynie w okresie od stycznia 1990 roku do grudnia 1999 roku. W badaniu zaprezentowano krzywe przeżycia dla pacjentów z %FVC \geq 70% oraz %FVC<70% na początku badania oraz HR dla porównania tych grup (Tabela 8, Wykres 6). Ponadto porównano przeżycie u pacjentów z chorobą ograniczoną (*limited*) oraz rozległą (*extensive*) (Tabela 8, Wykres 7). Choroba była definiowana jako ograniczona w przypadku, gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT \leq 10% lub gdy wynosiły one 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC \geq 70%, natomiast choroba rozległa była stwierdzana w przypadku, gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT>30% lub gdy wynosiły 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC<70%.

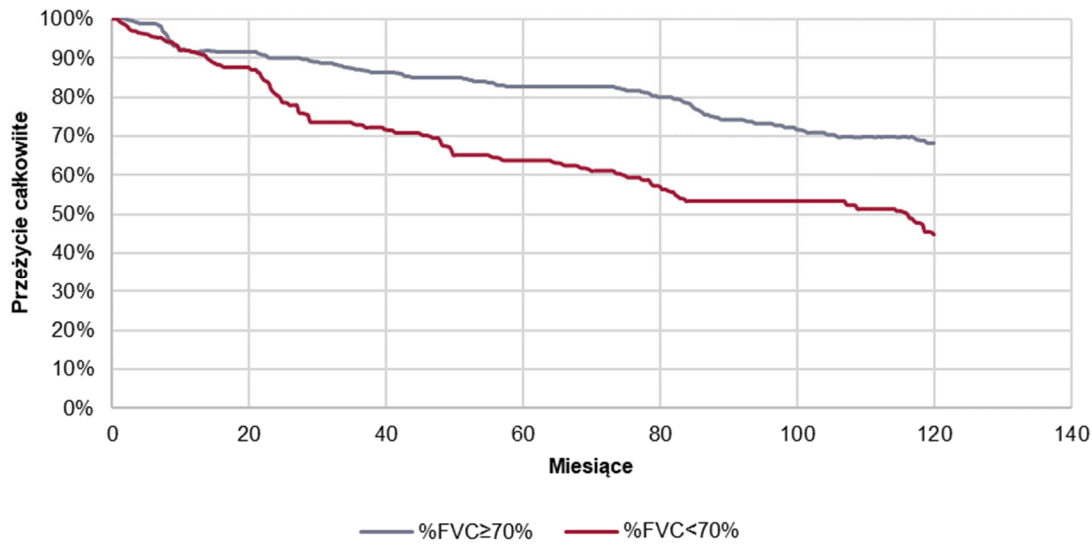
Tabela 8.
Wartości HR w badaniu Goh 2008

Porównanie grupy chorych z SSc-ILD	N	HR	Dolna granica 95%- przedziału ufności	Górna granica 95%- przedziału ufności	P-value
Choroba rozległa w porównaniu z chorobą	215	3,46	2,19	5,46	p<0,0005

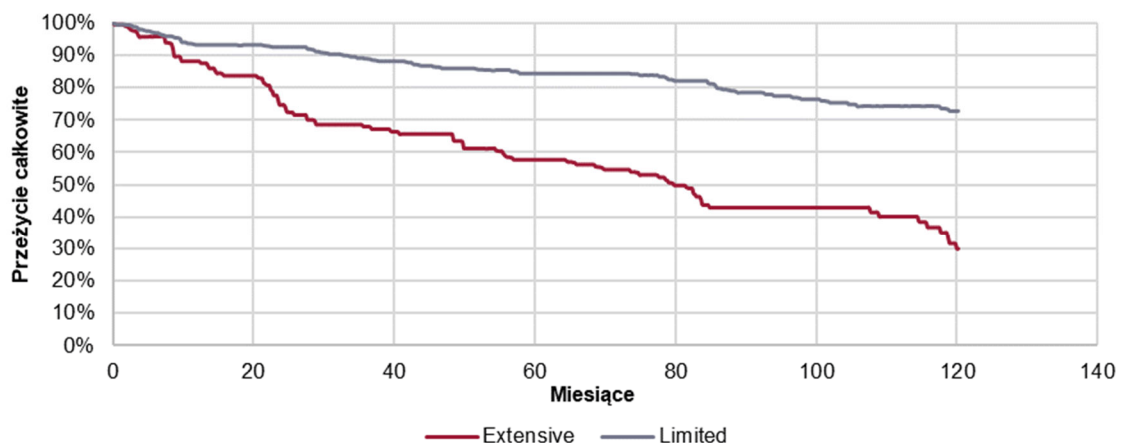
Porównanie grupy chorych z SSc-ILD	N	HR	Dolna granica 95%- przedziału ufności	Górna granica 95%- przedziału ufności	P-value
ograniczoną ^a					
%FVC≥70% w porównaniu z %FVC<70%	215	2,11	1,34	3,32	0,001

a) Choroba była definiowana jako ograniczona w przypadku, gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT ≤10% lub gdy wynosiły one 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC ≥70%, natomiast choroba rozległa była stwierdzana w przypadku gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT >30% lub gdy wynosiły 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC <70%.

Wykres 6.
Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2008 – %FVC ≥70% vs %FVC <70%



Wykres 7.
Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2008 – pacjenci z chorobą ograniczoną (*limited*) vs rozległą (*extensive*)



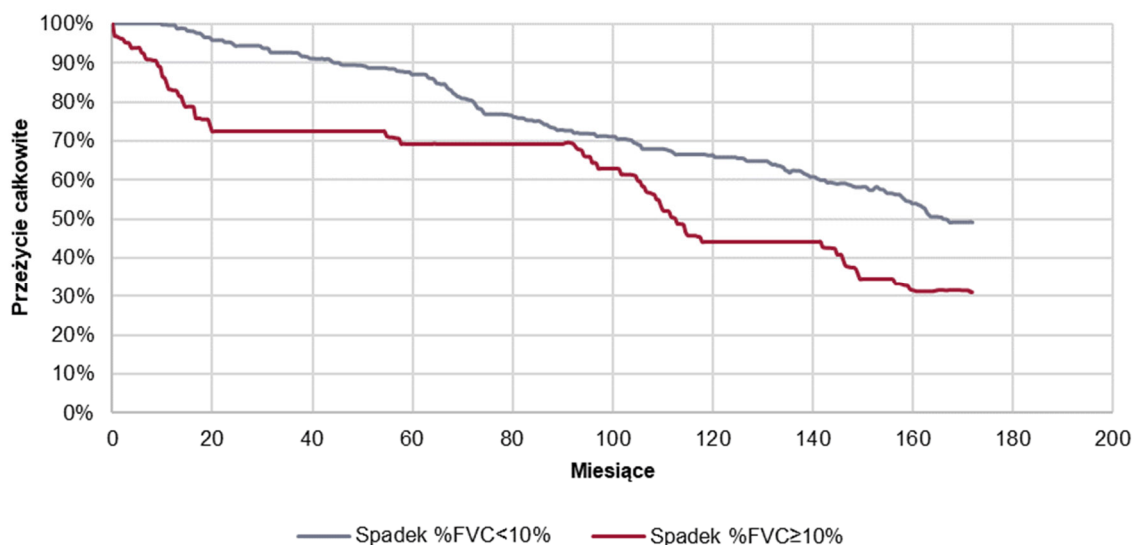
Badanie Goh 2017 obejmowało 215 pacjentów z badania Goh 2008 z wykluczeniem pacjentów, u których wystąpił zgon w ciągu pierwszych 9 miesięcy obserwacji (n=15) oraz dla których nie były dostępne seryjne pomiary czynności płuc w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji (n=38). Pozostałych 162 pacjentów stanowiło populację badaną w Goh 2017. W publikacji tej zaprezentowano krzywe przeżycia dla pacjentów ze spadkiem FVC o co najmniej 10% i ze spadkiem FVC o mniej niż

10% po 12 miesiącach obserwacji (zakres 9-18 miesięcy) w porównaniu z wyjściową wartością FVC oraz HR dla porównania tych grup (Tabela 9, Wykres 8). Zgodnie z definicją %FVC stanowi stosunek zaobserwowanego FVC do wartości przewidywanej FVC znormalizowanej w oparciu o dane antropometryczne pacjenta. Ponieważ okres obserwacji zmiany FVC w badaniu Goh 2017 jest względnie krótki (12 miesięcy), to znormalizowana względem wieku, płci i wzrostu wartość przewidywana FVC dla konkretnego pacjenta najprawdopodobniej nie zmieni się w tym okresie, a zatem także %FVC. Spadek wartości FVC o 10% w porównaniu z wyjściową wartością FVC utożsamiono zatem ze względnym spadkiem %FVC o 10% w porównaniu z wyjściową wartością %FVC.

Tabela 9.
Wartości HR w badaniu Goh 2017

Porównanie grupy chorych z SSc-ILD	N	HR	Dolna granica 95%- przedziału ufności	Górna granica 95%- przedziału ufności	P-value
Spadek %FVC \geq 10% w porównaniu ze spadkiem %FVC<10% po 12 miesiącach obserwacji	162	1,84	1,14	2,97	0,01

Wykres 8.
Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2017 – spadek %FVC<10% vs %FVC \geq 10% po 12 miesiącach



W badaniu Hax 2017 uwzględniono dane 177 brazylijskich pacjentów z SSc włączonych do leczenia w okresie od kwietnia 2000 roku do listopada 2009 roku, wśród których 101 chorych miało stwierdzoneILD. W badaniu porównano przeżycie całkowite u pacjentów z chorobą ograniczoną (*limited*) względem pacjentów z chorobą rozległą (*extensive*), o definicjach zbieżnych z przyjętymi w pracy Goh 2008, na podstawie danych dla 92 pacjentów z SSc-ILD, u których możliwe było ustalenie stopnia zmian włóknistych w badaniu HRCT (Tabela 10, Wykres 9). Uzyskane wyniki wskazują na wysoki stopień różnicowania śmiertelności u pacjentów z ograniczoną i rozległą chorobą SSc-ILD.

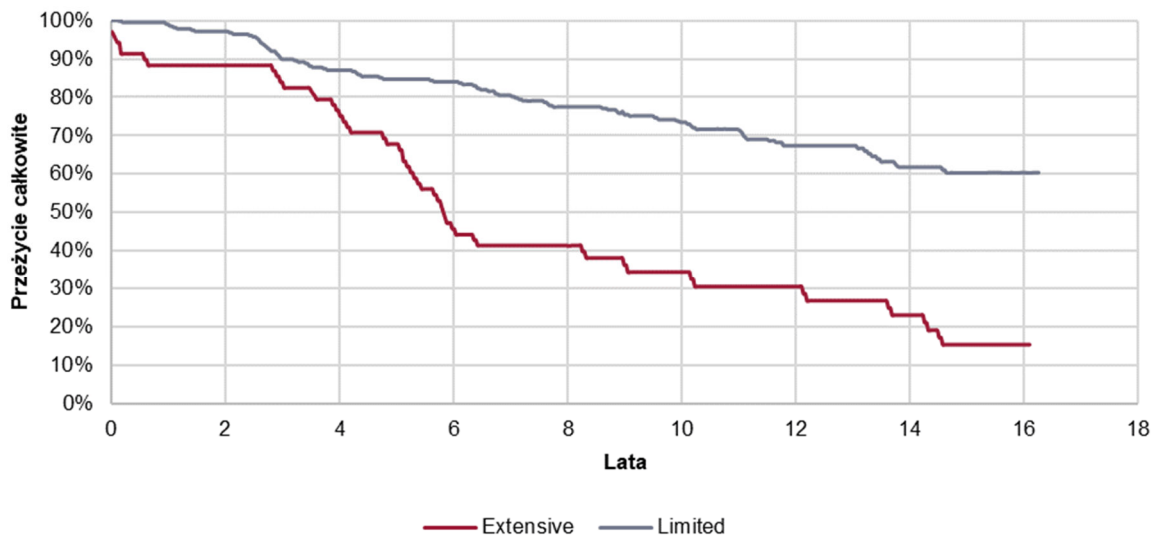
Tabela 10.
Wartości HR w badaniu Hax 2017

Porównanie grupy chorych z SSc-ILD	N	HR	Dolna granica 95%- przedziału ufności	Górna granica 95%- przedziału ufności	P-value
Choroba rozległa w porównaniu z chorobą ograniczoną^a	92	3,42	2,12	5,52	p<0,0001

a) Choroba była definiowana jako ograniczona w przypadku, gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT \leq 10% lub gdy wynosiły one 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC \geq 70%, natomiast choroba rozległa była stwierdzana w przypadku gdy zmiany włókniste w badaniu HRCT $>$ 30% lub gdy wynosiły 10–30% przy jednoczesnym poziomie %FVC $<$ 70%.

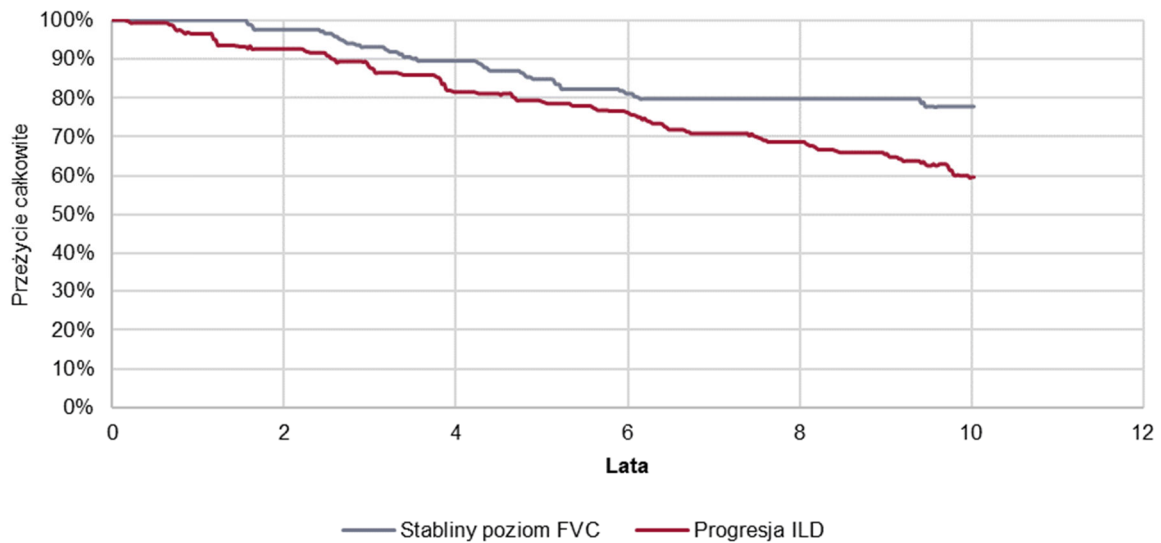
Wykres 9.

Przeżycie całkowite w badaniu Hax 2017 – pacjenci z chorobą ograniczoną (*limited*) vs rozległą (*extensive*)



Do badania Hoffmann-Vold 2019 zostali włączeni wszyscy pacjenci z SSc mieszkający w Norwegii w latach 2000-2012 (815 pacjentów, z czego 324 miało stwierdzone ILD). Większość raportowanych w badaniu wyników dotyczy całej populacji pacjentów z SSc. Wskazują one na istotny statystycznie wpływ %FVC raportowany na początku badania na śmiertelność tych chorych.

Przebieg ILD w okresie obserwacji (średnio 6,2 lata) w badaniu w grupie chorych z SSc-ILD oceniano na podstawie zmian %FVC i klasyfikowano jako ciężką progresję ILD (gdy spadek %FVC $>$ 10% lub 5–10% z jednoczesnym spadkiem DLCO \geq 15%), umiarkowaną progresję ILD (gdy spadek %FVC był w zakresie 5–10%) lub stabilny poziom FVC (+/- 5% zmiana %FVC). W badaniu zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u 228 pacjentów z SSc-ILD z podziałem na pacjentów ze stabilnym poziomem FVC (n=87) oraz pacjentów z progresją ILD (n=141) (Wykres 10). W badaniu nie przedstawiono wartości HR dla porównania tych grup, dlatego dane z badania zostały uwzględnione jedynie w celu walidacji wyników modelu (por. rozdz. 6.3).

Wykres 10.**Przeżycie całkowite w badaniu Hoffmann-Vold 2019 – pacjenci z progresją ILD vs stabilny poziom FVC**

Na posterze Sobanski 2018 opisano wyniki długoterminowego badania kohortowego obejmującego dane 893 pacjentów z SSc-ILD włączonych do bazy *European Scleroderma Trial and Research* (EUSTAR) w okresie od 1 stycznia 2009 roku do 3 maja 2018 roku. W publikacji zaprezentowano krzywe przeżycia tych pacjentów w grupach podzielonych wg wartości %FVC raportowanych w okresie pierwszych 12 miesięcy obserwacji: wzrost lub brak spadku %FVC, spadek %FVC o 0–10 punktów procentowych, spadek %FVC>10 punktów procentowych (Wykres 11). Do uwzględnionych danych dopasowano modele proporcjonalnego hazardu Coxa. Stosując modele jedno- i wielowymiarowe, zidentyfikowano zmienną określającą spadek %FVC>10% jako mającą wpływ na przeżycie całkowite pacjentów (Tabela 11).

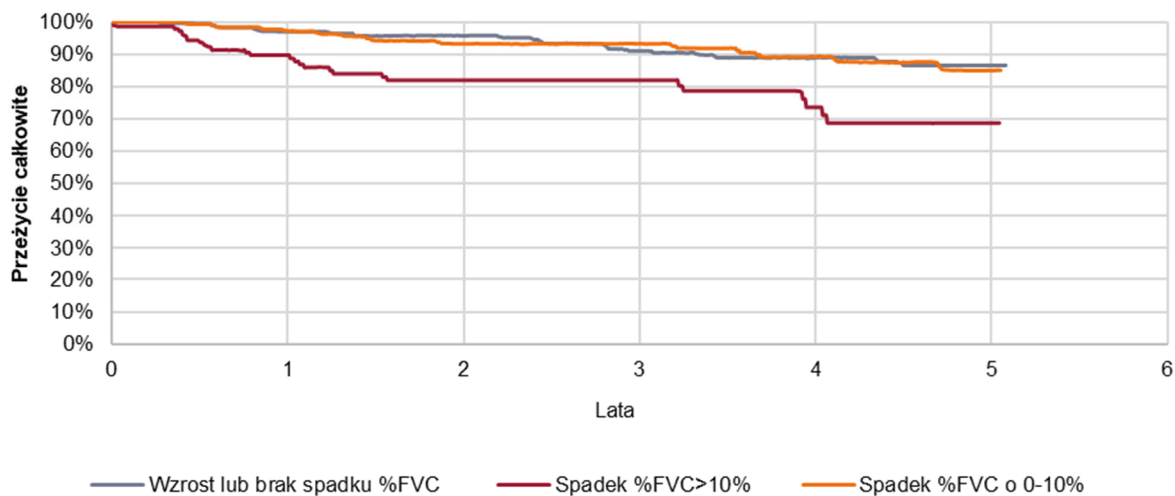
Tabela 11.**Wartości HR w badaniu Sobanski 2018**

Porównanie grupy chorych z SSc-ILD	N	Analiza jednoczynnikowa				Analiza wieloczynnikowa ^a			
		HR	Dolna granica 95%-przedziału ufności	Górna granica 95%-przedziału ufności	P-value	HR	Dolna granica 95%-przedziału ufności	Górna granica 95%-przedziału ufności	P-value
Zmiana %FVC w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji									
Wzrost lub brak spadku %FVC									
			Ref.				Ref.		
Spadek %FVC o 0–10%	893	1,1	0,58	2,1	0,761	1,3	0,6	2,84	0,511
Spadek %FVC>10%		3,06	1,59	5,88	0,001	3,81	1,67	8,66	0,001

a) Modele dostosowane do wieku, płci, palenia tytoniu i stosowania terapii immunosupresyjnej

Wykres 11.

Przeżycie całkowite w badaniu Sobanski 2018 – wzrost lub brak spadku %FVC, spadek %FVC o 0–10% i spadek %FVC>10% w ciągu 12 miesięcy



Do dalszych rozważań zakwalifikowano badania Sobanski 2018 oraz Goh 2017 zawierające dane dotyczące przeżycia w zależności od wystąpienia spadku wyniku %FVC>10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, co pośrednio pozwala odzwierciedlić wpływ terapii NIN + SoC i PLC + SoC na przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej poprzez uzyskiwane u nich zmiany wyniku %FVC. Należy zauważyć, że w badaniach tych różnie rozumiano spadek o 10% – w badaniu Sobanski 2018 uwzględniono zmianę bezwzględną %FVC (zmiana %FVC o 10 punktów procentowych) natomiast w badaniu Goh 2017 uwzględniono względną zmianę FVC o 10% [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęcie takiego założenia w odniesieniu do danych dla OS ma również niewielki wpływ na wyniki analizy. [REDACTED]

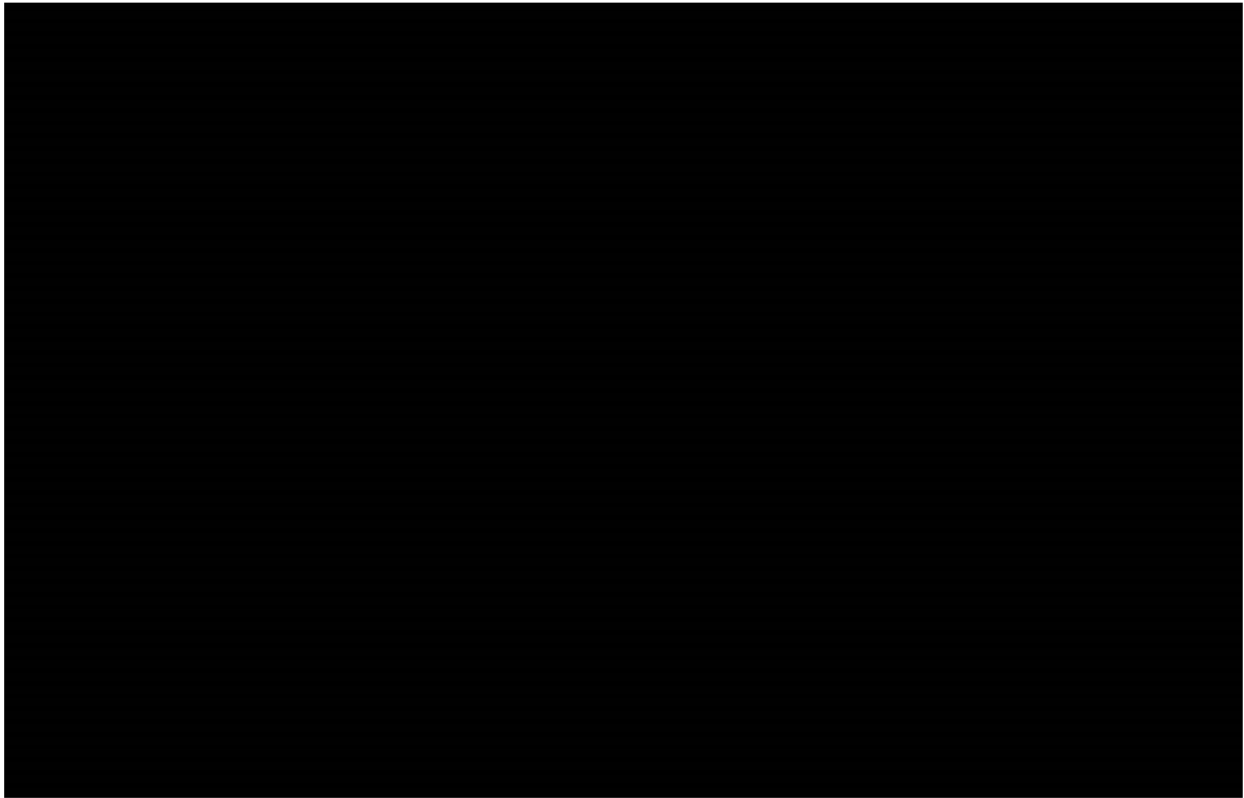
Uwzględnienie przeżycia pacjentów w podgrupach %FVC≥70% i %FVC<70% z badania Goh 2008 oraz choroba ograniczona (*limited*) i rozległa (*extensive*) z badań Goh 2008 lub Hax 2017 nie pozwoliłoby na odzwierciedlenie wpływu zmiany %FVC w trakcie leczenia SSc-ILD względem wartości bazowej, gdyż odnosi się jedynie do aktualnej wartości %FVC i/lub wyniku badania HRCT. Ponadto biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego PL u większości pacjentów z populacji docelowej najpewniej już w momencie włączenia do leczenia w PL można stwierdzić %FVC<70% i/lub chorobę rozległą. Oznacza to, że wykorzystanie danych z wymienionych badań nie pozwoliłoby na ujęcie wpływu pogorszenia się choroby na przeżycie całkowite pacjentów. Badanie Hoffmann-Vold 2019 zostało wykluczone ze względu na brak raportowania wartości HR dla porównanych grup pacjentów. Publikacje Goh 2008, Hax 2017 i Hoffmann-Vold 2019 rozważono zatem jedynie w ramach walidacji wyników analizy (por. rozdz. 6.3).

W kolejnym kroku w celu ekstrapolacji dostępnych danych dotyczących przeżycia całkowitego poza okres obserwacji badań Goh 2017 i Sobanski 2018 do krzywych Kaplana-Meiera właściwych dla pacjentów, u których nastąpił wzrost lub brak spadku poziomu %FVC z tych publikacji, dopasowano funkcje parametryczne. Należy zwrócić uwagę, że w ramach publikacji Sobanski 2018 dostępna była także krzywa „spadek %FVC o 0-10%”, jednak ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między tą krzywą a krzywą „wzrost lub brak spadku %FVC” jako bazową krzywą odzwierciedlającą przeżycie pacjentów wchodzących do modelu wybrano tę drugą. Dopasowanie funkcji zostało ocenione z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanym wyniku ekstrapolacji. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych. Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, Weibulla, log-normalną, log-logistyczną, Gompertza oraz uogólnioną gamma. W poniższej tabeli (Tabela 3) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z tych funkcji parametrycznych. W przypadku krzywych z publikacji Sobanski 2018 dopasowanie zostało przeprowadzone przez autorów oryginalnego modelu (Wykres 12), natomiast dopasowanie funkcji parametrycznych do krzywej z publikacji Goh 2017 przeprowadzono w ramach niniejszej analizy z wykorzystaniem programu R (Wykres 13).

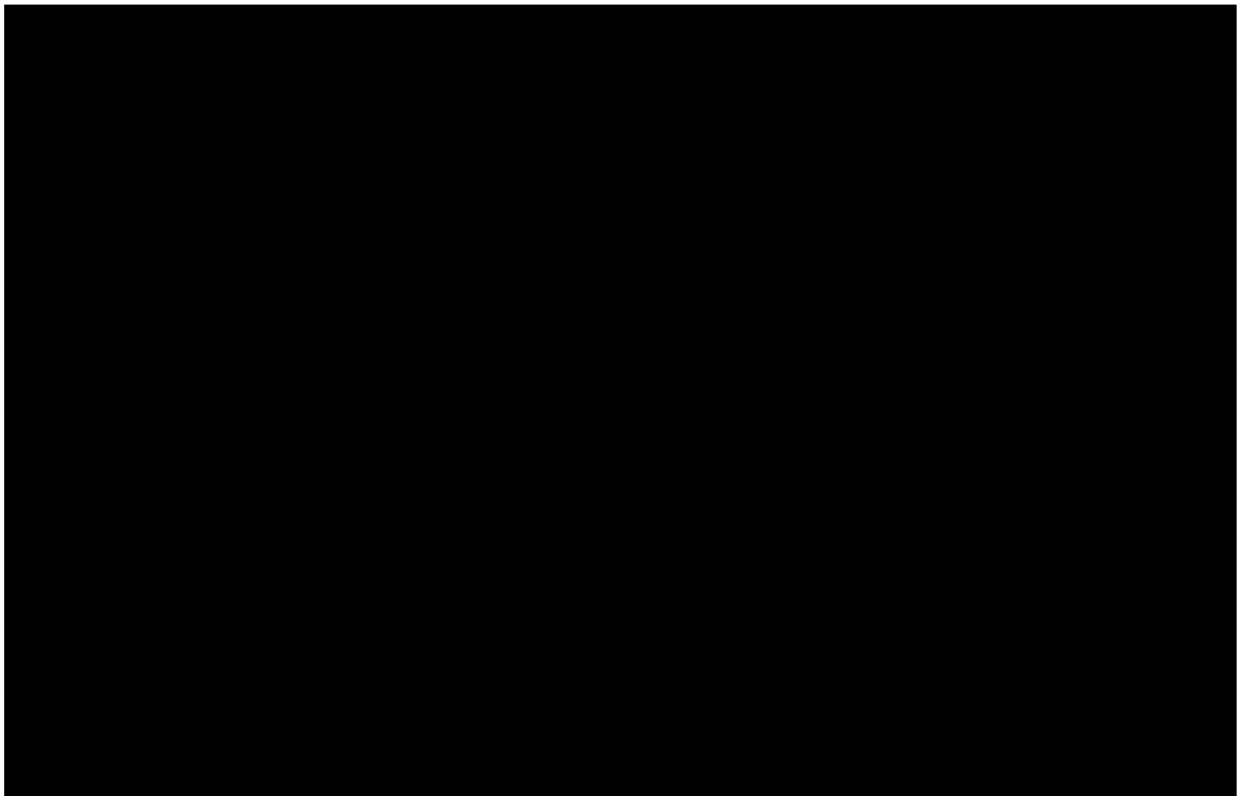
Tabela 12.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych OS - Sobanski 2018, Goh 2017

Rozkład	AIC	BIC
Sobanski 2018		
Wykładniczy	528	531
Weibull	528	536
Log-normalny	527	535
Log-logistyczny	528	536
Gompertz	529	537
Uogólniony gamma	529	540
Goh 2017		
Wykładniczy	-1633	-1625
Weibull	-2227	-2215
Log-normalny	-2204	-2192
Log-logistyczny	-2244	-2232
Gompertz	-2103	-2091
Uogólniony gamma	-2250	-2234

Wykres 12.
Dopasowanie funkcji parametrycznych – Sobanski 2018



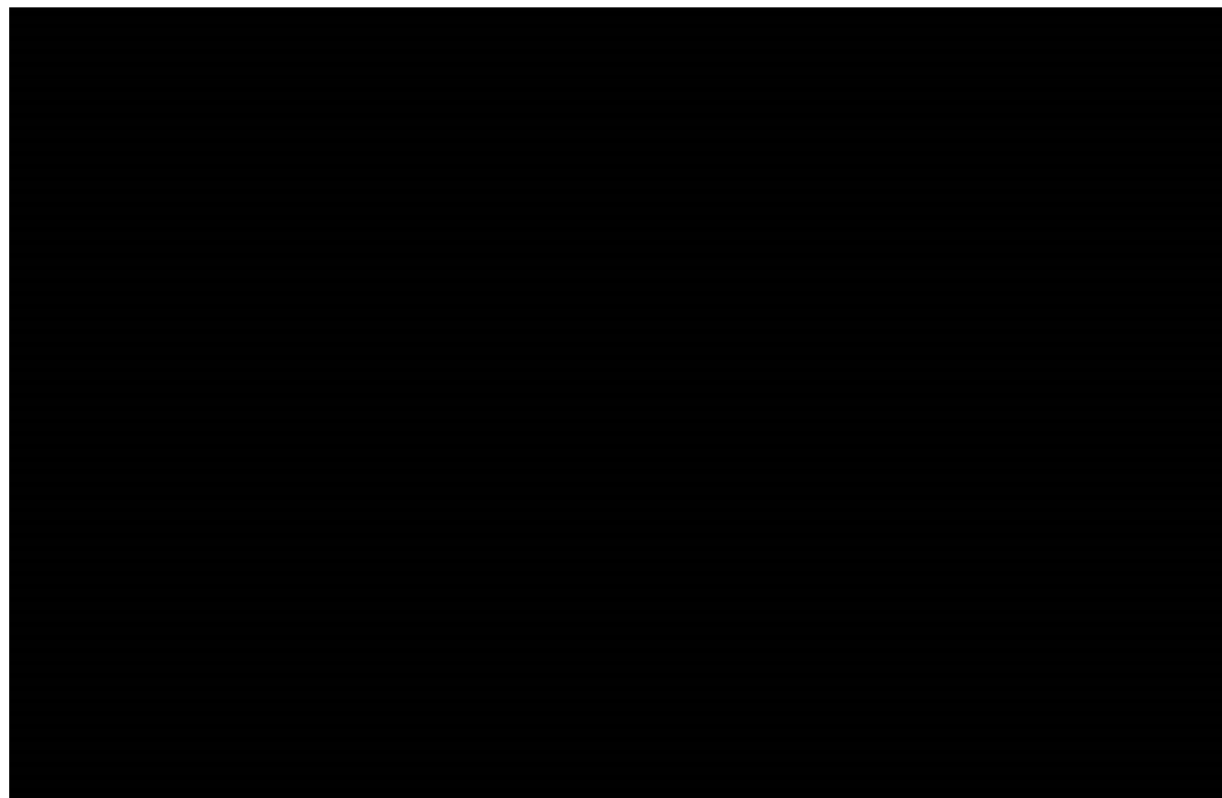
Wykres 13.
Dopasowanie funkcji parametrycznych – Goh 2017



Z porównania powyższych wykresów wynika, że krzywe Kaplana-Meiera z publikacji Sobanski 2018 oraz Goh 2017 są zbieżne. Badanie Goh 2017 prezentuje wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym niż publikacja Sobanski 2018. Należy również zauważyć, że funkcja uogólniona gamma najlepiej dopasowana według kryteriów AIC i BIC do danych z badania Goh 2017 jest pod względem graficznych równie dobrze dopasowana do danych z badania Sobanski 2018 (Wykres 14). Z tego powodu w ramach analizy podstawowej do prognozy przeżycia całkowitego pacjentów, u których spadek %FVC po 12 miesiącach nie przekroczył 10%, zastosowano krzywą uogólnioną gamma dopasowaną do danych z badania Goh 2017. W analizie wrażliwości uwzględniono funkcję wykładniczą najlepiej dopasowaną według kryteriów AIC i BIC do danych z publikacji Sobanski 2018 (scenariusz 6).

Wykres 14.

Najlepiej dopasowane według kryteriów AIC i BIC funkcje parametryczne do danych z publikacji Sobanski 2018 i Goh 2017



W celu wyznaczenia śmiertelności u pacjentów, u których wystąpił spadek %FVC o $\geq 10\%$ po 12 miesiącach obserwacji do wybranych powyżej krzywych przeżycia całkowitego zastosowano odpowiednie wartości hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*). W ramach analizy podstawowej uwzględniającej krzywą uogólnioną gamma dopasowaną do danych z badania Goh 2017 wartość HR wyznaczono również na podstawie tego badania w celu zachowaniu spójności źródeł danych (HR=1,84). W ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono funkcję wykładniczą dopasowaną do danych z publikacji Sobanski 2018, wartość HR przyjęto na poziomie 3,06 określoną dla modelu jednowymiarowego zaprezentowanego w tej publikacji.

Wartości HR wyznaczone w publikacji Goh 2017 odnoszą się do zmiany %FVC po 12 miesiącach (zakres 9-18 miesięcy obserwacji), natomiast w badaniu Sobanski 2018 – w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji. Dla uproszczenia w ramach niniejszej analizy wartość HR obniżającego przeżycie całkowite u pacjentów ze zmianą %FVC o $\geq 10\%$ zastosowano w przypadku, gdy dokładnie po 12 miesiącach leczenia w modelu nastąpił spadek wartości %FVC o co najmniej 10% w porównaniu z wyjściową wartością %FVC. Brak jest danych pozwalających określić wpływ wystąpienia takiego spadku w okresie dłuższym niż 12 miesięcy.

Podsumowanie dotyczące danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów z SSc-ILD przyjętych w niniejszej analizie zestawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Wybór danych dotyczących przeżycia całkowitego

Scenariusz analizy	Źródło danych	Funkcja parametryczna dla śmiertelności bazowej (spadek %FVC < 10%)	Wartość HR dla spadku %FVC > 10% po 12 miesiącach analizy
Analiza podstawowa	Goh 2017	Uogólniony gamma	1,84
Analiza wrażliwości	Sobanski 2018	Wykładniczy	3,06

Śmiertelność pacjentów w modelu została ograniczona przez śmiertelność populacji ogólnej w Polsce określonej na podstawie danych GUS [22]. Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu w dowolnym cyklu u chorych z SSc-ILD nie może być niższe niż prawdopodobieństwo zgonu w tym czasie u osób w populacji ogólnej w tym samym wieku (Tabela 14).

Tabela 14.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%

Zgodnie z założeniem oryginalnego modelu, uzyskanie wartości %FVC poniżej 40% utożsamiane jest ze zgonem pacjenta. Jest to założenie arbitralne, jednakże jego zasadność została potwierdzona w ramach walidacji zewnętrznej (por. rozdz. 6.3).

3.6. Zużycie zasobów

3.6.1. Udziały substancji stosowanych w ramach SoC

W trakcie prac nad analizą nie zidentyfikowano danych pozwalających na zróżnicowanie składu SoC stosowanej samodzielnie i w przypadku dodania NIN. W konsekwencji przyjęto, że udziały terapii wchodzących w skład SoC (patrz rozdz. 2.4) są jednakowe dla obydwu porównywanych ramion analizy.

[Redacted content]

W analizie podstawowej udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC zaczerpnięto z badania klinicznego SENSICIS [3, 14] (bez uwzględnienia kosztów stosowanych równolegle glikokortykosteroidów). Podejście takie zapewnia zachowanie spójności między uwzględnionymi w modelu danymi o efektywności SoC oraz kosztami jej stosowania, a z uwagi na założony w analizie dożywotni czas trwania tej terapii i lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych NIN + SoC niż SoC ma charakter konserwatywny.

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Poniżej zestawiono udziały terapii stosowanych w ramach SoC w populacji docelowej uwzględnione w modelu w obydwu porównanych ramionach analizy (Tabela 16).

Tabela 16.
Udziały terapii SoC w populacji docelowej

Terapia	Analiza podstawowa (badanie SENSICIS)	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.2. Dawkowanie NIN

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla NIN w leczeniu SSc-ILD [1], NIN należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego [24] z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ofev [24], zalecana dawka NIN to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę. NIN jest podawany doustnie w formie kapsułki.

Leczenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ofev®, oprócz stosownego leczenia objawowego, może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev® można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Ofev® [24].

W modelu uwzględniono możliwość zmniejszenia dawki do 100 mg dwa razy dziennie w celu opanowania zdarzeń niepożądanych, a następnie powrotu do dawki wyjściowej po ustąpieniu AE. Dopuszczono również okresowe przerwanie podawania NIN, a następnie wznowienie leczenia [14].

Prawdopodobieństwo redukcji dawki w cyklu miesięcznym obliczono na podstawie wyników badania SENCIS. Jeżeli u pacjenta po redukcji ponownie zwiększono dawkę NIN, wobec braku danych dotyczących czasu trwania redukcji dawki, przyjęto, że wynosiła ona jeden cykl (1 miesiąc) (Tabela 17, Tabela 18). W przeciwnym wypadku przyjęto, że dawka 100 mg jest stosowana aż do zakończenia terapii NIN [14].

Prawdopodobieństwo okresowego przerywania dawkowania w cyklu miesięcznym oraz czas trwania takiej przerwy w leczeniu obliczono na podstawie wyników badania SENCIS (Tabela 17, Tabela 18) [14].

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo redukcji dawki i okresowego przerywania leczenia NIN z powodu AE

Parametr	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentolat na leczeniu	Odsetek	Prawdopodobieństwo wystąpienia / cykl
Redukcja dawki	■	■	■	■
Okresowe przerywanie leczenia	■	■	■	■

Tabela 18.
Czas trwania redukcji dawki i czasowego przerywania leczenia NIN z powodu AE

Parametr	Wartość
Odsetek zredukowanych dawek, które zostały ponownie podwyższone do wartości wyjściowej	■
Czas trwania redukcji dawki	■
Długość okresowego przerywania leczenia	■

3.6.3. Dawkowanie SoC

W trakcie prac nad analizą nie zidentyfikowano danych pozwalających na zróżnicowanie dawkowania leków wchodzących w skład SoC stosowanej samodzielnie i w przypadku dodania NIN. W konsekwencji przyjęto, że dawkowanie tych leków jest jednakowe dla obydwu porównanych ramion analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.4. Częstość hospitalizacji, wizyt specjalistycznych i pozostałych procedur medycznych

[Redacted text block]

Hospitalizacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

Wizyty specjalistyczne

Wizyty monitorujące u pacjentów leczonych NIN w ramach programu lekowego rozliczane są w ramach odpowiedniego ryczału rocznego (patrz rozdz. 3.8.2). W związku z tym pacjentom leczonym w ramach programu lekowego nie naliczono kosztów dodatkowych wizyt specjalistycznych.

Uwzględniono jednak koszty wizyt specjalistycznych u pacjentów stosujących samodzielnie SoC (poza programem lekowym). [Redacted]

[Redacted]

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

Tabela 23.
Liczba wizyt specjalistycznych przyjęta w analizie

Wariant analizy	Roczna liczba wizyt specjalistycznych	
	SoC	NIN + SoC
Analiza podstawowa	█	█
Analiza wrażliwości	█	█

Pozostałe procedury medyczne

Procedura medyczna	Roczna liczba wizyt specjalistycznych								
	SoC	NIN + SoC	SoC	NIN + SoC	SoC	NIN + SoC	SoC	NIN + SoC	SoC
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█	█

W analizie nie uwzględniono stosowania tlenoterapii ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących włączania takiej terapii u pacjentów z SSC-ILD oraz długości jej stosowania. Brak uwzględnienia tlenoterapii w modelu stanowi podejście konserwatywne ze względu na gorsze wyniki w zakresie FVC w badaniu SENSICIS wśród pacjentów leczonych SoC, u których prawdopodobnie częściej będzie występowała konieczność podania tlenu.

Roczną częstość wykonywania procedury cewnikowania prawego serca (ang. *right heart catheterisation*, RHC) przyjęto jako [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Z analizy zapisów Zarządzenia Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [26] oraz statystyk NFZ za 2019 rok [27] wynika, że [REDACTED]

[REDACTED]

Przeszczepienie płuc / HSCT

[REDACTED]

[REDACTED] dane Poltransplant [28], zgodnie z którymi rocznie w całej Polsce wszystkich przeszczepów płuc (bez względu na wskazanie) wykonuje się tylko kilkadziesiąt (Tabela 27).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 27.
Liczba przeszczepów płuc w Polsce – dane Poltransplant

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba przeszczepów płuc w Polsce	17	19	24	35	39	43	57	44

3.7. Użyteczności

3.7.1. Dane literaturowe

W celu odnalezienia danych dotyczących jakości życia pacjentów z SSc-ILD dokonano systematycznego przeszukania bazy Pubmed. Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia badań przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1.2).

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym uwzględniono finalnie 4 publikacje: Khanna 2010 [29], Khanna 2008 [30], Khanna 2007 [31] oraz Ciaffi 2020 [32]. Charakterystykę publikacji uwzględnionych w przeglądzie systematycznym oraz raportowane w nich użyteczności stanu zdrowia pacjentów z SSc-ILD przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Celem badania Khanna 2010 [29] było określenie użyteczności stanów zdrowia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów oraz chorych na SSc. Badanie przeprowadzono na populacji ogólnej wykorzystując metodę handlowania czasem (*time trade-off*, TTO) i metodę loterii (*standard gamble*, SG). Badaniem objęto 218 dorosłych mieszkańców Cincinnati (Ohio, USA), którzy określili swoje preferencje następujących stanów zdrowia: łagodne SSc, umiarkowane SSc, umiarkowane SSc z zajęciem płuc, ciężkie SSc, ciężkie SSc z zajęciem płuc.

Publikacja Khanna 2008 [30] przedstawiała wyniki dotyczące efektów zdrowotnych dla porównania cyklofosamid (CYKLO) vs placebo stosowanych w populacji pacjentów z SSc-ILD. Wyniki analizy w postaci QALY uzyskano na podstawie modelowania przebiegu choroby z wykorzystaniem modelu Markowa, który zasilono wynikami badania *Scleroderma Lung Study* (SLS) oraz użytecznościami stanów zdrowia oszacowanym przez ekspertów klinicznych. Klinicyści zostali poproszeni o przedstawienie ocen dla stanów zdrowia w skali od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia) do 100 (zdrowie idealne) dla hipotetycznego przypadku 50-letniej kobiety z dusznością i aktywnym SSc-ILD.

W ramach publikacji Khanna 2007 [31] badano wpływ CYKLO na jakość życia pacjentów z aktywną SSc-ILD. Populację badania stanowiło 158 pacjentów badania *Scleroderma Lung Study* (SLS), po 79 osób w ramieniu CYKLO i placebo. Ocenę użyteczności stanu zdrowia pacjentów przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza SF-6D.

Badanie Ciaffi 2020 [32] miało na celu zbadanie wpływu powikłań płucnych związanych z SSc na jakość życia związaną ze zdrowiem. Populację badania stanowili dorośli pacjenci leczeni w *Leiden*

University Medical Center w ramach *Leiden Combined Care in SSc* (CCISS). Spośród 378 pacjentów, spełniających kryteria kwalifikacji do badania, u 156 osób zdiagnozowano ILD, wśród których 19 osób charakteryzowało się parametrem FVC niższym niż 70%. Jakość życia określono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 28.
Publikacje raportujące użyteczność stanu zdrowia chorych na SSc-ILD

Publikacja	Kraj	N	Populacja	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Stan zdrowia / subpopulacja	n	Użyteczność, średnia (SD) / mediana [IQR]
Khanna 2010 [29]	USA	218	Populacja ogólna	TTO	umiarkowane SSc z zajęciem płuc	177	0,59 (0,3)
					ciężkie SSc z zajęciem płuc	90	0,36 (0,31)
				SG	umiarkowane SSc z zajęciem płuc	177	0,68 (0,28)
					ciężkie SSc z zajęciem płuc	90	0,51 (0,32)
Khanna 2008 [30]	USA	10	Opinie eksperckie*	-	SSc-ILD oraz FVC wynoszące:		
					100%	-	0,86
					90%	-	0,82
					80%	-	0,78
					70%	-	0,74
					60%	-	0,70
					50%	-	0,66
Khanna 2007 [31]	Scleroderma Lung Study	158	SSc-ILD	SF-6D	CYKLO	79	0,63 (0,10)
					Placebo	79	0,64 (0,09)
					Ogółem	158	0,63 (0,10)
Ciaffi 2020 [32]	Holandia	156	SSc	EQ-5D	ILD	156	0,73 [0,65-0,83]
					ILD oraz FVC <70%	19	0,65 [0,33-0,81]
				EQ-5D VAS	ILD	156	70 [51-80]
					ILD oraz FVC <70%	19	51 [35-70]

* Użyteczności wyznaczono na potrzeby przeprowadzonego modelowania na podst. opinii 10 reumatologów i pulmonologów zajmujących się leczeniem pacjentów z SSc

3.7.2. Badanie SENSICIS

W ramach badania klinicznego SENSICIS zostały zebrane dane dotyczące jakości życia pacjentów. W niniejszej analizie, podobnie jak w oryginalnym modelu, w celu oceny jakości życia pacjentów z SSc-ILD leczonych NIN + SoC oraz komparatorem wykorzystano dane z tego badania. Implementacja danych z przeglądu systematycznego wiązałaby się z koniecznością znacznej ingerencji w strukturę dostosowanego modelu ekonomicznego, dlatego odnalezione wartości uwzględnione zostały jedynie w ramach walidacji użyteczności uzyskanych na podstawie danych z badania SENSICIS (rozdz. 3.7.3).

Jakość życia pacjentów w badaniu SENSCIS została oceniona z wykorzystaniem 5-poziomowego kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-5L) na początku badania oraz w jego 24. i 52. tygodniu. Na podstawie danych dostępnych z badania SENSCIS autorzy dostosowywanego modelu opracowali liniowy model efektów mieszanych służący określeniu użyteczności stanu zdrowia pacjenta na podstawie jego wieku, wartości %FVC, stosowania MTX (w momencie wejścia do modelu) oraz bazowej użyteczności [14]. W obliczeniach wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model regresji oparty na polskich normach użyteczności [33] (Tabela 29).

Tabela 29.
Współczynniki regresji liniowej opisującej użyteczność stanu zdrowia pacjenta z SSc-ILD – normy polskie

Zmienna	Współczynnik
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.7.3. Walidacja

Z uwagi na wykorzystaną w modelu metodę mikrosymulacji i sposób wyznaczenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów (dla każdego pacjenta na podstawie jego charakterystyk i uzyskiwanej zmiany %FVC w kolejnych cyklach modelu) uwzględnienie danych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej w zakresie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z SSc-ILD nie jest możliwe bez znacznej ingerencji w strukturę dostosowanego modelu. W związku z powyższym dane odnalezione w przeglądzie systematycznym (por. rozdz. A.1.2) wykorzystano do walidacji użyteczności uwzględnionych w analizie.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono publikacje Ciaffi 2020 [32], Kafaja 2018 [4], Khanna 2005 [34], Khanna 2007 [31], Khanna 2008 [30] i Khanna 2010 [29], w których przedstawiono wyniki analizy zależności między wynikiem %FVC a jakością życia pacjentów z SSc.

W pierwszej kolejności dokonano walidacji zmiany użyteczności stanów zdrowia związanej ze spadkiem wartości %FVC uwzględnioną w wyniku zastosowanego modelowania z danymi z odnalezionych badań. W publikacji Ciaffi 2020 [32] w celu oceny związku pomiędzy zmianami parametrów ocenianych w ramach badań czynnościowych układu oddechowego (w tym %FVC) a jakością życia zależną od stanu zdrowia opracowano model równania szacunku uogólnionego (GEE, ang. *generalized estimating equation*) dostosowany do wieku, czasu trwania choroby, statusu palenia tytoniu, występowania chorób współistniejących układu oddechowego oraz zwiłknienia skóry obejmującego klatkę piersiową lub brzuch. Następnie model zastosowano kolejno do danych dla populacji chorych z SSc, z SSc-ILD oraz z SSc-ILD, u których wynik %FVC był poniżej 70%. Ostatnia

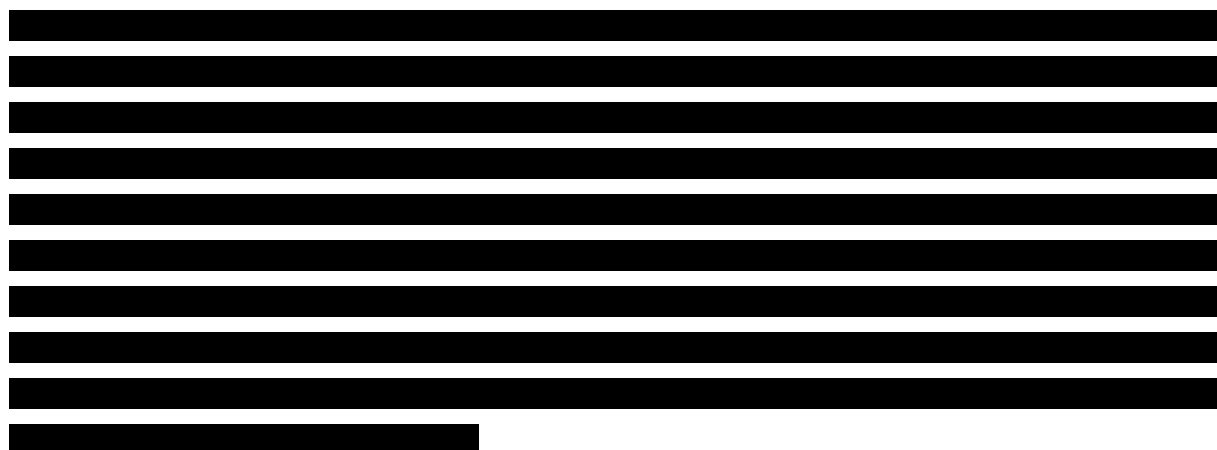
z wymienionych grup pacjentów najbardziej odpowiada rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej. Jednocześnie w badaniu Ciaffi 2020 grupa ta obejmowała jedynie 19 pacjentów, co najprawdopodobniej było powodem braku uzyskania istotności statystycznej wpływu %FVC na wyznaczone użyteczności stanu zdrowia tych pacjentów (Tabela 30).

Tabela 30.
Zależność między %FVC a użytecznością zdrowia – Ciaffi 2020 [32]

Populacja	n	Metoda pomiaru użyteczności	Współczynnik β (95% CI)	Wartość p
SSc-ILD oraz %FVC <70%	19	EQ-5D	0,000 (-0,005–0,004)	0,971
		EQ-5D VAS	0,370 (-0,325–1,066)	0,296

W publikacji Kafaja 2018 [4] zaprezentowano wpływ zmiany wyniku %FVC na poziomie minimalnej istotnej klinicznie różnicy u pacjentów na raportowaną u nich jakość życia mierzoną przy użyciu kwestionariusza SF-36, z podziałem na fizyczny wymiar jakości życia (ang. *physical component summary*, PCS) oraz psychiczny wymiar jakości życia (ang. *mental component summary*, MCS). Sposób raportowania wyników w tej publikacji uniemożliwia jednak ich porównanie z użytecznościami uwzględnionymi w niniejszej analizie mierzonych z użyciem kwestionariusza EQ-5D. Z podobnych powodów wyników badania Khanna 2005 [34] nie można było porównać z użytecznościami uzyskanymi w niniejszej analizie, gdyż badanie to prezentowało jedynie współczynniki korelacji między wartością %FVC a niektórymi wskaźnikami SF-36 PCS i SF-36 MCS oraz skali VAS dla oddychania.

W dalszym kroku porównano średnie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z SSc-ILD raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania z użytecznością wyznaczoną na podstawie badania SENSICIS. Jako że użyteczności prezentowane w publikacji Khanna 2010 [29] zostały wyznaczone w populacji ogólnej, zaś dane raportowane w badaniu Khanna 2008 [30] stanowią opinie eksperckie, danych tych nie wykorzystano w procesie walidacji użyteczności. W publikacji Ciaffi 2020 [32] prezentowana miara użyteczności to mediana, porównanie jej z użytecznością wyznaczoną w badaniu SENSICIS nie jest zatem możliwe.



3.7.4. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono wystąpienie jednego zdarzenia niepożądanego – *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*.

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono publikacji raportujących wpływ ww. zdarzenia niepożądanego na użyteczności stanu zdrowia pacjentów z SSc-ILD (rozdz. A.1.2). W związku z powyższym spadek użyteczności związany z występowaniem rozważanego zdarzenia niepożądanego przyjęto za oryginalnym modelem na podstawie danych z publikacji Brown 2001 [35] (Tabela 32).

Założono, że spadek użyteczności związany z poważnymi chorobami skóry z tej publikacji może przybliżać spadek użyteczności związany z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi.

Tabela 32.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło danych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-0.28	Brown 2001 [35]

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty nintedanibu

[Redacted content]

[Redacted]

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

3.8.2. Koszty SoC

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

3.8.3. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego

Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz w ramach wizyt monitorujących u pacjentów będących w tym programie [1].

The table contains approximately 35 rows of redacted text. The redactions are represented by solid black bars of varying lengths and positions, completely obscuring the underlying content. The bars are arranged in a somewhat regular pattern, suggesting a list of items or a table with multiple columns.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

3.8.4. Koszty podania leku

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Dane dotyczące częstotliwości hospitalizacji przyjęte w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

3.8.6. Koszt wizyt specjalistycznych

W analizie przyjęto, że koszt wizyt specjalistycznych dla pacjentów leczonych SoC odbywa się w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ [39]). W obliczeniach uwzględniono wycenę tego świadczenia obowiązującą od 1 stycznia 2021 roku. Uwzględnioną wartość przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Koszt monitorujących wizyt specjalistycznych

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1 zł	44 zł

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

Dane dotyczące częstości wizyt specjalistycznych przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

3.8.7. Koszt pozostałych procedur medycznych

Częstość wykonywania innych procedur medycznych u pacjentów z populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 3.6.4. Ponieważ większość procedur wykonywanych u pacjentów z SSc-ILD przeprowadzona jest w ramach uwzględnionych hospitalizacji (por. rozdz. 3.6.4), a zatem ich koszt jest wliczony w koszt tych hospitalizacji, w analizie uwzględniono dodatkowo jedynie koszt procedury cewnikowania prawego serca (RHC), która wymaga osobnej hospitalizacji.

RHC wykonywane jest w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP *E27 – Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne*. Koszt tej hospitalizacji zaczerpnięto z zarządzenia nr 4/2021/DSOZ [26]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 44).

AE	Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji 2019	Liczba hospitalizacji w 2019
Zapalenie płuc, Infekcja dróg oddechowych, Infekcja górnych dróg oddechowych	D48 - Zapalenie płuc bez pw	2 247,69 zł	24 087
Średnia ważona		2 522,66 zł	

W celu wyznaczenia kosztu leczenia zakażeń ogólnoustrojowych przyporządkowano koszty dwóch poniższych grup JGP, a następnie zważono je liczbą hospitalizacji w tych grupach w 2019 roku (Tabela 48)

Tabela 48.
Średni koszt leczenia zakażeń ogólnoustrojowych

AE	Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji 2019	Liczba hospitalizacji w 2019
Sepsa, Wstrząs septyczny, Grzybica ogólnoustrojowa, Urosepsa	S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	10 224,83 zł	20 724
	S60 Choroby zakaźne niewirusowe	3 083,63 zł	24 846
Średnia ważona		6 331,25 zł	

W przypadku chorób układu moczowego przypisano średni koszt grupy JGP *L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych*, a w przypadku zapalenia tkanki łącznej i gangreny – koszt grupy *J34 - Leczenie chirurgiczne zmian troficznych stopy* (Tabela 49).

Tabela 49.
Średni koszt leczenia schorzeń układu moczowego oraz zapalenia tkanki łącznej / gangreny

Zdarzenia niepożądane	Grupa JGP	Średni koszt
Układ moczowy Zakażenie dróg moczowych, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 544,21 zł
Zapalenie tkanki łącznej / gangrena	J34 - Leczenie chirurgiczne zmian troficznych stopy	8 734,68 zł

W celu wyznaczenia średniego kosztu leczenia zakażeń i zarażeń pasożytniczych powyższe koszty dla poszczególnych układów zważono liczbą pacjentów w ramieniu NIN, u których one wystąpiły (Tabela 50). Należy zauważyć, że uwzględnione w powyższych obliczeniach zdarzenia niepożądane stanowią ponad 90% wszystkich zdarzeń z grupy *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*, które wystąpiły w ramieniu NIN. Ostatecznie średni koszt leczenia zdarzenia *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* wyznaczono na 3 641,69 zł.

Tabela 50.
Koszty leczenia zakażenia i zarażenia pasożytniczego

	Zdarzenia niepożądane	Grupy JGP	Średni koszt	Liczba pacjentów w ramieniu NIN
Układ oddechowy	Zapalenie oskrzeli, Infekcja dolnych dróg oddechowych, Infekcja płuc, Zapalenie płuc, Infekcja dróg oddechowych, Infekcja górnych dróg oddechowych	D47, D48	2 522,66 zł	16
Układ pokarmowy	Nieżyt żołądka i jelit, Infekcja adenowirusem, Zapalenie żołądka i jelit wywołane przez <i>Campylobacter</i> , Zapalenie wyrostka robaczkowego, Zapalenie uchyłków	F46, F47F, F83, F36	2 316,23 zł	5
Układ moczowy	Zakażenie dróg moczowych, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	L07	1 544,21 zł	2
Zakażenia ogólnoustrojowe	Sepsa, Wstrząs septyczny, Grzybica ogólnoustrojowa, Urosepsa	S56, S60	6 331,25 zł	5
	Zapalenie tkanki łącznej / gangrena	J34	8 734,68 zł	3
	Średnia		3 641,69 zł	

3.8.9. Pozostałe koszty

W analizie nie uwzględniono kosztów u schyłku życia ze względu na trudności w oszacowaniu ich wartości w rozważanym problemie zdrowotnym oraz ich prawdopodobny niewielki wpływ na wyniki analizy. Ponadto ze względu na gorsze wyniki przeżycia w ramieniu SoC, a w konsekwencji konieczność naliczenia potencjalnych kosztów u schyłku życia na wcześniejszym etapie modelowania w porównaniu z ramieniem NIN + SoC, zastosowane podejście można uznać za konserwatywne.

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Analiza PSA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

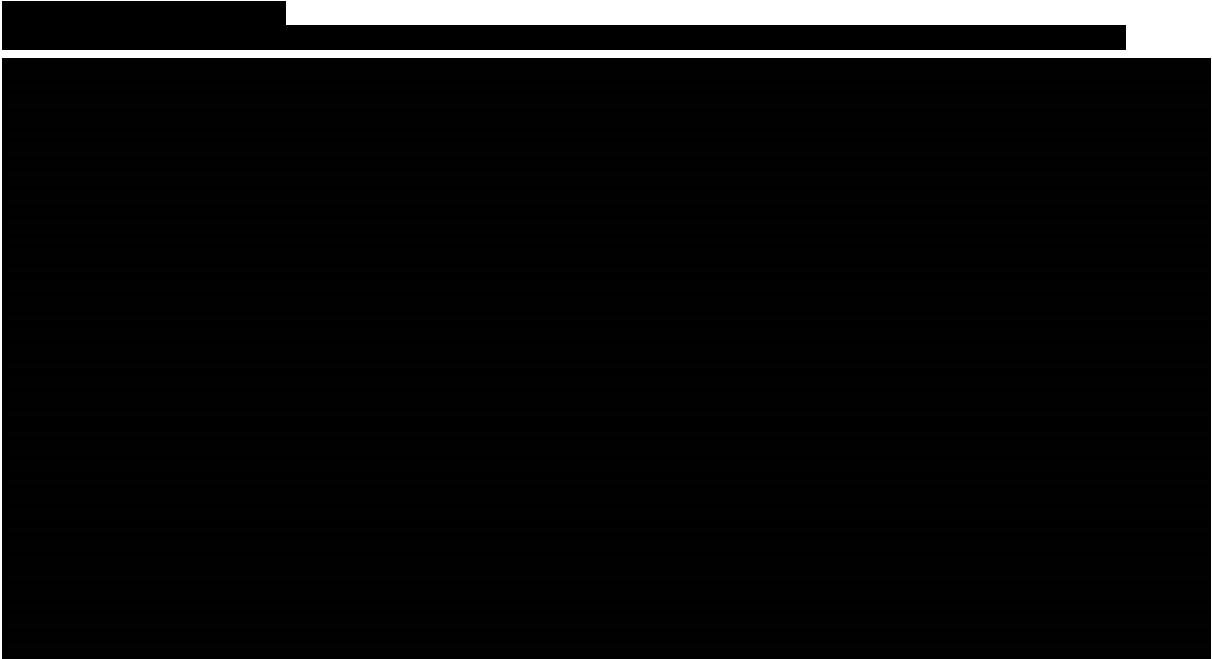
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 58). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 58.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (50 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
3	Czas trwania leczenia NIN (krzywa ToT z badania SENCIS do 100 tyg.)	Ekstrapolacja krzywej parametrycznej ToT na dożywotni horyzont czasowy	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.3)
4		krzywa z uwzględnieniem przerywanie leczenia jedynie z powodu AE do 100 tyg.	
5			
6	Udziały terapii w ramach SoC (na podstawie badania SENCIS)		Alternatywne dane (Rozdz. 3.6.1)
7	Krzywa OS (Goh 2017, rozkład uogólniony gamma, HR=1,84)	Sobanski 2018, rozkład wykładniczy, HR=3,06	Alternatywne dane (Rozdz. 3.5)
8			Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.4)
9			Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.4)
10			Minimalna i maksymalna wartość (Rozdz. 3.6.4)
11			
12			Minimalna i maksymalna wartość (Rozdz. 3.8.5)
13			
14	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Rozdz. 2.5

5.2. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami analizy ekonomicznej opisanej w abstrakcie konferencyjnym Senturk 2020 [42] odnalezionym w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozd. A.1.1, A.2).

W opublikowanej analizie terapię NIN porównywano z terapią SoC. Populację docelową stanowili pacjenci z SSc-ILD. Dane o skuteczności interwencji i komparatora zaczerpnięto z badania SENSICIS. Horyzont czasowy oraz stopa dyskontowa efektów zdrowotnych były zbieżne z zastosowanymi w niniejszej analizie (odpowiednio 50 lat i 3,5%).

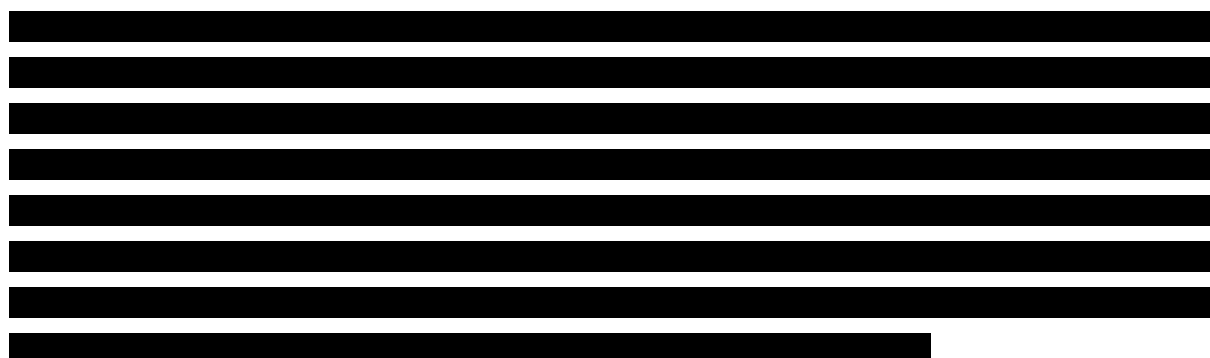


Tabela 61.
Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Wynik zdrowotny	Senturk 2020	Niniejsza analiza
Różnica QALY	■	■
Różnica LY	■	■

6.3. Walidacja zewnętrzna

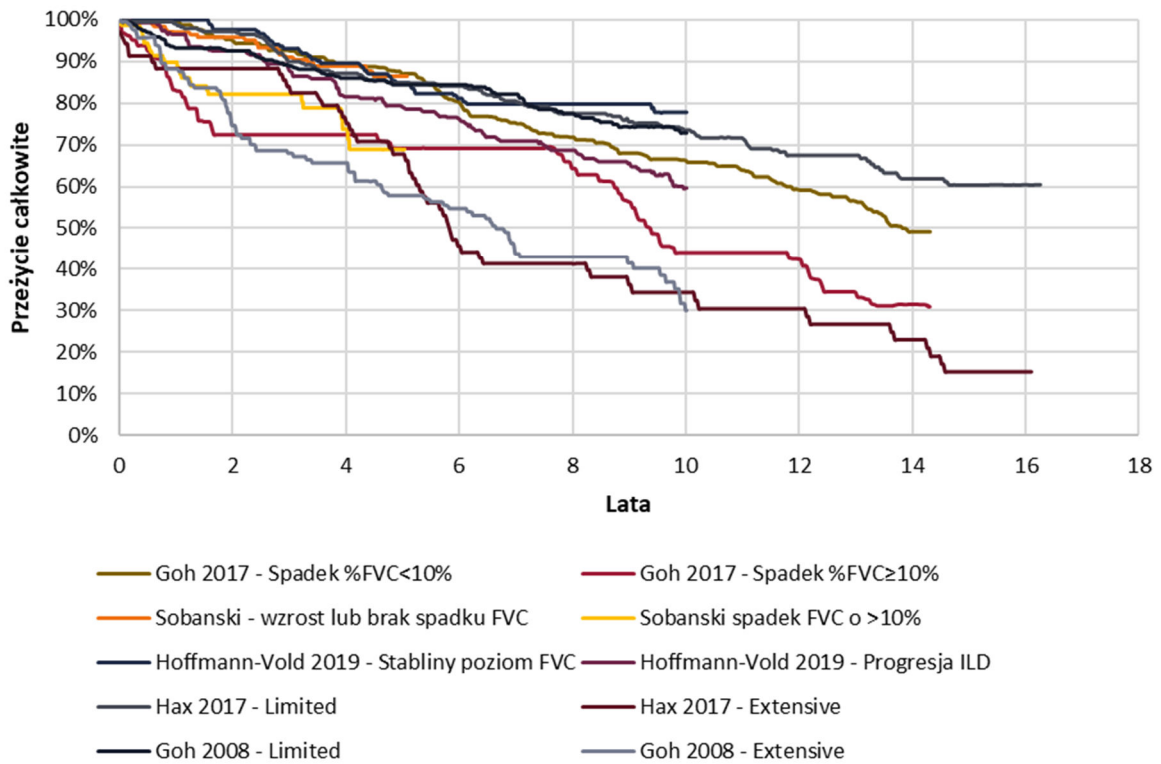
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności stosowania terapii NIN + SoC w leczeniu SSc-ILD.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano przeżycie całkowite pacjentów uzyskane w wyniku przeprowadzonego modelowania dla ramienia SoC z danymi o przeżyciu całkowitym pacjentów z SSc-ILD raportowanymi w publikacjach odnalezionymi w ramach przeszukania opisanego w rozdziale 3.5, tj. Goh 2008 [6], Goh 2017 [7], Sobanski 2018 [10], Hax 2017 [8] i Hoffmann-Vold 2019 [9].

Należy zauważyć, że populacje pacjentów z SSc-ILD z odnalezionych badań charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, w szczególności w zakresie stopnia zaawansowania choroby u pacjentów w momencie włączenia do badania. Badania te w ramach kryteriów włączenia nie ograniczały się do określonego stopnia zaawansowania choroby czy etapu leczenia, rozważały raczej populację ogólną pacjentów z SSc-ILD. Na wykresie poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera przedstawione w odnalezionych publikacjach (Wykres 23). Wyraźne rozbieżności między krzywymi potwierdzają heterogeniczność populacji włączonych do tych badań.

Wykres 23.
Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z odnalezionych publikacji



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Wykres 24.

Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywymi Kaplana-Meiera dla populacji *Extensive* z publikacji Goh 2008 i Hax 2017



W pozostałych badaniach (Goh 2017, Sobanski 2018, Hoffmann-Vold 2019) dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów z SSc-ILD zidentyfikowanych w analizie nie prezentowano krzywych dla populacji pacjentów o stopniu zaawansowania choroby zbliżonym do populacji docelowej. W związku z tym nie zostały one ujęte w walidacji.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

określany jest poziom %FVC w danym cyklu, a następnie w zależności od wystąpienia spadku %FVC o co najmniej [REDACTED] modelowane jest prawdopodobieństwo zgonu.

- Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w analizie założono, że uzyskanie wartości %FVC poniżej 40% utożsamiane jest ze zgonem pacjenta. Jest to założenie arbitralne, jednakże jego zasadność została potwierdzona w ramach walidacji zewnętrznej (por. rozdz. 6.3).
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- W analizie nie uwzględniono kosztów u schyłku życia ze względu na trudności w oszacowaniu ich wartości w rozważanym problemie zdrowotnym oraz ich prawdopodobny niewielki wpływ na wyniki analizy. Ponadto ze względu na gorsze wyniki przeżycia w ramieniu SoC, a w konsekwencji konieczność naliczenia potencjalnych kosztów u schyłku życia na wcześniejszym etapie modelowania w porównaniu z ramieniem NIN + SoC, zastosowane podejście można uznać za konserwatywne.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

W analizie wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej, a w razie ich braku na podstawie wyników

W ramach analizy klinicznej [3] opracowanej na podstawie wyników badania SENSICIS wykazano istotną statystycznie przewagę NIN + SoC nad PLC + SoC w odniesieniu do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc po 52 tyg. terapii, wyrażonego przez średnioroczny wskaźnik spadku FVC [ml/rok] (MD = 41,0 [2,9; 79,0]), wskaźnik spadku FVC [% wartości należnej] (MD = 1,2 [0,1; 2,2]) oraz bezwzględną zmianę FVC względem wartości wyjściowych [ml] (MD = 46,4 [8,1; 84,7]) [3]. Ponadto wykazano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) w zakresie poprawy czynności płuc, tj. wzrostu FVC o co najmniej 3% wartości należnej oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa uzyskania MCID w zakresie pogorszenia czynności płuc, tj. spadku FVC o co najmniej 3,3% wartości należnej. Należy zaznaczyć, że w analizach oceniających skuteczność terapii w chorobach śródmiąższowych płuc zmiana %FVC jest uznanym pierwszorzędowym punktem końcowym oraz akceptowanym przez FDA i EMA tradycyjnym zastępczym punktem końcowym (surogatem) [2]. W świetle powyższych dowodów przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności dla porównania NIN + SoC z SoC uznano za zasadne.

Wartość %FVC dla poszczególnych pacjentów w danym cyklu modelu ekonomicznego została wyznaczona na podstawie dopasowanego do danych pacjenckich z badania SENSICIS liniowego modelu efektów mieszanych (ang. *linear mixed effects model*) uzależniającego wartość %FVC w czasie od charakterystyk pacjentów (w tym zastosowanego leczenia).

Prognozę przeżycia pacjentów z populacji docelowej w modelu ekonomicznym oparto na wynikach badania Goh 2017 [7] uzależniających prawdopodobieństwo przeżycia od wystąpienia spadku %FVC

o co najmniej 10%. Odnaleziono również 4 inne badania wykazujące związek między pogorszeniem wartości %FVC a zwiększonym ryzykiem zgonu wśród pacjentów z SSc-ILD [6, 8–10]. Modelowane przeżycie pacjentów w ramieniu SoC zwalidowano wynikami długoterminowych badań obserwacyjnych (Goh 2008 i Hax 2017) na pacjentach z SSc-ILD o zbliżonym stopniu zaawansowania choroby. Uzyskane wyniki wskazują, że przeżycie całkowite prognozowane w opracowanym modelu ekonomicznego jest zbieżne z obserwowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Jakość życia pacjentów w modelu określono na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych dopasowanego do danych z badania SENSICIS, służącego określeniu użyteczności stanu zdrowia pacjenta na podstawie jego wieku, wartości %FVC, stosowania MTX (w momencie wejścia do modelu) oraz bazowej użyteczności, którego współczynniki oraz bazowe użyteczności pacjentów zostały wyznaczone w oparciu o polskie normy użyteczności. Dane literaturowe dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie pozwoliły na odpowiednią walidację z danymi z badania SENSICIS. W związku z powyższym uznano dane z badania SENSICIS za najbardziej odpowiednie do uwzględnienia w modelu ekonomicznym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia SSc-ILD, w analizie podstawowej przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywnotnio w obu ramionach analizy. Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku. Założenie takie jest również konserwatywne ze względu na dłuższe przeżycie pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu z SoC, a w konsekwencji dłuższe naliczanie kosztów SoC w ramieniu NIN + SoC.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html (3.11.2020).
18. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
 19. Richeldi L, Bois RM du, 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, i in. (2014) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370(22):2071–2082.
 20. (2015) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA379: Nintedanib for the treatment of adults with idiopathic pulmonary fibrosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA379/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanib-id752-committee-papers2>.
 21. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (25.6.2020).
 22. GUS. Trwanie życia w 2019 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (7.12.2020).
 23. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSICIS Trial by Corticosteroid Use. Dostęp: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-nintedanib-in-patients-with-systemic-sclerosis-associated-interstitial-lung-disease-subgroup-analysis-of-the-sensicis-trial-by-corticosteroid-use/> (21.12.2020).
 24. Charakterystyka produktu leczniczego Ofev. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf (8.12.2020).
 25. Krasowska D, Rudnicka L, Dańczak-Pazdrowska A, Chodorowska G, Woźniacka A, Lis-Święty A, Czuwara J, Maj J, Majewski S, Sysa-Jędrzejowska A, Wojas-Pelc A. (2017) Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment. *Przegl Dermatol* 104(6):583–596.
 26. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecialistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-42021dsoz,7291.html> (29.1.2021).
 27. Statystyka NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (17.12.2020).
 28. Poltransplant - Statystyka 2020. Dostęp: https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2020.html (18.12.2020).
 29. Khanna D, Frech T, Khanna PP, Kaplan RM, Eckman MH, Hays RD, Ginsburg SS, Leonard AC, Tsevat J. (2010) Valuation of scleroderma and psoriatic arthritis health states by the general public. *Health Qual Life Outcomes* 8:112.
 30. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Tashkin DP, Eckman MH. (2008) Oral cyclophosphamide for active scleroderma lung disease: a decision analysis. *Med Decis Making* 28(6):926–937.
 31. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, Furst DE, Elashoff R, Roth MD, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, i in. (2007) Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum.* 56(5):1676–1684.
 32. Ciaffi J, Leeuwen NM van, Liem SIE, Ninaber MK, Huizinga TWJ, Vries-Bouwstra JK de. (2020) Lung function is associated with minimal EQ-5D changes over time in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 39(5):1543–1549.
 33. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
 34. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD, Sterz MG, Chung J, FitzGerald JD, Seibold JR, Varga J, Theodore A, Wigley FM, Silver RM, Steen VD, i in. (2005) Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum.* 52(2):592–600.
 35. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
 36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> (8.1.2021).
 37. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (3.7.2020).
 38. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednoczony,7287.html> (29.1.2021).

39. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: /zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html (4.11.2020).
40. Metex, 50 mg/ml - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf.
41. A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02597933> (3.2.2021).
42. Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib for the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial LUNG Disease (SSC-ILD) in Turkey. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106789> (21.12.2020).
43. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (25.6.2020).
44. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (25.6.2020).
45. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (25.6.2020).
46. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (25.6.2020).
47. CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (25.6.2020).
48. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (25.6.2020).
49. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home (25.6.2020).
50. PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#N> (25.6.2020).
51. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (25.6.2020).
52. Ofev, nintedanib, kapsułka á 150 mg we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc (ICD10: J84) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Zlecenia AOTMiT nr 33/2020. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6586-33-2020-zlc> (3.2.2021).
53. Project information | Nintedanib for treating interstitial lung disease caused by systemic sclerosis [ID1420] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10427> (3.2.2021).

Wykres 5.	Krzywe przerywania SoC zastosowane w analizie (jednakowe dla obydwu ramion)	35
Wykres 6.	Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2008 – %FVC \geq 70% vs %FVC<70%.....	38
Wykres 7.	Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2008 – pacjenci z chorobą ograniczoną (<i>limited</i>) vs rozległą (<i>extensive</i>).....	38
Wykres 8.	Przeżycie całkowite w badaniu Goh 2017 – spadek %FVC<10% vs %FVC \geq 10% po 12 miesiącach	39
Wykres 9.	Przeżycie całkowite w badaniu Hax 2017 – pacjenci z chorobą ograniczoną (<i>limited</i>) vs rozległą (<i>extensive</i>).....	40
Wykres 10.	Przeżycie całkowite w badaniu Hoffmann-Vold 2019 – pacjenci z progresją ILD vs stabilny poziomem FVC	41
Wykres 11.	Przeżycie całkowite w badaniu Sobanski 2018 – wzrost lub brak spadku %FVC, spadek %FVC o 0–10% i spadek %FVC>10% w ciągu 12 miesięcy.....	42
Wykres 12.	Dopasowanie funkcji parametrycznych – Sobanski 2018.....	44
Wykres 13.	Dopasowanie funkcji parametrycznych – Goh 2017.....	44
Wykres 14.	Najlepiej dopasowane według kryteriów AIC i BIC funkcje parametryczne do danych z publikacji Sobanski 2018 i Goh 2017	45

Wykres 23.	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z odnalezionych publikacji	90
Wykres 24.	Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywymi Kaplana-Meiera dla populacji <i>Extensive</i> z publikacji Goh 2008 i Hax 2017	91

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	20
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	110
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	112

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 62.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / 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.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2021 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (Rozdz. 3)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 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 (...)	Nie dotyczy
§ 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 <hr/> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) <hr/> 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.
§ 5.7	
<p>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>	Rozdz. 2.6
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Rozdz. 5.1
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 5.1
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 5.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. Aneks A

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [21],
- Cochrane [43],
- AOTMiT [44],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [45],
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [46],
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [47],
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects) wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination) [48],
- HAS (Haute Autorité de Santé) [49],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [50],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [51].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 63). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 63
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – nintedanib; • Jednostka chorobowa – SSc-ILD; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż nintedanib; • Jednostka chorobowa inna niż SSc-ILD; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Ofev OR nintedanib OR Vargatef OR "BIBF 1120" OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR G6HRD2P839 OR 42F62RTZ4G	1038	557

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 608 987	61 117
#3	#1 AND #2	50	14
Data przeszukania: 15 grudnia 2020 r.			

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMIT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD HAS, SMC)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMIT	Ofev		6	1
	nintedanib	-	6	1
	Łącznie niepowtarzające się		7	1
NICE	Ofev	Guidance category: <i>Technology appraisal guidance</i>	1	0
	nintedanib		14	1
	Łącznie niepowtarzające się		-	14
ISPOR	nintedanib	Topic: <i>Economic Evaluation</i>	20	2
		Topic: <i>Health Technology Assessment</i>	4**	0
	Łącznie niepowtarzające się		-	16
CADTH	Ofev	Result type: <i>Reports</i>	3	0
	nintedanib		7	0
	Łącznie niepowtarzające się		7	0
CRD	Ofev	-	0	0
	nintedanib		7	0
HAS (EN)***	Ofev	-	0	0
	nintedanib		1	0
PBAC	nintedanib	Public Summary Documents by Product	5	0
SMC	Ofev		3	0
	nintedanib	-	5	0
	Łącznie niepowtarzające się		5	0
Łącznie			62	3
Data przeszukania: 21 grudnia 2020 r.				

** Pozycja zduplikowana względem wyszukiwania z filtrem 'Topic: *Economic Evaluation*'

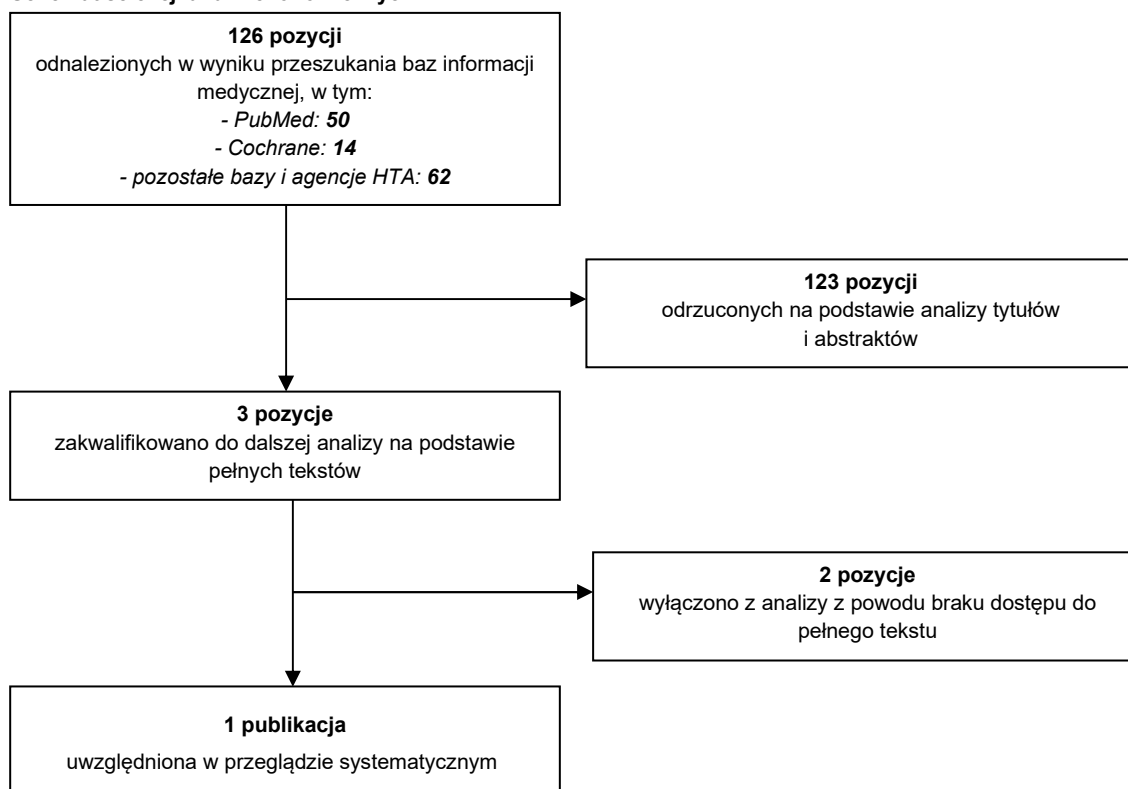
*** Wynik przeszukania angielskiej wersji strony HAS

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 126 pozycji: 50 oraz 14 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 62 pozycje w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 analizy. Jedną z nich odnaleziono na stronie AOTMiT (zlecenie nr 33/2020 [52]), drugą natomiast na stronie NICE (GID-TA10427 [53]) Zlecenie nr 33/2020 dotyczy zbadania zasadności finansowania produktu leczniczego Ofev® (nintedanib), kapsułka á 150 mg we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc (ICD10: J84) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz trzecią na stronie ISPOR. Analiza GIT-TA10427 miała na celu ocenę efektywności klinicznej i opłacalności nintedanibu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej. W przypadku obu analiz brak jest pełnego tekstu – zlecenie nr 33/2020 zostało wycofane, zaś analiza GID-TA10427 została zawieszona. Analiza ekonomiczna zamieszczona na stronie ISPOR jest w formie abstraktu i dotyczy pacjentów z SSc-ILD z Turcji leczonych NIN [42]. W powyżej wspomnianym abstrakcie raportowano wyniki inkrementalne QALY i LY.

W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną poświęconą ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z SSc-ILD przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 66
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

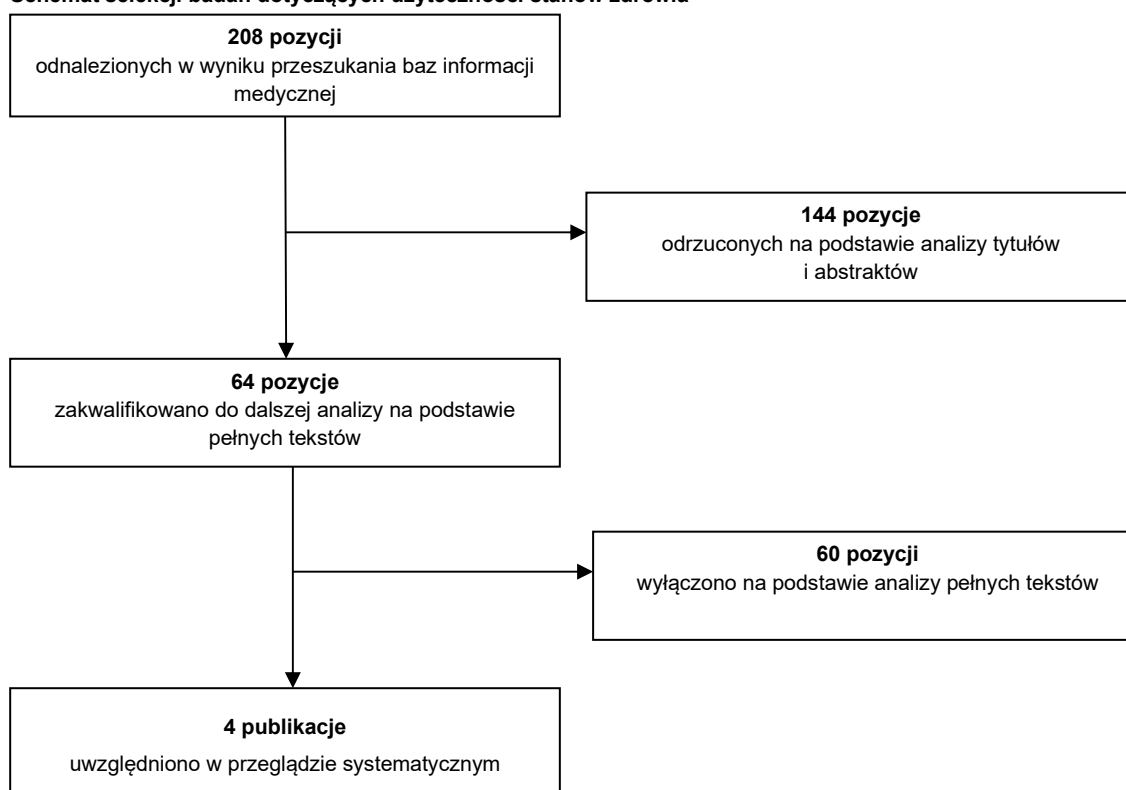
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z SSc-ILD, • Użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych kwestionariuszy generycznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów, • Brak użyteczności zdrowia pacjentów z SSc-ILD, • Użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariuszy specyficznych, np. HAQ-DI.

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	scleroderma AND (lung* OR pulmonary OR respirat* OR cardiac OR heart OR ventricular OR ventricle OR gastric OR gastrointestinal OR intestinal OR intestine or intestines)	8 207
#2	"Scleroderma, Systemic" [MeSH Terms]	20 848
#3	"Scleroderma, Diffuse" [MeSH Terms]	990
#4	"Scleroderma, Limited" [MeSH Terms]	759
#5	systemic sclerosis	30 219
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	30 993
#7	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	124 258
#8	#6 AND #7	208
Data przeszukania: 22 grudnia 2020 r.		

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 208 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 144 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 64 publikacje. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono 60 pozycji. W analizie uwzględniono dane z 4 publikacji.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.1.3. Zależność przeżycia całkowitego od %FVC

W celu odnalezienia publikacji badających zależność przeżycia całkowitego od %FVC (procent wartości należnej FVC) dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [21]. W poniższej tabeli (Tabela 68) przedstawiono zaimplementowaną strategię. Przeszukania dokonano 24 czerwca 2020 r.

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania publikacji badających zależność przeżycia całkowitego %FVC w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	overall survival OR OS OR mortality	2 287 000
#2	FVC OR forced vital capacity	46 347
#3	scleroderma OR (systemic AND sclerosis) OR "Scleroderma, Systemic"[MeSH Terms] OR "Scleroderma, Diffuse"[MeSH Terms] OR "Scleroderma, Limited"[MeSH Terms]	34 905
#4	((pulmonary OR lung) AND (f bros* OR f brot*)) OR ILD OR (interstitial* AND (lung OR pulmonary OR pneumon*)) OR Lung Diseases, Interstitial[MeSH]	135 042
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	135
Data przeszukania: 23 grudnia 2020 r.		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 135 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 92 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 43 publikacje. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono 39 pozycji. Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono poster Sobanski 2018 [10]. Ostatecznie analizie uwzględniono dane z 5 publikacji (Goh 2008 [6], Goh 2017 [7], Hax 2017 [8], Hoffmann-Vold 2019 [9], Sobanski 2018 [10]).

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 69.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Efektywności	Użyteczności	Stopa dyskontowa	Wyniki
Senturk 2020 [42] (Turcja)	SSc-ILD	NIN vs SoC	Model mikrosymulacyjny, CEA	Dożywni (50-letni), miesiąc	Badanie SENSISCIS	Badanie SENSISCIS	3,5%	Różnica QALY: 0,62 Różnica LY: 0,30 ICUR/QALY: 57 533 €

A.3. Koszty jednostkowe MMF/MTX

Tabela 70.
Koszty jednostkowe MMF/MTX [zł]

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczen iobiorcy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Mykofenolanu mofetylu (MMF)													
CellCept	500 mg	50 tabl.	5909990 707515	ryczałt	124,20	130,41	141,54	77,47	67,27	74,27	0,003	0,006	1 848 675 000
CellCept	250 mg	100 kaps.	5909990 707614	ryczałt	124,20	130,41	141,54	77,47	67,27	74,27	0,003	0,006	373 100 000
CellCept	1 g / 5 ml	110 g (175 ml)	5909990 980918	ryczałt	209,24	219,70	232,84	108,46	127,58	105,26	0,001	0,002	134 750 000
Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord)	500 mg	50 szt.	5909990 750993	ryczałt	63,18	66,34	77,47	77,47	3,20	74,27	0,003	0,003	1 271 025 000
Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord)	250 mg	100 szt.	5909990 754472	ryczałt	63,18	66,34	77,47	77,47	3,20	74,27	0,003	0,003	239 125 000
Mycophenolate mofetil Apotex	500 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990 718405	ryczałt	81,00	85,05	96,18	77,47	21,91	74,27	0,003	0,004	825 000
Mycophenolate mofetil Apotex	250 mg	100 kaps.	5909990 718375	ryczałt	81,00	85,05	96,18	77,47	21,91	74,27	0,003	0,004	0
Mycophenolate mofetil Sandoz 250	250 mg	100 kaps. (10 blist. po 10)	5909990 074563	ryczałt	62,64	65,77	76,9	76,9	3,20	73,7	0,003	0,003	55 575 000
Mycophenolate mofetil Sandoz 500	500 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990 715268	ryczałt	70,20	73,71	84,84	77,47	10,57	74,27	0,003	0,003	529 850 000

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczen iobiorcy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Myfenax	250 mg	100 kaps.	5909990 638185	ryczałt	66,8	70,14	81,27	77,47	7,00	74,27	0,003	0,003	229 950 000
Myfenax	500 mg	50 tabl.	5909990 638208	ryczałt	66,8	70,14	81,27	77,47	7,00	74,27	0,003	0,003	1 063 175 000
Metotreksat (MTX)													
Ebetrexat	20 mg/ml	1 amp.- strz. (0,375 ml)	5907626 701852	ryczałt	16,49	17,31	22,27	22,27	3,20	19,07	2,543	2,969	1 500
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 1,5 ml	5909990 735303	ryczałt	292,9	307,55	326,97	326,97	5,12	321,85	2,682	2,725	33 420
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 1,25 ml	5909990 735273	ryczałt	244,08	256,28	274,55	274,55	4,27	270,28	2,703	2,746	825 950
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 1 ml	5909990 735242	ryczałt	195,26	205,02	222,14	222,14	3,41	218,73	2,734	2,777	954 280
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 0,75 ml	5907626 702040	ryczałt	146,45	153,77	169,19	169,19	3,20	165,99	2,767	2,820	683 100
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 0,5 ml	5907626 701920	ryczałt	97,63	102,51	115,63	115,63	3,20	112,43	2,811	2,891	153 090
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.- strz.a 0,375 ml	5907626 701869	ryczałt	73,22	76,88	88,31	88,31	3,20	85,11	2,837	2,944	21 870
Metex	50 mg/ml	12 amp.- strz. po 0,45 ml	5909990 922765	ryczałt	670,68	704,21	732,29	732,29	11,52	720,77	2,670	2,712	294 660
Metex	50 mg/ml	12 amp.- strz. po 0,35 ml	5909990 922758	ryczałt	521,64	547,72	572,34	572,34	8,96	563,38	2,683	2,725	594 002

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczenia iobiorcy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,25 ml	5909990 922741	ryczałt	372,60	391,23	412,39	412,39	6,40	405,99	2,707	2,749	446 587
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990 928125	ryczałt	894,24	938,95	972,22	972,22	15,36	956,86	2,658	2,701	448 140
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990 791347	ryczałt	289,14	303,60	323,02	323,02	5,12	317,90	2,649	2,692	1 102 530
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990 791286	ryczałt	216,85	227,69	245,38	245,38	3,84	241,54	2,684	2,726	256 402
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990 791392	ryczałt	433,71	455,40	478,29	478,29	7,68	470,61	2,615	2,657	5 377 725
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990 791477	ryczałt	578,28	607,19	633,54	633,54	10,24	623,3	2,597	2,640	6 038 100
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990 791521	ryczałt	722,84	758,98	788,79	788,79	12,80	775,99	2,587	2,629	6 197 350
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,55 ml	5909990 922772	ryczałt	819,72	860,71	892,25	892,25	14,08	878,17	2,661	2,704	61 710
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz. po 0,3 ml	5055565 730980	ryczałt	298,08	312,98	332,40	332,40	5,12	327,28	2,727	2,770	847 935
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,3 ml	5055565 730973	ryczałt	149,04	156,49	171,91	171,91	3,20	168,71	2,812	2,865	209 280
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz. po 0,3 ml	5055565 730966	ryczałt	37,20	39,06	46,75	44,54	5,41	41,34	2,756	3,117	13 005

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczeni oioiocy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565 730959	ryczałt	31,00	32,55	39,38	37,12	5,46	33,92	2,714	3,150	5 450
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730935	ryczałt	198,72	208,66	225,78	225,78	3,41	222,37	2,780	2,822	79 180
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730928	ryczałt	99,36	104,33	117,45	117,45	3,20	114,25	2,856	2,936	85 640
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565 730911	ryczałt	24,8	26,04	32,00	29,69	5,51	26,49	2,649	3,200	2 340
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730904	ryczałt	149,04	156,49	171,91	171,91	3,20	168,71	2,812	2,865	18 008
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730898	ryczałt	74,52	78,25	89,67	89,08	3,79	85,88	2,863	2,989	7 748
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565 730881	ryczałt	18,60	19,53	24,49	22,27	5,42	19,07	2,543	3,265	68
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	5055565 736319	ryczałt	60,48	63,50	74,35	74,35	3,20	71,15	2,587	2,704	2 338
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731130	ryczałt	596,16	625,97	652,32	652,32	10,24	642,08	2,675	2,718	45 960
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731123	ryczałt	298,08	312,98	332,4	332,40	5,12	327,28	2,727	2,770	23 640
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565 731116	ryczałt	74,39	78,11	89,53	89,08	3,65	85,88	2,863	2,984	660

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczeni oioiorcy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731093	ryczałt	496,8	521,64	545,68	545,68	8,53	537,15	2,686	2,728	899 175
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731086	ryczałt	248,4	260,82	279,09	279,09	4,27	274,82	2,748	2,791	256 550
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565 731079	ryczałt	61,99	65,09	75,36	74,23	4,33	71,03	2,841	3,014	11 225
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565 731062	ryczałt	55,79	58,58	68,27	66,81	4,66	63,61	2,827	3,034	3 533
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731048	ryczałt	397,44	417,31	439,04	439,04	6,83	432,21	2,701	2,744	1 169 800
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731031	ryczałt	198,72	208,66	225,78	225,78	3,41	222,37	2,780	2,822	212 580
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565 731024	ryczałt	49,59	52,07	61,19	59,39	5,00	56,19	2,810	3,060	2 600
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565 731000	ryczałt	43,39	45,56	54,11	51,96	5,35	48,76	2,786	3,092	6 825
Methofill SD	30 mg	8 wstrzykiwa czy	5909991 347048	ryczałt	527,73	554,12	580,47	580,47	10,24	570,23	2,376	2,419	20 640
Methofill SD	25 mg	8 wstrzykiwa czy	5909991 346980	ryczałt	439,78	461,77	485,80	485,80	8,53	477,27	2,386	2,429	608 525
Methofill SD	20 mg	8 wstrzykiwa czy	5909991 346928	ryczałt	351,82	369,41	391,14	391,14	6,83	384,31	2,402	2,445	410 560

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Kod EAN	Odpłatność	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Odpłatność świadczenia iobiorcy	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż IX.2020 [mg]
Methofill SD	17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991 346898	ryczałt	307,84	323,23	343,81	343,81	5,97	337,84	2,413	2,456	35
Methofill SD	15 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991 346867	ryczałt	314,88	330,62	350,04	350,04	5,12	344,92	2,874	2,917	551 700
Namaxir	30 mg	4 amp.-strz.	5909991 252885	ryczałt	290,52	305,05	324,47	324,47	5,12	319,35	2,661	2,704	21 480
Namaxir	25 mg	4 amp.-strz.	5909991 252847	ryczałt	239,76	251,75	270,02	270,02	4,27	265,75	2,658	2,700	390 725
Namaxir	20 mg	4 amp.-strz.	5909991 252809	ryczałt	189,54	199,02	216,14	216,14	3,41	212,73	2,659	2,702	612 720
Namaxir	15 mg	4 amp.-strz.	5909991 252762	ryczałt	139,32	146,29	161,71	161,71	3,20	158,51	2,642	2,695	522 570
Namaxir	10 mg	4 amp.-strz.	5909991 252724	ryczałt	90,18	94,69	107,81	107,81	3,20	104,61	2,615	2,695	146 100
Namaxir	7,5 mg	4 amp.-strz.	5909991 252700	ryczałt	66,42	69,74	81,16	81,16	3,20	77,96	2,599	2,705	18 300