

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



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



Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	13
1.4. Założenia analizy	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy	17
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Populacja docelowa	18
2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej	26
2.7. Koszty	28
2.8. Obliczenia	32
2.9. Analiza wrażliwości	32
3. WYNIKI ANALIZY	34
3.1. Populacja docelowa	34
3.2. Scenariusz istniejący	35
3.3. Scenariusz nowy	35
3.4. Wydatki inkrementalne	36
3.5. Podsumowanie	37
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	39
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	39
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	39
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	41
6. OGRANICZENIA	43

7. DYSKUSJA	44
8. BIBLIOGRAFIA	46
9. SPIS ELEMENTÓW	48
9.1. Spis tabel	48
9.2. Spis wykresów	49
9.3. Spis rysunków	49
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	50
ANEKS A.....	52
A.1. Analiza wrażliwości	52
A.2. Populacja docelowa	54

Indeks skrótów

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BIA Analiza wpływu na budżet
(*Budget Impact Analysis*)

ChPL Charakterystyka produktu leczniczego

CYKLO Cyklofosfamid

FVC Natężona pojemność życiowa
(*Forced vital capacity*)

%FVC Procent wartości należnej FVC

GUS Główny Urząd Statystyczny

HRCT Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
(*high-resolution computed tomography*)

HTA Ocena technologii medycznych
(*Health Technology Assessment*)

ILD Śródmiąższowa choroba płuc
(*Interstitial lung disease*)

MMF Mykofenolan mofetylu

MTX Metotreksat

MZ Ministerstwo Zdrowia

NIN Nintedanib

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

PL Program Lekowy

[REDACTED] [REDACTED]

SoC Terapia standardowa
(*Standard of care*)

SSc Twardzina układowa / skleroderma
(*Systemic sclerosis*)

SSc-ILD Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej
(*interstitial lung disease in systemic sclerosis*)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*).

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że preparat Ofev® będzie finansowany w ramach zaproponowanego programu lekowego (PL).

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z SSc-ILD spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego PL.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane NFZ, dane literaturowe, [REDAKTOWANE] oraz dane z analizy ekonomicznej. W oszacowaniach uwzględniono pacjentów zdiagnozowanych w latach 2022-2023 (tj. kolejnych latach analizy) oraz w latach wcześniejszych, którzy w latach 2022–2023 będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego PL.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ofev® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu SSc-ILD w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ofev® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. [REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania w ramach PL, koszty pozostałych procedur medycznych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich miesięcznych kosztów leczenia pacjenta z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe oszacowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej, przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym i nowym.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDAKTOWANE]

- **Wyniki**

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Ofev® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Należy jednak zauważyć, że obecnie w Polsce pacjenci z SSc-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynę ILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia mięszu płuc, które zostało zarejestrowane w terapii 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 życia chorych.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

W wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przed 2020 rokiem, zatem przed datą rejestracji nintedanibu, eksperci zalecają stosowanie w terapii SSc-ILD mykofenolanu mofetylu (MMF) i cyklofosfamidu (CYKLO), przy czym MMF powinien być preferowanym lekiem pierwszego wyboru [1].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w terapii SSc-ILD, tj. Europejski Konsensus Ekspertów z 2020 roku, wskazuje, że opcją pierwszego wyboru dla chorych z aktywną i wykazującą progresję SSc-ILD powinien być nintedanib stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MMF. Wskazywane wyżej MMF lub CYKLO powinny być lekami, które można zastosować w przypadku, gdy NIN lub NIN + MMF nie jest możliwy do zastosowania w I linii leczenia. NIN lub jego skojarzenie z MMF zalecany jest także w II linii leczenia w przypadku, gdy zastosowanie MMF lub CYKLO jest nieodpowiednie lub niewskazane [1].

W przypadku leczenia zmian skórnych towarzyszących SSc wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie w I linii metotreksatu (MTX). W ramach leczenia zmian skórnych (niezależnie od linii leczenia) zalecane są także leki stosowane w SSc-ILD tj. MMF i CYKLO, które wpływają na supresję tego samego szlaku autoimmunologicznego. Inne opcje leczenia jak RTX, małe dawki GSK oraz

fototerapia są zalecane od II linii często z doprecyzowaniem, że opcje te powinny stanowić alternatywę do MTX, MMF i CYKLO[1]. Warto zaznaczyć, że SScILD lub SSc stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off label*) dla każdego ze stosowanych obecnie leków.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z SSc-ILD spełniających kryteria kwalifikacji do PL w danym roku analizy wynosi [REDACTED].

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy, obejmującej wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego PL, wynoszą około [REDACTED].

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość [mln zł]
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej w 2021 roku	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Do 1 marca 2018 roku preparat Ofev® nie był refundowany w Polsce. Od 1 marca 2018 roku został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.87 w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Zgodnie z danymi raportowanymi na portalu IkarPro [3] w programie lekowym B.87 w 2019 roku w ramach wymienionego wyżej wskazania preparat Ofev® otrzymało 357 osób, zaś w I półroczu 2020 roku - 384 osoby.

W październiku 2020 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację odnośnie zasadności finansowania terapii nintedanibem we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [4]. Natomiast w styczniu 2021 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację odnośnie zasadności finansowania terapii nintedanibem (opakowanie: 150 mg, 60 kapsulek), w leczeniu przewlekłej śródmiąższowej choroby płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [5].

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc,
- u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową [6].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) prognozowana na 2021 rok liczba osób dorosłych w Polsce wyniesie 31 024 264 [7]. Przy założeniu, że chorobowość dla idiopatycznego włóknienia płuc wynosi średnio 16,2/100 000 osób [8, 9], liczba pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc w Polsce, u których można zastosować NIN, wyniesie w 2021 roku około 5030 osób.

Chorobowość dla chorób śródmiąższowych płuc wynosi średnio 97,4/100 000 osób [8, 9]. Średnio u 18–32% pacjentów z ILD może dojść do rozwoju postępującego włóknienia płuc [10]. W związku z tym liczba dorosłych pacjentów z inną przewlekłą przebiegającą z włóknieniem ILD o postępującym fenotypie w 2021 roku wyniesie maksymalnie około 7319 osób. Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowanie nie wyklucza pacjentów z SSc-ILD, którzy mogą zawierać się w tej populacji.

Oszacowanie liczby pacjentów SSc-ILD, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w 2021 roku, przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Uzyskana dla 2021 roku liczba pacjentów wynosi [REDACTED].

Liczba pacjentów, u których zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można zastosować nintedanib, wynosi w 2021 roku maksymalnie ██████ osób.

Tabela 3.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc	5030
Liczba pacjentów z innym przewlekłym przebiegającym z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym	7319
Liczba pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową	████
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	██████

a) różnica względem sumy wartości podanych w wierszach powyżej wynika z zaokrągleń

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności”.

Obecnie nintedanib jest refundowany w Polsce w ramach PL B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. Aktualnie refundowane opakowania tego leku (preparat Ofev®, dawka 100 mg oraz 150 mg, 60 kaps.) ujęte są w ramach wykazu leków refundowanych w grupie 1173.0 Nintedanib, a limit finansowania w tej grupie wyznaczony jest na poziomie ceny hurtowej brutto opakowania preparatu Ofev® zawierającego dawkę 150 mg.

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją nintedanibu w leczeniu pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1173.0 Nintedanib. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy nintedanib, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2022 roku refundacja produktu Ofev® w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD) odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego (PL).

Arkusze kalkulacyjny opracowany na potrzeby obliczeń analizy wpływu na budżet został dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które zostaną poniesione przez płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej interwencji (scenariusz nowy). Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z SSc-ILD spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego PL (szczegółowe kryteria włączenia do programu przedstawiono w rozdz. 2.5). Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane NFZ, dane literaturowe, [REDACTED] oraz dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (szczegóły przedstawiono w rozdz.2.5). W oszacowaniach uwzględniono pacjentów zdiagnozowanych w latach 2022-2023 (tj. kolejnych latach analizy) oraz w latach wcześniejszych, którzy w latach 2022–2023 będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego PL.

[REDACTED]

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ofev® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu SSc-ILD w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ofev® jako terapia dodana do SoC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. [REDACTED]

[REDACTED] (patrz rozdz. 2.6).

Przyjęto, że nintedanib w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w analizowanym wskazaniu będzie stosowany w skojarzeniu z SoC, zgodnie z zapisami PL oraz aktualnymi rekomendacjami klinicznymi w tym zakresie.

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty NIN), koszty monitorowania w ramach PL, koszty pozostałych procedur medycznych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (patrz rozdz.2.7). [REDACTED]

W analizie przyjęto, że w kolejnych miesiącach roku jednakowe liczby pacjentów będą kwalifikowane do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi (lub będą kontynuować leczenie z zastosowaniem SoC w przypadku pacjentów zdiagnozowanych w latach poprzedzających rok 2023) tak, aby na koniec roku odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi schematami odpowiadały założonym rozpowszechnieniom tych schematów w tym roku (patrz rozdz. 2.5).

Wydatki poniesione przez płatnika publicznego na leczenie SSc-ILD w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich kosztów leczenia w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia stosowania SoC i NIN + SoC przypadających na pacjenta z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym i nowym.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
	Liczba pacjentów z SSc	Dane NFZ	[11]
	Liczba zdiagnozowanych pacjentów z SSc-ILD	Dane NFZ	[11, 12]
Dane populacyjne	Odsetek pacjentów z SSc-ILD wśród chorych z SSc	Średnia ważona z badań literaturowych	[13–18]
	Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL	██████████	█
	Przeżycie pacjentów w kolejnych dwóch latach	Analiza ekonomiczna	[19]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założenie	-
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	██████████	█
Udziały	Udziały terapii wchodzących w skład SoC	██████████	█
Koszty	Nintedanib	██████████	█
	Koszty leczenia pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia stosowania SoC i NIN + SoC z podziałem na kategorie kosztowe	Analiza ekonomiczna	[19]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla produktu Ofev®: dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.
3. Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania ich aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz w przypadku objęcia refundacją preparatu Ofev® w analizowanym wskazaniu w ramach proponowanego PL (scenariusz nowy) [REDACTED]
4. [REDACTED]. Koszty leków, koszty monitorowania w ramach PL, koszty pozostałych świadczeń (opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w kolejnych miesiącach leczenia z zastosowaniem NIN + SoC i SoC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2022–2023 dla scenariusza istniejącego i dla scenariusza nowego z wykorzystaniem ww. kosztów, przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w rozważanych scenariuszach.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Arkusz kalkulacyjny opracowany na potrzeby analizy wpływu na budżet został dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Podejście takie jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Dodatkowo rozważono przeprowadzenie analizy z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w przypadku 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 wariant analizy wrażliwości (wariant F1). Można je uznać za tożsame z wynikiem analizy z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Ofev® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [20] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [21], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chorobą śródmiądzkową płuc związaną z twardziną układową, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (PL), które obejmują:



Liczebność populacji docelowej oszacowano z uwzględnieniem kolejno następujących parametrów:

- liczba dorosłych pacjentów z SSc-ILD,
- odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD,
- prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z populacji docelowej.

Liczba dorosłych pacjentów z SSc-ILD w Polsce

Liczbę pacjentów leczonych z powodu SSc-ILD w Polsce odnaleziono w danych NFZ opublikowanych w zestawieniu „Liczba pacjentów z rozpoznaniem Twardziny układowej oraz Innych chorób śródmiąższowych płuc w latach 2009-2020” na stronie „Zdrowe dane” [12]. Powyższe źródło zawierało dane dotyczące liczby pacjentów, którzy w latach 2009-2020 mieli wykonane świadczenia z rozpoznaniem: M34 (tj. twardziny układowej) oraz J84 (tj. innych chorób tkanki śródmiąższowej płuc, do których zaliczane jest ILD) wg klasyfikacji ICD-10. W opisie zestawienia podano, że dane odnoszą się do całego analizowanego okresu pacjenta, a nie wyłącznie świadczeń, dla których rozpoznanie J84 występowało jako świadczenie współistniejące, co na potrzeby niniejszej analizy zinterpretowano jako wskazanie, że rozważane dane dotyczą wszystkich pacjentów, u których w latach 2009-2020 wykonano świadczenia z kodami rozpoznania (głównym lub współistniejącym) M34 i J84, przy czym kody te nie muszą występować jednocześnie, ani w ustalonej kolejności. Liczbę tych pacjentów zamieszczono w poniższej tabeli.

Ponadto zidentyfikowano dane NFZ przedstawione w raporcie opracowanym przez Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju (INNOWO) z 2020 roku [11]. Powyższe źródło zawierało dane dotyczące liczby pacjentów, którzy w tym samym roku okresu 2008-2018 mieli co najmniej raz udzielone świadczenie z rozpoznaniem M34 (twardzina układowa) oraz jednocześnie J99 (zaburzenia układu

oddechowego w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej) lub J84 (inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem). Liczbę takich pacjentów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce – dane NFZ

Rok	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dane ze strony „Zdrowe dane” [12]	-	1015	1118	1209	1303	1392	1465	1571	1618	1691	1737	1709	1508*
Raport INNOWO [11]	544	548	463	477	536	583	505	565	571	534	517	-	-

* dane do sierpnia włącznie

Dane NFZ przedstawione na stronie „Zdrowe dane” odnoszą się do pacjentów, u których wykonano świadczenia z rozpoznaniem J84, nie uwzględniają natomiast pacjentów, dla których świadczenia zastosowane w ramach leczenia ILD rozliczono wyłącznie z rozpoznaniem J99. W celu wyznaczenia populacji docelowej należy uwzględnić zarówno pacjentów z rozpoznaniem J84 oraz J99, należy zaznaczyć że liczebność pominiętej grupy pacjentów nie powinna być jednak znaczna, biorąc pod uwagę dane z raportu INNOWO. Dane te sugerują, że rozpoznanie J99 jest wykazywane zdecydowanie rzadziej niż J84 - udział chorych, u których wykonano świadczenia z kodami M34 i J99 w ciągu roku stanowi około 20% grupy chorych, u których wykonano świadczenia z kodem M34 i jednocześnie jednym z kodów J84 lub J99 w ciągu roku w latach 2008-2018. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że do rozpoznania J84 mogą być kwalifikowani także chorzy z innymi niż SSc-ILD jednostkami chorobowymi (bez współistniejącego rozpoznania SSc-ILD), m.in. przewlekłą postacią alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, pylicą płuc, samoistnym zwłóknieniem płuc oraz zmianami polekowymi [22], co z kolei może powodować, że liczby pacjentów z SSc-ILD określone na podstawie tego źródła są zawyżone.

Biorąc pod uwagę metodykę wyznaczania liczby pacjentów z SSc-ILD na potrzeby zestawienia „Liczba pacjentów z rozpoznaniem Twardziny układowej oraz Innych chorób śródmiąższowych płuc w latach 2009-2020” i raportu INNOWO, uznano, że dane z pierwszego z wymienionych źródeł najpewniej są bardziej kompletne, a przez to odpowiednie do celów niniejszej analizy.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych NFZ do uwzględnionych liczb pacjentów dla lat 2009-2019 dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na lata 2020-2023. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce w latach 2020–2023 – prognoza na podstawie danych NFZ

Rok	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów z SSc-ILD	1886	1961	2035	2110

Na potrzeby analizy wpływu na budżet przeprowadzono także przegląd danych literaturowych dla rozważanego problemu zdrowotnego (szczegóły w rozdz. A.2.1). W ramach przeglądu nie zidentyfikowano danych dotyczących zapadalności oraz chorobowości na SSc-ILD w Polsce, odnaleziono natomiast informacje o częstości występowaniaILD wśród chorych z SSc (szczegóły w rozdz. A.2). Średnią wartość tego parametru w oparciu o wyniki europejskich badań wśród chorych z SSc (Freire 2017, Strickland 2013, Dougherty 2018, Sanchez-Cano 2018, Champiaux 2019, Vonk 2009) oszacowano na 42%. Szczegóły przedstawiono w rozdziale A.2.2.2.

Dostępne były też dane o liczbie chorych z SSc (tj. dla których rozliczono świadczenie z kodem rozpoznania M34) w Polsce w latach 2008-2018 prezentowane w raporcie INNOWO [11]. Kompilując częstość występowaniaILD wśród chorych z SSc z przewidywaną liczbą pacjentów z SSc w Polsce, oszacowano liczbę pacjentów z SSc-ILD w Polsce w kolejnych latach analizy. W tym celu do danych o liczbie chorych z SSc dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na lata 2019-2023. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 7.
Liczba osób chorych na SSc w latach 2008–2018– dane NFZ

Rok	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba osób z SSc	3694	4328	4225	4355	4496	4585	4779	5021	5162	5317	5394

Tabela 8.
Liczba osób chorych na SSc w latach 2019–2023 – prognoza na podstawie danych NFZ

Rok	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba osób z SSc	5590	5743	5897	6050	6203

Następnie oszacowano liczby pacjentów z SSc-ILD w Polsce w kolejnych latach analizy, stosując do uzyskanych wartości średnią częstość występowaniaILD wśród chorych z SSc określoną na podstawie danych epidemiologicznych (42%). Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w latach 2020 – 2023 – wariant A1

Rok	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD	2392	2456	2520	2583

Należy zaznaczyć, że dane NFZ jako płatnika publicznego ponoszącego koszty wszelkich świadczeń wykonanych w ramach powszechnego systemu opieki zdrowotnej w Polsce stanowią najlepsze dostępne źródło danych o liczbie chorych z poszczególnymi jednostkami chorobowymi w Polsce. Tym samym dane NFZ uznano za bardziej odpowiednie do celu określenia polskiej specyfiki diagnozowania i leczenia SSc-ILD. W związku z tym dane te zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Jednocześnie liczby pacjentów z SSc-ILD w Polsce w kolejnych latach analizy oszacowane na podstawie europejskich danych epidemiologicznych są wyższe niż te przewidywane na podstawie danych NFZ. Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że obecnie w Polsce pacjenci z SSc-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego naILD, lecz stosują te same schematy leczenia, które są stosowane u chorych z SSc bezILD. W związku z tym w obecnych warunkach diagnostykaILD u chorych z SSc może nie być każdorazowo wykonywana, gdyż nie ma przełożenia na stosowany proces terapeutyczny. Powyższa różnica może również wynikać z braku uwzględnienia w analizie pacjentów, dla których świadczenia zastosowane w ramach leczenia SSc-ILD rozliczono wyłącznie z rozpoznaniem J99.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant (wariant A1), w którym w wyniku wprowadzenia do refundacji skutecznego i bezpiecznego leku zarejestrowanego w leczeniuILD i w konsekwencji wzrostu świadomości pacjentów i lekarzy w tym zakresie założono wzrost wykrywalnościILD wśród chorych z SSc. W ramach rozważanego wariantu przyjęto, że liczebność populacji z SSc-ILD w Polsce w latach 2019-2021 jest równa wartościom prognozowanym na podstawie danych NFZ w analizie podstawowej (Tabela 6). W kolejnych latach analizy (po wejściu refundacji NIN) założono, że wykrywalność SSc-ILD będzie wzrastać liniowo, aż do osiągnięcia na koniec 2. roku refundacji NIN poziomu odpowiadającego liczbie pacjentów z SSc-ILD oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. W rozważanym wariantcie analizy wrażliwości dla scenariusza istniejącego uwzględniono jednakowe liczby pacjentów z SSc-ILD jak dla scenariusza nowego (uwzględniając, że u części tych pacjentów w scenariuszu istniejącymILD nie zostanie zdiagnozowane) w celu wyznaczenia wydatków płatnika na leczenie w odpowiadających sobie populacjach pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentów z SSc-ILD uwzględnione w analizie. W analizie przyjęto, że odnoszą się one do pacjentów dorosłych.

Tabela 10.
Liczba dorosłych pacjentów z SSc-ILD w latach 2020 – 2023 – wartości uwzględnione w analizie

Rok	2020	2021	2022	2023
Analiza podstawowa	1886	1961	2035	2110
Analiza wrażliwości (wariant A1)	1886	1961	2272	2583

Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD

Odsetek pacjentów, którzy spełniają:

[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]

Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z populacji docelowej

Liczby pacjentów z SSc-ILD w Polsce w kolejnych latach analizy, przedstawione w Tabeli 10, oszacowano w oparciu o dane dotyczące chorobowości SSc-ILD. W związku z tym wyznaczona liczba pacjentów uwzględnia zarówno pacjentów z SSc-ILD zdiagnozowanych w latach 2022-2023 (tj. w kolejnych latach analizy), jak i w latach wcześniejszych. Jednocześnie ze względów organizacyjnych (tj. konieczności zawarcia przez szpital kontraktu z NFZ na realizację programu, zmiany wcześniej ustalonego harmonogramu wizyt chorego i stosowanego obecnie leczenia, wykonania procedur związanych z kwalifikacją chorego do PL) oraz biorąc pod uwagę konieczność uświadomienia lekarzy i pacjentów z SSc-ILD o dostępności nowego leku należy się spodziewać, że po wprowadzeniu nowego programu lekowego nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do niego zostaną od razu włączeni do leczenia NIN. Dotyczy to przede wszystkim chorych z SSc-ILD zdiagnozowanych w latach poprzedzających wejście refundacji NIN w ramach proponowanego programu lekowego.

W celu określenia, ilu spośród pacjentów kwalifikujących się do leczenia NIN w pierwszym i drugim roku jego refundacji, jest z nowo zdiagnozowanym SSc-ILD, a ilu zdiagnozowano w latach wcześniejszych, uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z populacji docelowej. Na potrzeby analizy posłużono się w tym celu przeżyciem całkowitym pacjentów w ramieniu SoC zaczerpniętym z analizy ekonomicznej [19].

Roczne i 2-letnie prawdopodobieństwa przeżycia w populacji docelowej uwzględnione w analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z populacji docelowej

Parametr	Prawdopodobieństwo przeżycia
Roczne prawdopodobieństwo przeżycia	■
2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia	■

Sposób kompilacji parametrów w celu oszacowania wielkości populacji docelowej

W analizie podstawowej uwzględniono liczbę dorosłych pacjentów z SSc-ILD w Polsce oszacowaną na podstawie danych NFZ [12]. W ramach analizy wrażliwości założono, że wykrywalność SSc-ILD będzie wzrastać liniowo od momentu wprowadzenia refundacji NIN w ramach proponowanego PL i w ciągu 2 lat osiągnie poziom wykrywaniaILD wynikający z oszacowań opartych na danych epidemiologicznych (wariant A1).

Tabela 13.
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w latach 2019-2023

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■

W kolejnym kroku do uwzględnionych liczb dorosłych pacjentów z SSc-ILD w Polsce zastosowano odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL ■

W ostatnim kroku wyznaczono liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do PL w kolejnych latach analizy w oparciu o dane dotyczące rocznego i 2-letniego przeżycia całkowitego u pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięte z analizy ekonomicznej:

- liczbę nowych pacjentów, którzy będą kwalifikować się do PL w 2022 roku obliczono jako różnicę liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2022 i liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2021, którzy dożyją do roku 2022, zgodnie ze wzorem:

$$n_{2022} = p_{2022} - p_{2021} * OS(1),$$

gdzie:

n_x – liczba nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku X ,

p_x - liczba wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku X ,

$OS(k)$ – k -letnie przeżycie całkowite w populacji docelowej,

- liczbę nowych pacjentów, którzy będą kwalifikować się do PL w 2023 roku wyznaczono jako różnicę liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2023 oraz liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2021, którzy dożyją do 2023 roku oraz liczby nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2022 roku, którzy dożyją do 2023 roku.

$$n_{2023} = p_{2023} - n_{2022} * OS(1) - p_{2021} * OS(2)$$

gdzie:

n_x – liczba nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku X ,

p_x – liczba wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku X ,

$OS(k)$ – k -letnie przeżycie całkowite w populacji docelowej,

Liczbę nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego PL w kolejnych latach analizy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Liczba nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w latach 2021-2023

Parametr	2021	2022	2023
Analiza podstawowa			
Liczba pacjentów SSc-ILD	■	■	■
Liczba pacjentów z SSc-ILD zdiagnozowanych w latach wcześniejszych, spełniających kryteria włączenia do PL	■	■	■
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z SSc-ILD w danym roku, spełniających kryteria włączenia do PL		■	■
Wariant A1			
Liczba pacjentów SSc-ILD	■	■	■
Liczba pacjentów z SSc-ILD zdiagnozowanych w latach wcześniejszych, spełniających kryteria włączenia do PL	■	■	■
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z SSc-ILD w danym roku, spełniających kryteria włączenia do PL		■	■

Ponieważ mało prawdopodobnym jest, aby wszyscy (N=■) pacjenci zdiagnozowani z SSc-ILD w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy mogli zostać zakwalifikowani do leczenia NIN już w pierwszym roku jego refundacji, założono, ■

W analizie przyjęto, że pacjenci nowo zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy będą rozpatrywani do włączenia do proponowanego PL w momencie postawienia diagnozy.

Tabela 15.
Liczba pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do PL

Parametr	2022	2023
Wariant podstawowy	■	■
Wariant A1	■	■

Parametr	2022	2023
Wariant B1	■	■
Wariant B2	■	■

2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji nintedanibu w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Scenariusz istniejący

W dalszej analizie nie wyodrębniano poszczególnych terapii składowych i analizowano je łącznie jako leczenie standardowe (SoC). W scenariuszu istniejącym przyjęto 100% rozpowszechnienie terapii SoC i brak stosowania NIN w ocenianej populacji chorych.

Tabela 16.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym

Interwencja	2021	2022
NIN	0%	0%
SoC	100%	100%

[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]

2.6.2. Scenariusz nowy

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.7. Koszty

2.7.1. Koszty leków

2.7.1.1. Koszty nintedanibu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

2.7.1.2. Koszty terapii standardowej

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.6.1 w ramach SoC stosowane są różne schematy. Koszty poszczególnych preparatów stosowanych w ramach tych schematów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w której ceny wyznaczono zgodnie z aktualnie obowiązującym wykazem leków refundowanych (u pacjentów z populacji docelowej leki te są refundowane w ramach refundacji aptecznej). Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym [19].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe (koszty monitorowania w ramach PL, koszty pozostałych procedur medycznych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy [19].

W analizie przyjęto, że rok ma 365,25 dni i 12 miesięcznych cykli, z których każdy ma tyle samo dni. Wszystkie założenia związane z naliczaniem kosztów przyjęte w BIA są zgodne z założeniami analizy ekonomicznej.

W przypadku rozważanych kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia pacjentów, a zatem koszt z perspektywy NFZ jest tożsamy z kosztem z perspektywy NFZ + pacjent.

W tabeli poniżej zestawione zostały koszty miesięczne dla rozważanych kategorii kosztowych wykorzystane w obliczeniach (Tabela 23). Koszty te naliczane są w analizie zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej odpowiednio dla ramienia NIN + SoC i SoC (por. rozdz. 2.7.3).

Tabela 23.
Pozostałe miesięczne koszty leczenia z zastosowaniem NIN+SoC i SoC uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	NIN + SoC	SoC
Koszt monitorowania w ramach PL – koszt naliczany w cyklach leczenia NIN + SoC	██████	██████
Koszty pozostałych procedur medycznych – koszt naliczany w cyklach leczenia NIN + SoC lub SoC	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – koszt naliczany w pierwszym cyklu modelu	██████	██████

2.7.3. Sposób naliczania kosztów

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem NIN + SoC oraz SoC w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wymaga oszacowania między innymi czasu trwania terapii tymi schematami, występowania działań niepożądanych w trakcie terapii, przeżycia całkowitego pacjentów.. W ramach analizy BIA nie modelowano bezpośrednio przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej, lecz skorzystano ze szczegółowych wyników analizy ekonomicznej (dostępnych w pliku obliczeniowym, na zakładkach: *Nin_cohort_Nin_cost*, *Nin_cohort_SoC_cost*, *Nin_cohort_drug_prog_cost*, *Nin_cohort_HCRU_cost*, *Nin_cohort_AE_cost*, *SoC_cohort_SoC_cost*, *SoC_cohort_HCRU_cost*,

SoC_cohort_AE_cost) obejmujących koszty leczenia z zastosowaniem NIN + SoC i SoC u każdego z 5000 pacjentów uwzględnionych w symulacji modelu ekonomicznego, w kolejnych cyklach modelu (odpowiadających cyklom w analizie BIA) i z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Na podstawie tych wyników na potrzeby analizy BIA oszacowano średnie koszty leczenia na pacjenta w kolejnych cyklach/miesiącach od rozpoczęcia stosowania NIN + SoC i SoC z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają przerywanie terapii NIN i SoC, występowanie działań niepożądanych oraz przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej opracowane w wariancie podstawowym (przy cenie preparatu Ofev® ustalonej zgodnie z wartościami przedstawionymi w rozdz. 2.7.1.1), bez dyskontowania oraz z udziałami poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC [redacted]. W analizie wrażliwości testowano wpływ tego założenia na wyniki analizy BIA poprzez uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najmniejsze (wariant E1) i największe (wariant E2) inkrementalne koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

W wariancie E1 uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej dla wariantu analizy wrażliwości, w którym uwzględniono krzywą wykładniczą dla czasu do przerwania terapii NIN z powodów innych niż brak skuteczności leczenia wyznaczoną w taki sposób, aby w 100. tygodniu jej wartość odpowiadała odsetkowi pacjentów z badania SENCIS, u których wystąpiło AE prowadzące do zaprzestania terapii w tym czasie (17% w ramieniu NIN). W analizie dla rozważanego wariantu przerywanie terapii NIN zgodnie z oszacowaną krzywą (tj. z powodów innych niż brak skuteczności leczenia NIN) uwzględniono do 100. tygodnia leczenia, a ponadto zgodnie z uzyskiwanymi u pacjenta wynikami w zakresie %FVC (tj. z powodu braku skuteczności leczenia NIN) w całym horyzoncie czasowym. Szczegółowy opis powyższych oszacowań przedstawiono w dokumencie źródłowym analizy ekonomicznej [19].

W wariancie E2 uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej dla wariantu analizy wrażliwości, w którym uwzględniono dane z publikacji Sobański 2018 dla spadku %FVC>10% w ciągu 12 miesięcy.

Średnie koszty leczenia w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia stosowania SoC i NIN + SoC przypadające na pacjenta z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej i uwzględnione w analizie podstawowej, jak również ich wartości uwzględnione w analizie wrażliwości dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym na zakładce *BIM inputs* po wcześniejszym wybraniu odpowiednich ustawień modelu ekonomicznego.

Wartości te w ramach analizy BIA skompilowano z przewidywaną liczebnością populacji docelowej (por. rozdz. 2.5) oraz rozpowszechnieniem ocenianych interwencji (por. rozdz. 2.6) do wyznaczenia wydatków płatnika w kolejnych miesiącach analizy. Koszty leczenia SoC do momentu włączenia do leczenia NIN w scenariuszu nowym lub odpowiadającego mu momentu w scenariuszu istniejącym zostały pominięte w analizie jako nieróżnicujące jej wyniki.

2.8. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy obejmujący lata 2022-2023,
- przyjęto, że rok składa się z 365,25 dni i 12 miesięcznych cykli, z których każdy ma tyle samo dni,
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, danych literaturowych i [REDACTED]; w celu wyodrębnienia pacjentów nowo zdiagnozowanych i zdiagnozowanych w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy skorzystano z danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej,
- udziały poszczególnych schematów terapeutycznych w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku braku finansowania produktu Ofev® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku Ofev® w ramach proponowanego programu lekowego, [REDACTED]; założono, że udziały określone dla danego roku zostaną osiągnięte na koniec roku, [REDACTED]
- przyjęto, że liczby pacjentów kwalifikowanych do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi w kolejnych miesiącach roku będą jednakowe i takie, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie, zgodnie z założonym rozpowszechnieniem schematów terapeutycznych (patrz rozdz. 2.6),
- wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich kosztów w kolejnych cyklach leczenia z zastosowaniem NIN + SoC i SoC określonych dla poszczególnych kategorii kosztowych na podstawie wyników analizy ekonomicznej oraz opisanych powyżej liczb pacjentów kwalifikowanych do leczenia odpowiednio NIN + SoC i SoC w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono alternatywne warianty analizy zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD,
 - wariant B: odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD,
- rozpowszechnienie terapii:

- wariant C: udziały terapii stosowanych w ramach SoC,
- wariant D: rozpowszechnienie NIN,
- pozostałe parametry:
 - wariant E: dane z analizy ekonomicznej,
 - wariant F: perspektywa analizy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy, obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym, istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

[Redacted text block]

3.1. Populacja docelowa

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

3.2. Scenariusz istniejący

[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]

3.3. Scenariusz nowy

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 30.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2022	2023
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie NIN		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	█	█
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	█	█

a) W tym pacjenci zdiagnozowani z SSc-ILD w latach wcześniejszych.

[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]

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nintedanib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Jego podanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i nie generuje kosztów (stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania NIN ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu twardziny układowej. Ponadto produkt leczniczy Ofev® jest już finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach PL B.87 w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, a zatem choroby płuc o podobnej charakterystyce do ILD. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie śródmiąższowego zapalenia płuc w przebiegu twardziny układowej będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Ofev® u pacjentów z populacji docelowej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Ofev® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Ofev® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej i umożliwiłoby dostęp do jedynej zarejestrowanej terapii do leczenia SSc-ILD ukierunkowanego na włóknienie płuc. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Ofev® w populacji dorosłych z śródmiąższowym zapaleniem płuc w przebiegu twardziny układowej.

Tabela 33.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Ofev® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie NIN pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem płuc w przebiegu twardziny układowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wyższą skuteczność i działanie ukierunkowane na patogenezę włóknienia płuc występującego w przebiegu ILD w przeciwieństwie do alternatywnych technologii ukierunkowanych na hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie i wnioski

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Ograniczenia

- Oszacowanie wydatków w analizie BIA oparto na danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł i przyjmując upraszczające założenia. Wykorzystano dane NFZ, dane literaturowe, [REDACTED] i dane z analizy ekonomicznej. Uwzględnione dane posiadają ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także wpływ kompilacji danych pochodzących z różnych źródeł i zastosowanych uproszczeń jest niepewny. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Dane NFZ wskazują na niższą liczbę pacjentów z SSc-ILD niż dane epidemiologiczne, co może wskazywać na to, że część przypadków SSc-ILD nie jest w Polsce prawidłowo diagnozowana lub raportowana. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

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

[REDACTED]
[REDACTED]

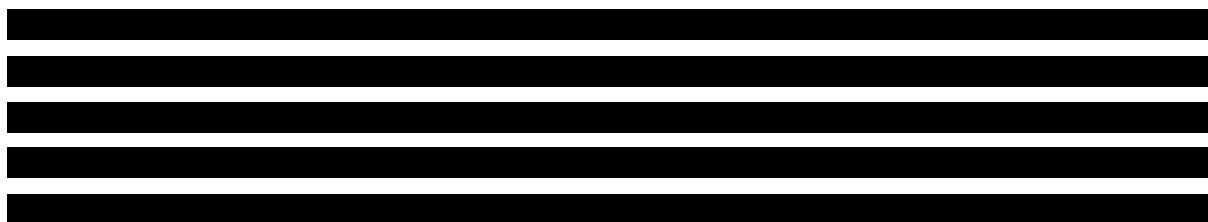
- Koszty leczenia SoC do momentu włączenia do leczenia NIN w scenariuszu nowym lub odpowiadającego mu momentu w scenariuszu istniejącym zostały pominięte w analizie jako nieróżnicujące jej wyniki.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w terapii pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową w ramach proponowanego programu lekowego.

Liczbę pacjentów leczonych z powodu SSc-ILD w Polsce określono na podstawie danych NFZ, które jako dane rozliczeniowe płatnika publicznego ponoszącego koszty wszelkich świadczeń wykonanych w ramach powszechnego systemu opieki zdrowotnej w Polsce stanowią najlepsze dostępne źródło danych o liczbie chorych z poszczególnymi jednostkami chorobowymi w Polsce. Należy przy tym zauważyć, że mimo ograniczeń zastosowanej metodyki wyznaczania liczby pacjentów z SSc-ILD w Polsce – przede wszystkim uwzględnienie chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem o kodzie J84 - uzyskane oszacowanie najpewniej wiarygodnie odzwierciedla liczebność populacji docelowej. Potencjalne zaniżenie tego oszacowania wynikające z braku hospitalizacji u części pacjentów z SSc-ILD lub wykazania u nich innego kodu rozpoznania jest najpewniej nieznaczne i z dużym prawdopodobieństwem zbilansowane przez jego zawyżenie wynikające z tego, że do uwzględnionego rozpoznania kwalifikowani mogą być także chorzy z innymi niż ILD jednostkami chorobowymi, m.in. przewlekłą postacią alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, pylicą płuc, samoistnym włóknieniem płuc oraz zmianami polekowymi [22].

Jednocześnie liczby pacjentów z SSc-ILD w Polsce oszacowane na podstawie europejskich danych epidemiologicznych są wyższe niż te przewidywane na podstawie danych NFZ. Objawy SSc-ILD są niespecyficzne i zmienne, a choroba może przebiegać na wczesnym etapie bezobjawowo, co znacznie utrudnia jej rozpoznanie. W związku z tym prawdopodobnym jest, że część przypadków SSc-ILD nie jest w Polsce prawidłowo diagnozowana lub raportowana. Opisana rozbieżność oszacowań liczby chorych z SSc-ILD może wynikać też z faktu, że obecnie w Polsce pacjenci z SSc-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na ILD, lecz stosują te same schematy leczenia, które są stosowane u chorych z SSc bez ILD. W związku z tym w obecnych warunkach diagnostyka ILD u chorych z SSc może nie być każdorazowo wykonywana, gdyż wymaga przeprowadzenia badania HRCT, którego dostępność dla lekarzy reumatologów leczących chorych z SSc jest ograniczona, a jednocześnie nie ma przełożenia na stosowany proces terapeutyczny.



[REDACTED]

Wprowadzenie NIN do refundacji we wnioskowanym wskazaniu spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Należy jednak zauważyć, że obecnie w Polsce pacjenci nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynęILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia mięszu płuc. 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 życia chorych.

8. Bibliografia

1. ██████████ Nintedanib (Ofev®) w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2020.
2. ██████████
3. IkarPro. <https://ikarpro.pl/> (3.7.2020).
4. Opinia nr 131/2020 z dnia 12 października 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/219/REK/BPOpiniaRDTL131-2020OfevJ84.1.pdf (15.1.2021).
5. Opinia nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib), we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/317/REK/3_2021_Ofev.pdf (7.1.2021).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Ofev. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf (8.12.2020).
7. GUS. Prognoza ludności. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/> (8.12.2020).
8. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Naurois CJ de, i in. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal*. 2017; 50(2):.
9. Szafrński W. Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000–2009. *Advances in Respiratory Medicine*. 2012; 80(6):523–532.
10. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, i in. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/03007995.2019.1647040?needAccess=true> (15.1.2021).
11. Sznyk A, Bukowski H, Skrzekowska-Baran I. Twardzina układowa ze szczególnym uwzględnieniem choroby śródmiąższowej płuc w Polsce. Epidemiologia w latach 2008-2018. INNOWO Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju.
12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem Twardziny układowej oraz Innych chorób śródmiąższowych płuc w latach 2009-2020. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=120> (12.11.2020).
13. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, i in. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):961–965.
14. Freire M, Rivera A, Sopena B, i in. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017; 35 Suppl 106(4):89–97.
15. Strickland G, Pauling J, Cavill C, i in. Mortality in systemic sclerosis—a single centre study from the UK. *Clinical Rheumatology*. 2013; 32(10):1533–1539.
16. Dougherty DH, Kwakkenbos L, Carrier M-E, i in. The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018; 57(9):1623–1631.
17. Champtiaux N, Cottin V, Chassagnon G, i in. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: A syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 49(1):98–104.
18. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, i in. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatology International*. 2018; 38(3):363–374.
19. ██████████ Analiza ekonomiczna. Nintedanib (Ofev®) w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową. HTA Consulting.
20. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (3.7.2020).

22. Samoistne włóknienie płuc - aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe. Biała Księga. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_Samoistne_wlokniecie_pLuc_Instytut_Zaradzania_w_Ochronie_Zdrowia_Warszawa_2015.pdf (5.1.2021).
23. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, i in. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of the SENSISCIS trial. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2020.;
24. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSISCIS Trial by Corticosteroid Use. <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-nintedanib-in-patients-with-systemic-sclerosis-associated-interstitial-lung-disease-subgroup-analysis-of-the-sensiscis-trial-by-corticosteroid-use/> (21.12.2020).
25. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (25.6.2020).
26. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, i in. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*. 2019; 11:257–273.
27. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. 2018; 32(2):223–240.
28. Zhong L, Pope M, Shen Y, i in. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2019; 22(12):2096–2107.
29. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, i in. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24(6):857–869.
30. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, i in. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005; 34(5):714–720.
31. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, i in. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73(10):1788–1792.
32. Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodríguez TR, i in. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine*. 2008; 87(5):272–280.
33. Bajraktari IH, Berisha I, Berisha M, i in. Incidence, Prevalence and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis in Dukagjini Plain. *Materia Socio-Medica*. 2013; 25(1):14–18.
34. Ciaffi J, Morabito MF, Ruscitti P, i in. Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data. *Rheumatology International*. 2020.;
35. Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt Ø, Molberg Ø, i in. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012; 51(9):1600–1605.
36. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, i in. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland - differences between rural and urban regions. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2017; 24(2):240–244.
37. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, i in. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(2 Suppl 65):S10-14.
38. Pauling JD, McGrogan A, Snowball J, i in. Epidemiology of systemic sclerosis in the UK: an analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020.;
39. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, i in. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Rheumatology*. 2018; 37(8):2103–2111.
40. Sipek Dolničar A, Rotar Z, Tomsič M. Incidence of scleroderma spectrum disorders in Slovenia. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013; 31(2 Suppl 76):8–11.
41. Airò P, Tabaglio E, Frassi M, i in. Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007; 25(6):878–880.
42. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, i in. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology*. 2004; 43(5):596–602.
43. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, i in. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004; 43(9):1129–1137.
44. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, i in. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clinical Rheumatology*. 2010; 29(4):419–421.
45. Sardu C, Cocco E, Mereu A, i in. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32487.
46. Groseanu L, Saulescu I, Balanescu A, i in. SAT0196 Vitamin D Status and Clinical Significance in a Group of Scleroderma Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72(Suppl 3):A647.2-A647.
47. Foti R, Converso G, Benenati A, i in. PS255 Iloprost as cyclic six-day per month. Long term efficacy in scleroderma patients. *U.O. Reumatologia - A.O.U. Policlinico V.E.*

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku	11
Tabela 3.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	16
Tabela 5.	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce – dane NFZ	20
Tabela 6.	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce w latach 2020–2023 – prognoza na podstawie danych NFZ.....	20
Tabela 7.	Liczba osób chorych na SSc w latach 2008–2018– dane NFZ	21
Tabela 8.	Liczba osób chorych na SSc w latach 2019–2023 – prognoza na podstawie danych NFZ.....	21
Tabela 9.	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w latach 2020 – 2023 – wariant A1	21
Tabela 10.	Liczba dorosłych pacjentów z SSc-ILD w latach 2020 – 2023 – wartości uwzględnione w analizie	22
	23
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z populacji docelowej	24
Tabela 13.	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w latach 2019-2023	24
Tabela 14.	Liczba nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w latach 2021-2023	25
Tabela 15.	Liczba pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do PL	25
Tabela 16.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	26
	27
	27
	28
	28
	29
	29
Tabela 23.	Pozostałe miesięczne koszty leczenia z zastosowaniem NIN+SoC i SoC uwzględnione w analizie	30
	34
	35
	35
	36
	37
	37
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	38
	
Tabela 33.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Ofev® ze środków publicznych.....	39
Tabela 34.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	50

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 34.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Tabela 4
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
[REDACTED]	[REDACTED]
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 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. 8
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 35.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2022	2023	
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD	Wariant A0	2035	2110	Rozdział 2.5
	Wariant A1	■	■	
Odsetek pacjentów z SSc-ILD spełniających pozostałe kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD	Wariant B0		■	Rozdział 2.5
	Wariant B1		■	
	Wariant B2		■	
Udziały terapii stosowanych w ramach SoC	Wariant C0	■		Rozdział 2.6.1
	Wariant C1	Zgodnie z badaniem SENCIS		
Rozpowszechnienie NIN	Wariant D0	■	■	Rozdział 2.6.2
	Wariant D1	■	■	
	Wariant D2	■	■	
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant E0	Krzywa OS: Goh 2017, czas trwania leczenia NIN: krzywa ToT z badania SENCIS do 100 tyg.)		Rozdział 2.7.3
	Wariant E1	Krzywa OS: Sobański 2018		
	Wariant E2	Czas trwania leczenia NIN: krzywa z uwzględnieniem przerywania leczenia jedynie z powodu AE do 100 tyg.		
Perspektywa analizy	Wariant F0	Perspektywa NFZ		Rozdział 2.3
	Wariant F1	Perspektywa NFZ + pacjent		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- dane NFZ,
- badania epidemiologiczne,
[Redacted]
- analiza ekonomiczna.

Omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale A.2.2.

Dane NFZ

Na podstawie danych NFZ [19] wyznaczono liczbę pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD w Polsce w latach 2008-2023.

Dane z analizy ekonomicznej

Przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Dane epidemiologiczne

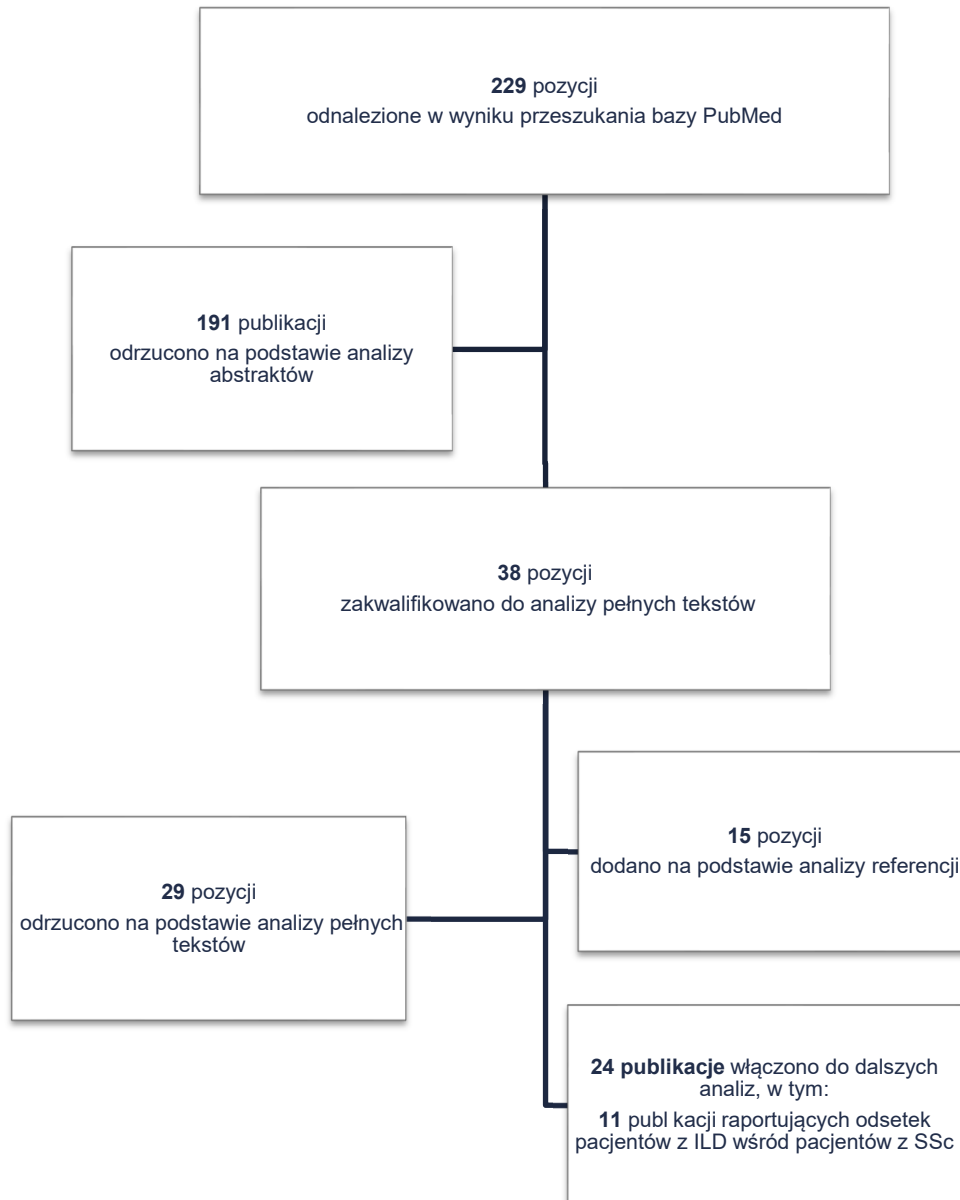
W celu oszacowania odsetka pacjentów z ILD w przebiegu SSc zaktualizowano przegląd systematyczny, przeprowadzony w bazie PubMed [25] 25 sierpnia 2015 roku przez autorów oryginalnego modelu. Zaimplementowaną strategię zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 38). Aktualizację przeszukania przeprowadzono 9 grudnia 2020 roku.

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	("Scleroderma, Systemic/epidemiology"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse/epidemiology"[Mesh] OR "Scleroderma, Limited/epidemiology"[Mesh] or "Scleroderma, Systemic/*complications"[Mesh]) AND ("Pharmacoepidemiology"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Prevalence"[Mesh])	379
#2	(scleroderma[Title] OR systemic sclerosis[Title] AND (epidemiolog*[Title] OR pharmacoepidemiolog*[Title] OR "morbidity"[Title] OR "incidence"[Title] OR "prevalence"[Title] OR mortality[Title]))	412
#3	#1 OR #2	658
#5	Filter: Publication date from 2015/01/01	229
Data przeszukania: 9 grudnia 2020 r.		

W ramach aktualizacji przeszukania łącznie odnaleziono 229 publikacji, w tym powtarzające się tytuły. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 38 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Do analizy finalnie włączono 24 niepowtarzające się tytuły, w tym 11 badań, w których raportowano odsetek pacjentów z ILD wśród pacjentów z SSc. W kolejnych rozdziałach zestawiono również wyniki 12 badań raportujących zapadalność na SSc oraz 18 badań, w których przedstawiono chorobowość SSc w Europie.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii SSc-ILD odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Zapadalność na twardzinę układową

W ramach przeglądu literatury odnaleziono 15 publikacji, w których raportowano dane dotyczące zapadalności na twardzinę układową, z czego 3 prace stanowiły przegląd systematyczny literatury (Bergamasco 2019 [26], Ingegnoli 2018 [27] i Zhong 2019 [28]). W ramach przeglądów poszukiwano badań dotyczących występowania SSc u dorosłych. W pracy Bergamasco 2019 do przeglądu włączano badania opublikowane w okresie od 1 stycznia 2000 roku do 29 lutego 2016 roku, natomiast w przeglądzie Zhong 2019 – w okresie od 2006 roku do 2016 roku. Celem artykułu Ingegnoli 2018 [27]

była aktualizacja poprzednio przeprowadzonego przeglądu [29], przeszukanie dotyczyło klasyfikacji, chorobowości, zapadalności, przeżycia oraz czynników ryzyka rozwoju SSc. W ramach odnalezionych przeglądów oraz przeszukania przeprowadzonego na potrzeby analizy zidentyfikowano 12 publikacji, w których prezentowano zapadalność SSc w Europie (Alamanos 2005 [30], Andreasson 2014 [31], Aria-Nunez 2008 [32], Bajraktari 2013 [33], Ciaffi 2020 [34], Hoffmann-Vold 2014 [35], Kanecki 2017 [36], Lo Monaco 2011 [37], Pauling 2020 [38], Royle 2018 [39], Sipek 2013 [40] oraz Vonk 2009 [13]). Zestawienie odnalezionych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Jedynym odnalezionym badaniem przeprowadzonym na polskich pacjentach było badanie Kanecki 2017 [36]. W badaniu tym przedstawiono dane dotyczące zapadalności na twardzinę układową w Polsce w latach 2008 – 2012. Badanie opierało się na analizie danych NFZ dotyczących hospitalizacji z powodu SSc.

Warto zauważyć, że opisane źródło bazowało na danych dotyczących hospitalizacji z powodu SSc-ILD, natomiast brakuje w nim informacji na temat wizyt ambulatoryjnych z powodu tego rozpoznania, co może powodować, że zapadalność na SSc oszacowana na jego podstawie jest zaniżona. Jednocześnie biorąc pod uwagę trudności w postawieniu diagnozy SSc, a zwłaszcza jej poważne następstwa, należy uznać, że prawie zawsze choroba wymaga hospitalizacji pacjenta.

Dla porównania badanie Alamanos 2005 [30] obejmowało pacjentów hospitalizowanych oraz leczonych ambulatoryjnie w Klinice Reumatologii i Oddziale ogólnym Szpitala Uniwersyteckiego w Janinie (Ioannina) oraz pacjentów leczonych prywatnie przez reumatologów. W badaniu wśród 109 nowych pacjentów leczonych w wymienionych miejscach, 104 osoby zdiagnozowano w szpitalu, natomiast 5 osób w ramach prywatnej wizyty u reumatologa. W związku z tym można wnioskować, że zapadalność oszacowana w oparciu o dane o hospitalizacji z powodu SSc prawdopodobnie jest prawidłowa.

Tabela 39.
Publikacje raportujące zapadalność na SSc

Źródło	Kraj	Badana populacja	Okres badania	Okres obserwacji	Kryteria diagnozy SSc	Populacja odniesienia	Zapadalność SSc/100 tys.
Alamanos 2005 [30]	Północna Grecja	Pacjenci hospitalizowani oraz leczeni ambulatoryjnie w Klinice Reumatologii i Oddziale ogólnym Szpitala Uniwersyteckiego w Janinie oraz pacjenci leczeni prywatnie przez reumatologów.	1981 - 2002	≤22 lat	ACR 1980 i Leroy 1988	488 435	1,1
Andreasson 2014 [31]	Szwecja	Pacjenci zidentyfikowani w ramach rejestru opieki zdrowotnej w Skåne	2006 - 2010	≤5 lat	ARA 1980 / ACR-EULAR 2013	990 464	1,4 / 1,9
Arias-Nunez 2008 [32]	Hiszpania (Lugo)	Dokumentacja medyczna pacjentów leczonych w Szpitalu Xeral-Calde w Lugo	1988 - 2006	≤19 lat	LeRoy i Medsger i/lub ACR 1980 / ACR 1980	brak danych	2,3 / 1,2
Bajraktari 2013 [33]	Kosowo (Dukagjini)	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie szpitalnej dokumentacji medycznej w gminach Dukagjini Plain, Kosovo.	2005 - 2010	≤6 lat	ACR 1980	698 450	2,8
Ciaffi 2020 [34]	Włochy	Rejestr pacjentów z chorobami przewlekłymi zwolnionych z współpłacenia za leczenie	2016	1 rok	bd	25 934 569	1,85
Hoffmann-Vold 2012 [35]	Południowo-wschodnia Norwegia	Ankieta obejmująca pacjentów leczonych we wszystkich oddziałach reumatologicznych, dermatologicznych oraz u prywatnych reumatologów na badanym obszarze (odnalezionych na podstawie Norweskiego Rejestru Centralnego).	1999 - 2009	≤11 lat	LeRoy i Medsger i/lub ACR 1980 / ACR 1980	2 707 012	0,6 - 1,1
Kanecki 2017 [36]	Polska	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie danych NFZ	2008 - 2012	≤5 lat	ICD-10	brak danych	1,9
Lo Monaco 2011 [37]	Włochy (Ferrara)	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie bazy danych krajowego systemu opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej oraz ambulatoryjnej dokumentacji medycznej w rejonie Ferrara we Włoszech	1999 - 2007	≤9 lat	ACR 1980 / LeRoy i Medsger	346 000	3,2 / 4,3
Pauling 2020 [38]	Wielka Brytania	Pacjenci zidentyfikowani w bazie The Clinical Practice Research Datalink	1999-2017	≤19 lat	Read codes – kody wykorzystywane przez NHS	brak danych	1,07
Royle 2018 [39]	Wielka Brytania	Pacjenci zidentyfikowani w bazie Clinical Practice Research Datalink	01.01.1994 - 31.12. 2013	≤20 lat	Read codes – kody wykorzystywane przez NHS	56 573 996	2,28
Sipek 2013 [40]	Słowenia (Ljubljana)	Pacjenci leczeni ambulatoryjnie w Lublanie w Słowenii	2007 - 2009	≤3 lat	ACR 1980	518 921	0,64

Źródło	Kraj	Badana populacja	Okres badania	Okres obserwacji	Kryteria diagnozy SSc	Populacja odniesienia	Zapadalność SSc/100 tys.
Vonk 2009 [13]	Niderlandy	Pacjenci zidentyfikowani w oparciu o rejestr POEMAS oraz ogólnokrajowy kwestionariusz wśród reumatologów i immunologów klinicznych w Holandii	2005 - 2006	≤2 lat	LeRoy i Medsger i ACR 1980	12 793 440	0,77

ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology), NHS - United Kingdom National Health Service

A.2.2.2 Chorobowość twardziny układowej

Dane dotyczące chorobowości SSc odnaleziono w 21 publikacjach, z czego 3 prace stanowiły przegląd systematyczny literatury (Bergamasco 2019 [26], Ingegnoli 2018 [27] i Zhong 2019 [28]). Zestawienie odnalezionych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 40). W trakcie prac nad analizą odnaleziono także dane dotyczące liczby pacjentów z SSc w Polsce opublikowane w raporcie INNOWO [11].

Chorobowość SSc w Polsce raportowano w badaniu Kanecki 2017 [36] i raporcie INNOWO. Chorobowość punktowa na koniec 2012 roku w badaniu Kanecki 2017 wyniosła 9,4/100 000 osób, zaś oszacowana na podstawie danych dostępnych w raporcie INNOWO wynosi 11,7/100 000 osób, a na koniec 2018 roku już 14/100 000 osób.

Ograniczeniem obydwu badań jest bazowanie jedynie na danych dotyczących hospitalizacji, natomiast brakuje informacji na temat wizyt ambulatoryjnych, co jednak nie powinno mieć istotnego wpływu na oszacowaną chorobowość SSc w Polsce (por. rozdz. A.2.2.1). Oszacowane chorobowości SSc w Polsce są jednymi z niższych w Europie (w Niderlandach, publikacja Vonk 2009 odnotowano 8,9/100 000 osób), niemniej jednak wartość wyznaczona dla roku 2018 nie różni się już istotnie od mediany chorobowości SSc, która wynosi około 15,5/100 000 osób.

Tabela 40.
Publikacje raportujące chorobowość SSc

Źródło	Kraj	Badana populacja	Kryteria diagnozy SSc	Rok, dla którego określono chorobowość	Populacja odniesienia	Chorobowość SSc/100 tys.
Airo 2007 [41]	Włochy (Val Trompia)	Pacjenci zidentyfikowani w bazie Rheumatology Unit of Spedali Civili oraz pacjenci leczeni przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej	ACR 1980 + Leroy/Medsger 2001	2004	38 348	33,9
Allock 2004 [42]	Płn.-wsch. Anglia	Pacjenci zidentyfikowani w bazie oddziału reumatologii oraz laboratorium w Newcastle oraz pacjenci leczeni przez reumatologów, dermatologów, nefrologów	LeRoy i Medsger 1988	1991	931 212	8,8
Alamanos 2005 [30]	Północna Grecja	Pacjenci hospitalizowani oraz leczeni ambulatoryjnie w Klinice Reumatologii i Oddziale ogólnym Szpitala Uniwersyteckiego w Janinie oraz pacjenci leczeni prywatnie przez reumatologów.	ACR 1980 i Leroy 1988	2002	488 435	15,4
Andreasson 2014 [31]	Szwecja (Skåne)	Pacjenci zidentyfikowani w ramach rejestru opieki zdrowotnej w Skåne	ARA 1980 / ACR-EULAR 2013	2010	990 464	30,5
Arias-Nunez 2008 [32]	Hiszpania (Lugo)	Dokumentacja medyczna pacjentów leczonych w Szpitalu Xeral-Calde w Lugo	LeRoy i Medsger i/lub ACR 1980 / ACR 1980	2006	brak danych	27,7
Bajraktari 2013 [33]	Kosowo (Dukagjini)	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie szpitalnej dokumentacji medycznej w gminach Dukagjini Plain, Kosovo.	ACR 1980	2011	698 450	14,61
Ciaffi 2020 [34]	Włochy	Rejestr pacjentów z chorobami przewlekłymi zwolnionych z współpaczenia za leczenie	bd	2016	45 631 033	30,61
El Adssi 2013	Francja (Lotaryngia)	Pacjenci zidentyfikowani w French Hospital Information System, pacjenci leczeni przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, reumatologów, angiologów, dermatologów, kardiologów, gastroenterologów, internistów, nefrologów	ICD-10	2006	1 831 328	10,54
Hoffmann-Vold 2012 [35]	Południowo-wschodnia Norwegia	Ankieta obejmująca pacjentów leczonych we wszystkich oddziałach reumatologicznych, dermatologicznych oraz u prywatnych reumatologów na badanym obszarze (odnalezionych na podstawie Norweskiego Rejestru Centralnego).	LeRoy i Medsger i/lub ACR 1980 / ACR 1980	2009	2 707 012	9,9
Kanecki 2017 [36]	Polska	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie danych NFZ	ICD-10	2012	brak danych	9,4
Le Guern 2004 [43]	Francja (Seine-Saint-Denis)	Pacjenci leczeni w publicznych i prywatnych szpitalach, u lekarzy rodzinnych oraz specjalistów, dane francuskiej grupy wsparcia pacjentów z SSc oraz baza danych krajowego systemu ochrony	ACR 1980 + Leroy/Medsger 2001	2001	862 615	14,02

Źródło	Kraj	Badana populacja	Kryteria diagnozy SSc	Rok, dla którego określono chorobowość	Populacja odniesienia	Chorobowość SSc/100 tys.
zdrowia						
Lo Monaco 2011 [37]	Włochy (Ferrara)	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie bazy danych krajowego systemu opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej oraz ambulatoryjnej dokumentacji medycznej w rejonie Ferrara we Włoszech	ACR 1980 / LeRoy i Medsger	2001	346 000	25,4 / 34
Meyer 2016 [44]	Francja (Alzacja)	Pacjenci objęci opieką zdrowotną leczeni u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, specjalistów, w ośrodkach przeprowadzających kapilaroskopię, w szpitalach publicznych i prywatnych	ACR 1980, LeRoy/Medsger 2001	2008	1 435 954	22,84
Pauling 2020 [38]	Wielka Brytania	Pacjenci zidentyfikowani w bazie The Clinical Practice Research Datalink	Read codes – kody wykorzystywane przez NHS	2016	brak danych	23,55
Radic 2010 [44]	Chorwacja (Split, Dalmacja)	Pacjenci leczeni w Szpitalu Uniwersyteckim w Splicie	ACR 1980	2008	313 365	15,6
Royle 2018 [39]	Wielka Brytania	Pacjenci zidentyfikowani w bazie Clinical Practice Research Datalink	Read codes – kody wykorzystywane przez NHS	2013	4 362 809	30,7
Sardu 2012 [45]	Włochy (Sardynia)	Pacjenci zidentyfikowani w bazie włoskiego systemu ochrony zdrowia	ICD-9	2009	1 671 000	35
Vonk 2009 [13]	Niderlandy	Pacjenci zidentyfikowani w oparciu o rejestr POEMAS oraz ogólnokrajowy kwestionariusz wśród reumatologów i immunologów klinicznych w Holandii	LeRoy i Medsger i ACR 1980	2007	12 793 440	8,9

ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology), NHS – United Kingdom National Health Service

A.2.2.3 Odsetek pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej

W ramach wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Bergamasco 2019 [26], w którym zestawiono między innymi badania raportujące częstość występowaniaILD u dorosłych pacjentów z SSc. Do przeglądu włączono badania opublikowane w okresie od 1 stycznia 2000 roku do 29 lutego 2016 roku. Po uwzględnieniu publikacji odnalezionych na potrzeby niniejszej analizy oraz przeglądu Bergamasco 2019 zidentyfikowano 10 publikacji, w których raportowano częstość występowaniaILD u osób z populacji europejskich chorych na SSc.

W tabeli poniżej (Tabela 41) zestawiono publikacje odnalezione w ramach przeglądu, natomiast w kolejnej tabeli (Tabela 42) zamieszczono publikacje, które finalnie nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 41.
Odnalezione badania raportujące częstość występowania ILD u osób chorych na SSc

Źródło	Kraj/region	Badana populacja	Okres badania	Okres obserwacji	Kryteria diagnozy SSc	Kryteria diagnozy ILD	Liczba osób z SSc	Odsetek pacjentów z ILD wśród SSc
Le Guern 2004 [43]	Francja (Seine-Saint-Denis)	Pacjenci leczeni w publicznych i prywatnych szpitalach, u lekarzy rodzinnych oraz specjalistów, dane francuskiej grupy wsparcia pacjentów z SSc oraz baza danych krajowego systemu ochrony zdrowia	2001	brak danych	ACR 1980 i/lub Leroy i Medsger 2001	CT w połączeniu z testem spirometrycznym, o ile był wykonany	101	39,60%
Vonk 2009 [13]	Niderlandy	Pacjenci zidentyfikowani w oparciu o rejestr POEMAS oraz ogólnokrajowy kwestionariusz wśród reumatologów i immunologów klinicznych w Holandii	2005 - 2006	≤2 lat	LeRoy i Medsger i ACR 1980	HRCT (wynik badania HRCT > 3)	296	46,96%
Freire 2017 [14]	Hiszpania	Prospektywne badanie obejmujące pacjentów zidentyfikowanych w oparciu o hiszpański rejestr RESCLE.	2006 – 05.2014	średni czas od diagnozy: 8,2 lat	ACR 1980 i/lub LeRoy i Medsger	RTG lub HRCT	1506	43,23%
Groseau 2013 [46]	Rumunia	Pacjenci leczeni na Oddziałach Chorób Wewnętrznych oraz Reumatologicznym w szpitalu Sf. Maria	06.2010 – 06.2012	brak danych	brak danych	brak danych	44	36,40%
Strickland 2013 [15]	UK	Pacjenci leczeni w specjalistycznym szpitalu Royal National Hospital for Rheumatic Disease Connective Tissue Disease	1999 - 2010	średnia: 12,5 lat	LeRoy	HRCT lub biopsja płuc	201	32,34%
Dougherty 2018 [16]	Kanada, USA, UK, Francja	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie bazy danych SPIN	04.2004 – 10.2016	brak danych	ACR/EULAR 2013	HRCT lub RTG lub osłuchiwanie	1099	36,21%
Sanchez-Cano 2018 [18]	Hiszpania	Pacjenci zidentyfikowani w oparciu o hiszpański rejestr RESCLE.	2006 – 04.2014	≤ 8,5 lat	ACR 1980 i/lub LeRoy i Medsger	RTG lub HRCT	1374	43,30%
Champtiaux 2019 [17]	Francja	Pacjenci zidentyfikowani w ramach wielośrodkowego badania	1998 – 06.2013	średnia: 11,2 lat	ACR/EULAR 2013	HRCT	276	47,46%
Foti 2014 [47]	Włochy	Pacjenci leczeni lekiem Ilprost na Oddziale Reumatologicznym w szpitalu w Katanii	2006-2013	średni czas leczenia: 28 miesięcy	brak danych	brak danych	44	32,56%

Źródło	Kraj/region	Badana populacja	Okres badania	Okres obserwacji	Kryteria diagnozy SSc	Kryteria diagnozy ILD	Liczba osób z SSc	Odsetek pacjentów z ILD wśród SSc
Lo Monaco 2011 [37]	Włochy (Ferrara)	Pacjenci zidentyfikowani na podstawie bazy danych krajowego systemu opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej oraz ambulatoryjnej dokumentacji medycznej w rejonie Ferrara we Włoszech	1999 - 2007	≤9	LeRoy i Medsger	brak danych	118	44,07%

Tabela 42.
Publikacje raportujące częstość występowania ILD u osób chorych na SSc wykluczone z analizy danych

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Le Guern 2004 [43]	Diagnoza ILD na podstawie CT w połączeniu z testem spirometrycznym, o ile był wykonany.
Groseanau 2013 [46]	Mała liczba pacjentów w badaniu (44 osoby). Brak informacji na jakiej podstawie zdiagnozowano ILD.
Foti 2014 [47]	Mała liczba pacjentów w badaniu (44 osoby). Brak informacji na jakiej podstawie zdiagnozowano ILD.
Lo Monaco 2011 [37]	Mała liczba pacjentów w badaniu (118 osób). Brak informacji na jakiej podstawie zdiagnozowano ILD.

Odsetek pacjentów zILD wśród pacjentów zSSc oszacowano w oparciu o średnią z badań Freire 2017, Strickland 2013, Dougherty 2018, Sanchez-Cano 2018, Champiaux 2019, Vonk 2009. W publikacji Vonk 2009 przedstawiono zakres odsetka pacjentów zILD wśród pacjentów zSSc (19% - 47%), którego wartość była uzależniona od metody diagnozyILD (całkowita pojemność płuc < 70% lub wynik badania HRCT > 3). Z uwagi na fakt, iż pacjenci będą włączani do proponowanego PL w oparciu o wynik badania HRCT, w dalszych obliczeniach uwzględniono wartość 47,0% z publikacji Vonk 2009, tj. odsetek pacjentów zILD wśród pacjentów zSSc wyznaczony na podstawie wyniku badania HRCT. Średni odsetek ważony liczebnością poszczególnych publikacji oszacowano na 42%.

A.2.2.4 Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL

A.2.3. Rozpowszechnienie terapii

A.2.3.1 Udziały schematów obecnie stosowanych w populacji docelowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.2.3.2 Rozpowszechnienie NIN w scenariuszu nowym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]