

ANALIZA EKONOMICZNA



NINTEDANIB (OFEV®) W LECZENIU PRZEBIEGAJĄCYCH Z WŁÓKNIENIEM CHOROÓB ŚRÓDMIAŻSZOWYCH PŁUC O FENOTYPIE POSTĘPUJĄCYM (PF-ILD)

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 7 marca 2022 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. F. Klimczaka 1
02-797 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna.....	15
2.2. Struktura modelu.....	16
2.3. Populacja docelowa.....	18
2.4. Porównywane interwencje.....	20
2.5. Perspektywa analizy.....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	20
2.7. Efekty zdrowotne.....	21
2.8. Koszty.....	22
2.9. [REDAKTOWANE].....	23
2.10. Dyskontowanie.....	23
2.11. Korekta połowy cyklu.....	23
2.12. Próg opłacalności.....	24
2.13. Analiza wrażliwości.....	24
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji.....	27
3.2. Efektywność interwencji.....	28
3.3. Ostre zaostrzenie choroby.....	30
3.4. Czas do przerwania leczenia.....	34
3.5. Przeżycie całkowite.....	37
3.6. Zdarzenia niepożądane.....	43
3.7. Użyteczności.....	44
3.8. Zużycie zasobów.....	46
3.9. Koszty.....	61
4. WYNIKI	78
4.1. [REDAKTOWANE].....	78
4.2. [REDAKTOWANE].....	78
4.3. Analiza PSA.....	81

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	89
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	89
5.2. Wyniki.....	90
6. WALIDACJA	97
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	97
6.2. Walidacja konwergencji.....	97
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	100
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	103
8. OGRANICZENIA	105
9. DYSKUSJA	107
10. BIBLIOGRAFIA	111
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	114
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	118
ANEKS A.	121
A.1. Procedury OAiIT dla pacjentów dorosłych.....	121
A.2. Strategie wyszukiwania	123
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	130
A.4. Koszty jednostkowe leków w ramach SoC	132

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (<i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
%FVC	Procent wartości należnej FVC
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced Vital Capacity</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HRCT	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (<i>High-Resolution Computed Tomography</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (<i>Interstitial Lung Disease</i>)
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (<i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MMF	Mykofenolan mofetylu

MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
m.c.	Masa ciała
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIN	Nintedanib
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PF-ILD	Choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym przebiegająca z włóknieniem (<i>Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
TTFAE	Czas do pierwszego wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby (<i>Time-To-First Acute ILD Exacerbation</i>)
UIP	Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (<i>Usual Interstitial Pneumonia</i>)
UKG	Echokardiografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*). w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym

- **Metodyka**

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

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem PF-ILD spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

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

Dane dotyczące efektywności mierzonej jako procent wartości należnej natężonej pojemności życiowej (%FVC), czasu trwania terapii, występowania ostrych zaostrzeń choroby, przeżycia całkowitego, użyteczności oraz charakterystyk początkowych pacjentów określono na podstawie badania INBUILD odnalezionego w ramach analizy klinicznej.

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

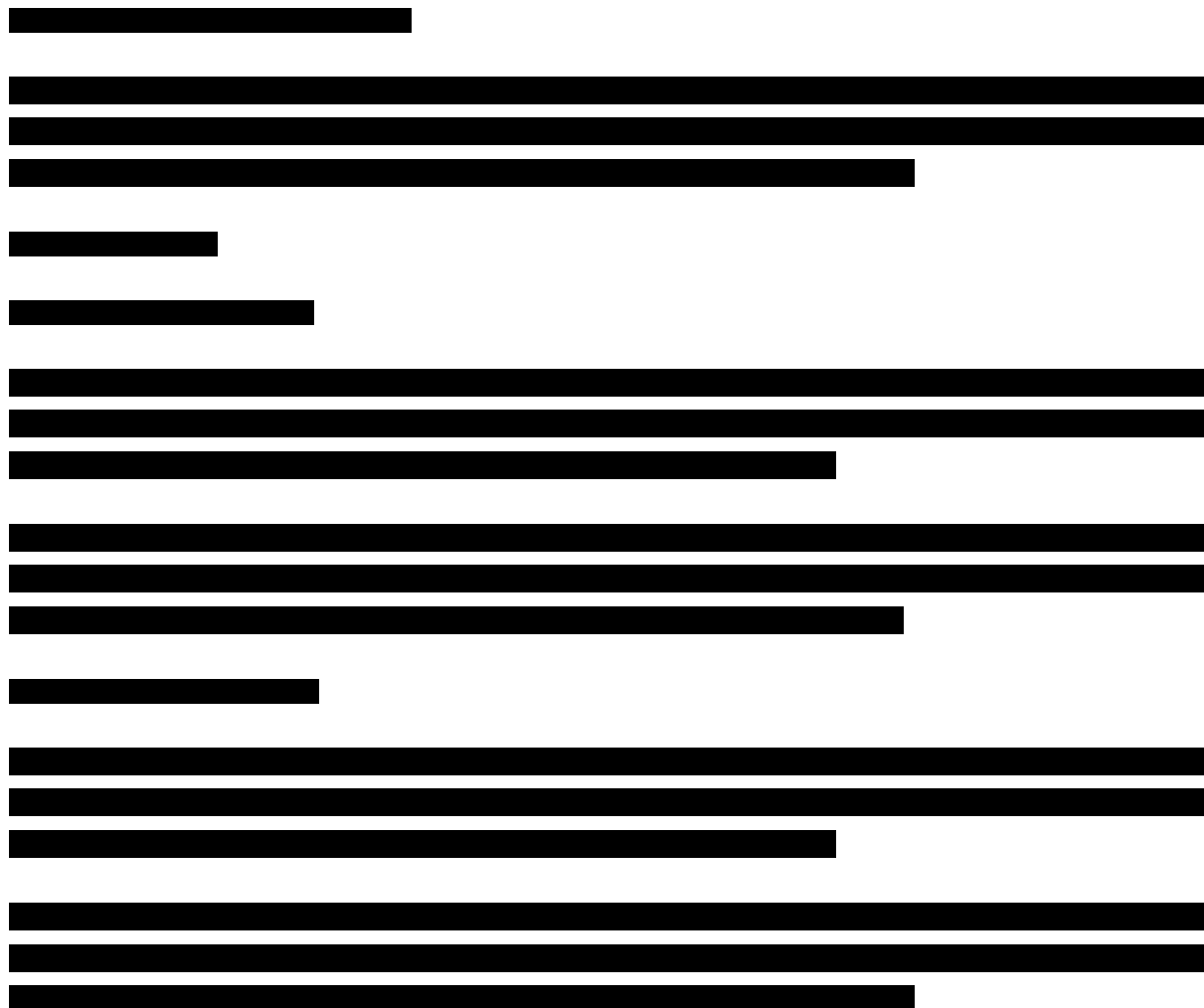
█ Pozostałe dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. █

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty nintedanibu, koszty SoC, koszty monitorowania w ramach programu lekowego, koszty hospitalizacji, koszty wizyt specjalistycznych, koszty pozostałych procedur medycznych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia ostrych zaostrzeń choroby oraz koszty opieki terminalnej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe dla NIN względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie.

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

- **Wyniki**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie w Polsce pacjenci z PF-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynęILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia miąższu płuc, które zostało zarejestrowane w terapii PF-ILD. Nintedanib to pierwszy i jedyny lek zarejestrowany w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem. Mechanizm działania NIN umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu fibrogenezy płuc występującego w przebieguILD. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc oraz zmniejszeniem ryzyka progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu. Stosowanie NIN spełnia zatem podstawowy cel terapii PF-ILD, jakim jest spowolnienie lub zatrzymanie progresji choroby – włóknienia płuc, poprawia również jakość życia pacjentów. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, SSc-ILD). Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem:

[Redacted text block containing the population definition details]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na to, że wnioskowana interwencja posiada refundację we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), natomiast wskazanie dla ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*) jest objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym, z populacji docelowej wykluczono te dwie jednostki chorobowe [1].

Populacja docelowa została określona zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [2].

INTERWENCJA

Nintedanib (NIN, produkt leczniczy Ofev® dostępny w dwóch opakowaniach 60 kaps. x 150 mg oraz 60 kaps. x 100 mg) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [3] w ramach proponowanego programu lekowego [2], dodany do terapii standardowej PF-ILD (SoC, ang. *standard of care*) stosowanej w leczeniu PF-ILD.

KOMPARATORY

Terapia standardowa (SoC) stosowana w leczeniu PF-ILD.

PUNKTY KOŃCOWE

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [4], w ramach której zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (INBUILD) porównujące dodane do leczenia standardowego (SoC) nintedanib z placebo (PLC) oraz jego otwarte przedłużenie (badanie INBUILD-ON).

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu INBUILD została przeprowadzona dla okresu interwencji 52 tyg. (część A badania). Leczenie NIN było kontynuowane do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia (część B badania). INBUILD-ON jest natomiast trwającym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem, w którym pacjenci kontynuują terapię NIN lub rozpoczynają terapię tym lekiem (w przypadku stosowania PLC w ramach badania randomizowanego) [4].

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu INBUILD był spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzony w ml/rok. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena jakości życia przy użyciu skróconego kwestionariusza Królewskiego Kolegium w Londynie do oceny stanu zdrowia pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (K-BILD, ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*), czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD (ang. *acute exacerbation*) lub zgonu w okresie 52 tyg., a także czas do wystąpienia zgonu w okresie 52 tyg. trwania badania. Ponadto w badaniu oceniano inne parametry związane z FVC i DLCO, czas do progresji choroby lub zgonu, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii [4].

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC znacznie zmniejszyło tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC po 52 tyg. u pacjentów leczonych NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs -187,8 ml/rok; MD = 107,0 [65,4; 148,5]), $p < 0,001$). U pacjentów stosujących NIN + SoC w porównaniu z leczonymi PLC + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 57%. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przez 52 tyg. wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- absolutnego spadku FVC względem wartości wyjściowych:
 - o >5% wartości należnej (RR = 0,79 [0,67; 0,92], NNT = 9 [6; 25]) oraz
 - o >10% wartości należnej (RR = 0,77 [0,62; 0,97], NNT = 13 [7; 88]),
- spadku FVC:
 - o >5% względem wartości wyjściowych (RR = 0,76 [0,67; 0,87], NNT = 7 [5; 12]) oraz
 - o >10% względem wartości wyjściowych (RR = 0,83 [0,70; 0,99], NNT = 13 [7; 136]) [4].

Wyniki wskazujące na wyższą skuteczność NIN w porównaniu z PLC były spójne w szeregu testowanych subpopulacji (wartość p dla interakcji $>0,05$), w tym niezależnie od stosowania innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących, wartości wyjściowej FVC wyrażonej jako

odsetek wartości należnej oraz rodzaju choroby podstawowej, w której przebiegu występuje PF-ILD [4].

Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się także w dłuższym okresie obserwacji, co potwierdzono w ramach badania INBUILD-ON, w którym spadek FVC po 60 tyg. stosowania NIN wynosił 110,7 ml wśród pacjentów kontynuujących leczenie NIN oraz 47,8 ml u pacjentów rozpoczynających leczenie NIN i był znacznie mniejszy od spadku, jaki obserwowano w pierwszym roku terapii w ramach fazy randomizowanej badania w grupie kontrolnej leczonej PLC (187,8 ml) [4].

Na podstawie finalnej analizy wyników obejmującej cały okres trwania badania, tj. do czasu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego wykazano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu (RR = 0,71 [0,50; 0,997], NNT = 18 [9; 877]) [4].

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu. Wynik ten obserwowano zarówno po 52 tyg. terapii (RR = 0,68 [0,54; 0,86], NNT = 9 [6; 21]), jak i w całym okresie trwania badania, tj. do czasu gdy, wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (RR = 0,74 [0,63; 0,87], NNT = 7 [5; 15]) [4].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, jednakże wartość wskaźnika HR wskazuje na numeryczną przewagę ocenianej interwencji nad PLC (HR = 0,78 [0,50; 1,21]) [4].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

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

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

spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio NIN + SoC i PLC + SoC oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla NIN + SoC nie były wyższe niż dla SoC.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

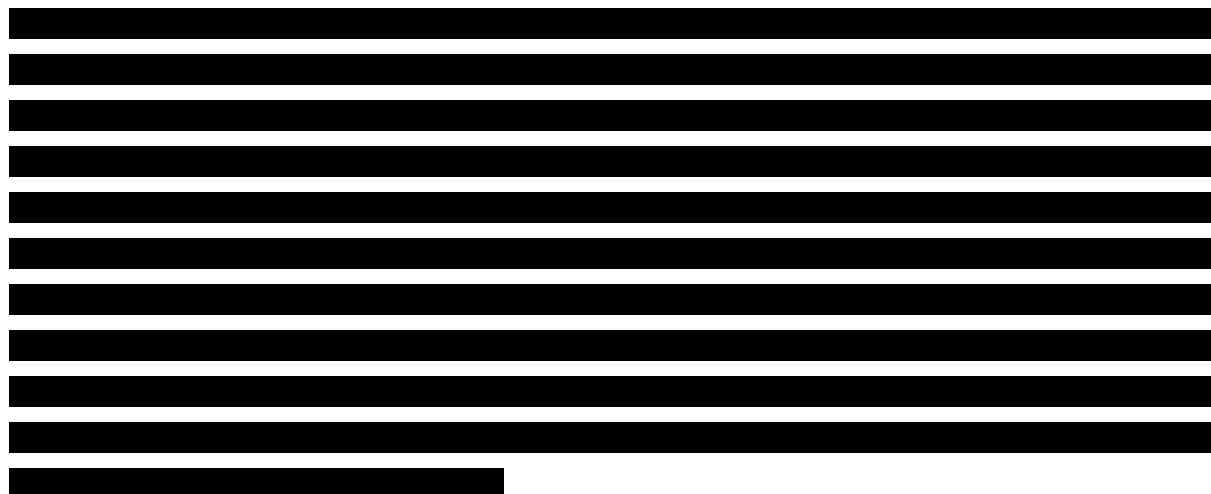
$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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

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

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

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



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

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [8], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model ekonomiczny został zaprojektowany w taki sposób, aby uwzględnić jak najwięcej dostępnych danych z badania klinicznego III fazy INBUILD [9] w celu jak najdokładniejszego odwzorowania stanu zdrowia pacjenta oraz umożliwienia łatwego dostępu do kluczowych danych wejściowych koniecznych do przeprowadzenia analizy. W modelu jako główny czynnik progresji choroby został wybrany procent wartości należącej natężonej pojemności życiowej (%FVC), który obrazuje tempo pogorszenia czynności płuc i odzwierciedla bezwzględny stan zdrowia pacjenta skorygowany o wiek, płeć i wzrost [8].

W ramach obliczeń wykorzystano model mikrosymulacyjny prognozujący koszty i efekty zdrowotne dla określonej liczby pojedynczych pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model porównuje terapię nintedanibem dodaną do SoC z terapią SoC (w oryginalnym modelu określana jako BSC, ang. *best supportive care*) [8].

W ramach modelu w pierwszej kolejności losowane są zestawy charakterystyk początkowych pacjentów, które następnie są implementowane do obliczeń. Zestawy te losowane przy uwzględnieniu

wielowymiarowego rozkładu normalnego na podstawie średnich wartości parametrów i macierzy kowariancji dla populacji 663 pacjentów z badania INBUILD (wartości uśrednione dla ramion NIN + SoC i SoC łącznie). Charakterystyki te obejmowały następujące parametry:

- wiek,
- płeć,
- procent wartości należnej FVC (%FVC) na początku badania,
- wartość użyteczności EQ-5D (w ramach niniejszej analizy uwzględniono normy polskie) na początku badania,
- obecność wzorca zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, ang. *usual interstitial pneumonia*),
- wystąpienie względnego spadku FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
- wystąpienie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

W ramach modelu wylosowano 500 pacjentów (zestawów charakterystyk) na podstawie średnich wartości powyższych parametrów z badania INBUILD. Następnie wykonywano symulacje dla poszczególnych pacjentów. Wylosowany zestaw charakterystyk pacjenta stosowano jednocześnie w obu ramionach w ten sam sposób, ponieważ charakterystyki nie różniły się istotnie między ramionami. W każdym kolejnym cyklu (trwającym w modelu 30 dni) wyznaczana jest aktualna wartość %FVC zgodnie z modelem regresji dopasowanym do wyników badania INBUILD uzależniającym wartość %FVC od charakterystyk pacjentów oraz od wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby (modele regresji osobne dla ramienia NIN i SoC – opisane w rozdziale 3.2). Na podstawie wartości %FVC określane jest, czy u pacjenta wystąpiła progresja choroby definiowana jako względny spadek wartości %FVC o co najmniej 10% w porównaniu z wartością %FVC sprzed 12 miesięcy. W przypadku wystąpienia progresji choroby, pacjentowi przypisuje się status progresji do końca horyzontu czasowego analizy.

Ostre zaostrzenie (ang. *acute exacerbation*) w przebiegu ILD charakteryzujące się nagłym i zwykle ciężkim pogorszeniem pracy układu oddechowego z nowymi obustronnymi zmętnieniami w obrazie HRCT. Pacjenci z PF-ILD są grupą szczególnie narażoną na ryzyko ostrych zaostrzeń [1]. Wystąpienie ostrego zaostrzenia u pacjenta określono na podstawie krzywych wyznaczających czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia z badania INBUILD w ramieniu NIN + SoC i PLC + SoC, co zostało opisane w rozdziale 3.3.

Zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time of treatment*) określane jest, czy pacjent jest nadal w trakcie leczenia NIN, czy następuje przerwanie stosowanej dotychczas terapii. Model umożliwia ponadto wcześniejsze przerwanie leczenia NIN w przypadku wystąpienia względnego spadku %FVC o 10% w ciągu ostatnich 6 lub 12 miesięcy. Przyjęte w analizie założenia dotyczące trwania terapii NIN i SoC opisano szczegółowo w rozdziale 3.4.

Na podstawie aktualnej wartości %FVC, statusu progresji, wystąpienia ostrego zaostrzenia oraz bazowych charakterystyk wyznaczane są odpowiednie użyteczności stanu zdrowia (por. rozdz. 3.7) i koszty leczenia (rozd. 3.9) pacjenta.

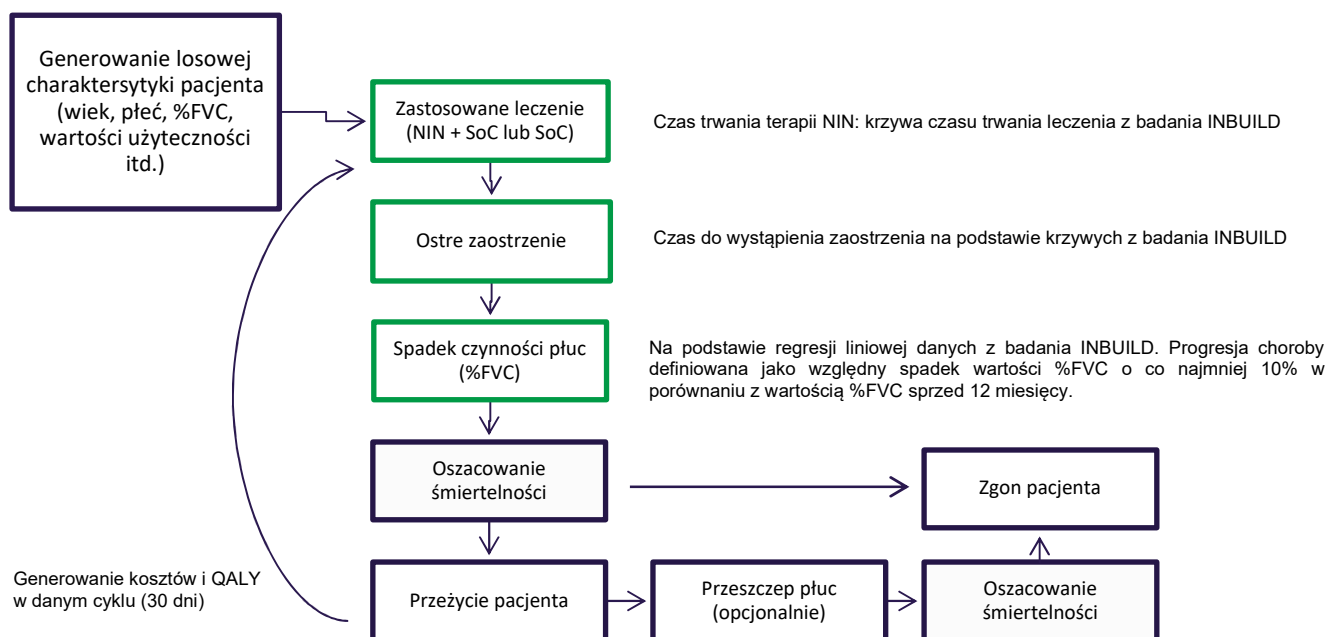
Zgon może nastąpić w dowolnym cyklu, a jego prawdopodobieństwo jest określane na podstawie krzywych przeżycia dla ramion NIN + SoC oraz PLC + SoC z badania INBUILD skorygowanych za pomocą analizy bayessowskiej [8, 10, 11]. Przyjęte w analizie krzywe przeżycia opisano w rozdziale 3.5.

W oryginalnym modelu uwzględniono ponadto możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc u pacjentów, [REDACTED] (por. rozdz. 3.8.4).

Pacjenci są obserwowani aż do zgonu lub osiągnięcia maksymalnego horyzontu czasowego (25 lat). Po wykonaniu wszystkich symulacji następuje uśrednienie wyników otrzymanych dla wszystkich pacjentów.

Struktura modelu przedstawiona jest na schemacie poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura dostosowywanego modelu ekonomicznego



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem:

2.4. Porównywane interwencje

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

Rozważanym komparatorem dla terapii NIN dodanym do SoC jest SoC stosowana w leczeniu PF-ILD.

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu PEX Pharmasequence [14] obejmującego wyniki badania przeprowadzonego w 2021 roku w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu, dominującą terapią o charakterze immunosupresyjnym stosowaną w leczeniu pacjentów z PF-ILD w Polsce są glikokortykosteroidy, wśród których najczęściej stosuje się prednizon (40%) oraz metyloprednizolon (32%). Pacjenci stosują też cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat i mykofenolan mofetylu (por. rozdz. 3.8.1).

W analizie podstawowej udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC zaczerpnięto z badania klinicznego INBUILD [8, 9]. Podejście takie zapewnia zachowanie spójności między uwzględnionymi w modelu danymi o efektywności SoC oraz kosztami jej stosowania. Do analizy uwzględniono leki, które stosowane były u co najmniej 1% pacjentów w całej populacji badania (NIN + SoC i PLC + SoC): prednizon w niskich dawkach oraz prednizon w wysokich dawkach (por. rozdz. 3.8.1).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Ze względu na zakładany sposób finansowania nintedanibu nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za wnioskowaną technologię medyczną. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki stosowane w ramach SoC. W związku z tym wyniki analizy dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przedstawiono jako scenariusz analizy wrażliwości (scenariusz P).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 25-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z PF-ILD w badaniu INBUILD, wynoszący 65,75 lat, oraz biorąc pod uwagę prognozowane przeżycie

całkowite pacjentów z PF-ILD (por. rozdz. 3.1, 3.5), przyjęcie takiego horyzontu czasowego w analizie odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 5 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których, jak w przypadku PF-ILD, przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywotni.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- procent wartości należnej natężonej pojemności życiowej (%FVC),
- progresja choroby definiowana jako względny spadek wartości %FVC o co najmniej 10% w porównaniu z wartością %FVC sprzed 12 miesięcy,
- czas do pierwszego wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby (TTFAE, ang. *time-to-first acute ILD exacerbation*),
- czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*),
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 oraz 3.6.

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

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

Użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych uwzględnionych w modelu określono na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych dopasowanego do danych o jakości

życia pacjentów z badania klinicznego INBUILD. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych literaturowych (rozdz. 3.7).

2.8. Koszty

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

- koszty nintedanibu,
- koszty SoC,
- koszty monitorowania w ramach PL,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt specjalistycznych,
- koszty pozostałych procedur medycznych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia ostrych zaostrzeń choroby,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie zostały uwzględnione najbardziej aktualne koszty na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Koszty leków zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. [15], natomiast koszty procedur wyceniono w oparciu o następujące zarządzenia:

- Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [16].
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [17].
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [18].
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 205/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [19].
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [20].

W rozdziale 3.9, w którym wskazano koszty jednostkowe uwzględnione w analizie, podane źródła danych, w szczególności zarządzenia Prezesa NFZ, odnoszą się do najbardziej aktualnego zarządzenia zawierającego załącznik określający wycenę analizowanego świadczenia.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.9.

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie przyjęta długość cyklu wynosi 30 dni [8] i w konsekwencji w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [21].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla spadków użyteczności oraz prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla średniej liczby procedur hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, tlenoterapii i długości hospitalizacji przyjęto rozkład log-normalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, uniemożliwiając tym samym przyjęcie ujemnych wartości dla tych parametrów;
- dla średniego kosztu terapii standardowej na cykl (uwzględniającego koszty jednostkowe leków, częstości ich stosowania i dawkowanie) przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów krzywych przeżycia, czasu trwania leczenia, czasu do wystąpienia ostrego zaostrzenia zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytowego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla pozostałych zmiennych wielowymiarowych, jak np. współczynniki w modelach regresji dla %FVC i użyteczności zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny jako rozkład zmiennej wielowymiarowej o rozkładzie normalnym, której kombinacja liniowa składowych ma rozkład normalny [22].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- rodzaju modelu regresji dla parametru %FVC,
- czasu trwania terapii dla NIN,
- rozkładu dawek NIN,
- rozkładu krzywych czasu do wystąpienia ostrego zaostrzenia dla NIN + SoC i SoC,
- rozkładu krzywych przeżycia całkowitego dla NIN + SoC i SoC,
- maksymalnej liczby ostrych zaostrzeń choroby,
- kosztu SoC,

- kosztu hospitalizacji na oddziale specjalistycznym,
- kosztu hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii,
- średniej liczby procedur (hospitalizacja, wizyty specjalistyczne, tlenoterapia) na pacjenta na cykl,
- kosztów opieki terminalnej,
- perspektywa analizy.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Dane dotyczące początkowych charakterystyk pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z badania INBUILD [8, 9]. Wykorzystano dane pacjenckie (*patient-level data*). Zgodnie z założeniem autorów oryginalnego modelu, podczas symulacji generowane są dane losowego pacjenta posiadającego następujące cechy:

- wiek,
- płeć,
- procent wartości należnej FVC (%FVC),
- wartość użyteczności EQ-5D (w ramach niniejszej analizy uwzględniono normy polskie),
- obecność wzorca zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP),
- wystąpienie względnego spadku FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
- wystąpienie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania [8].

Powyższe cechy zostały wybrane ze względu na ich istotność w co najmniej jednej z analiz regresji wykorzystanych w modelu ekonomicznym. Płeć została włączona jako dodatkowa charakterystyka pacjentów, ponieważ uznano ją za cechę o znaczeniu klinicznym. Średnie charakterystyki początkowe i odchylenia standardowe uwzględnionych parametrów przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka początkowa pacjentów na podstawie badania INBUILD [8, 9]

Parametr	Wartość	
Liczba pacjentów	663	
Wiek (średnia w latach [SD])	65,75 (9,77)	
Płeć (n [%])	Mężczyźni	356 (53,7%)
	Kobiety	307 (46,3%)
Procent wartości należnej FVC (średnia w % [SD])	68,98% (15,62%)	
Wartość użyteczności EQ-5D (normy polskie) na początku badania (średnia [SD])	██████████	
Obecność wzorca UPI (n [%])	412 (62,1%)	

Parametr	Wartość
Względny spadek FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania (n [%])	207 (31,1%)
Nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania (n [%])	123 (18,6%)

W ramach analizy wylosowano 500 zestawów charakterystyk na podstawie przedstawionych powyżej średnich wartości parametrów z badania INBUILD przy użyciu wielowymiarowego rozkładu normalnego. Następnie wykonywano symulacje dla poszczególnych pacjentów. Wylosowany zestaw charakterystyk pacjenta stosowano jednocześnie w obu ramionach w ten sam sposób, ponieważ charakterystyki nie różniły się istotnie między ramionami [8].

3.2. Efektywność interwencji

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu INBUILD był spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzony w ml/rok. Stosunek zmierzonego FVC do znormalizowanej względem płci, wieku oraz wzrostu wartości przewidywanej FVC określa się jako procent wartości należnej FVC (%FVC) i jest w badaniach jednym z parametrów najczęściej określających funkcję płuc [4, 8].

Autorzy oryginalnego modelu do danych pacjenckich z badania INBUILD dopasowali liniowy model efektów mieszanych (ang. *linear mixed effects model*) pozwalający przewidzieć wskaźnik %FVC u pacjentów w kolejnych cyklach modelu ekonomicznego. Równanie to opracowano na podstawie analizy post-hoc danych z badania INBUILD z wykorzystaniem modeli niezależnych i ogólnych. Modele niezależne zostały skonstruowane osobno dla ramion NIN + SoC oraz SoC, natomiast model ogólny analizuje oba ramiona łącznie poprzez uwzględnienie rodzaju stosowanej terapii jako współzmiennnej regresji, biorąc pod uwagę względne różnice między ramionami. W analizie podstawowej uwzględniono modele niezależne dla NIN + SoC i SoC w zależności od tego, na jakiej terapii aktualnie znajduje się pacjent. W przypadku pacjenta włączonego w ramieniu NIN + SoC model regresji dla NIN + SoC stosowany jest do momentu przerwania terapii NIN – następnie wartość %FVC dożywno wyznaczana jest są zgodnie z modelem regresji dla SoC [8]. W ramach analizy wrażliwości został uwzględniony model ogólny dla efektywności (scenariusz E).

Parametry uwzględnione w modelu spadku czynności płuc zostały wybrane przy użyciu regresji krokowej wstecznej. Eliminacja zmiennych nieistotnych statystycznie za pomocą tej metody była wykonywana osobno dla ramion NIN + SoC i SoC oraz dla modelu ogólnego, dlatego ostateczna liczba uwzględnionych zmiennych w poszczególnych modelach może być różna. W zależności od rozważanego modelu zostały uwzględnione następujące zmienne: wyjściowa wartość %FVC, wiek pacjenta w momencie włączenia do modelu, kryteria progresji ILD, wystąpienie ostrego zaostrzenia. Wystąpienie ostrego zaostrzenia ILD okazało się być zmienną nieistotną statystycznie w regresji

krokowej wstecznej, prawdopodobnie z powodu małej liczby zdarzeń, które wystąpiły w badaniu INBUILD. Jednakże ostre zaostrzenia są silnie związane z pogorszeniem czynności płuc, dlatego ostatecznie zmienna ta została włączona do modelu. Współczynnik regresji dla ostrego zaostrzenia choroby stosowano w danym cyklu, jeżeli ostre zaostrzenie wystąpiło u pacjenta w bieżącym lub w którymkolwiek z poprzedzających go cykli. W modelach uwzględniono ponadto efekty interakcji pomiędzy czasem a pozostałymi parametrami, jeśli okazały się one istotne w regresji krokowej wstecznej.

Współczynniki finalnie uwzględnionych w analizie podstawowej niezależnych liniowych modeli efektów mieszanych dla pacjentów leczonych SoC i nintedanibem przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 2, Tabela 3).

Tabela 2.
Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC dla SoC – analiza podstawowa (modele niezależne)

Nazwa	Współczynnik	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

SE – błąd standardowy

Tabela 3.
Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC dla NIN + SoC – analiza podstawowa (modele niezależne)

Nazwa	Współczynnik	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

SE – błąd standardowy

Współczynniki wykorzystanego w analizie wrażliwości ogólnego liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC z uwzględnieniem rodzaju stosowanej terapii jako współzmienniej przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC – analiza wrażliwości (model ogólny), scenariusz E

Nazwa	Współczynnik	SE
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

SE – błąd standardowy

Na podstawie powyżej określonych modeli regresji w każdym cyklu dla danego pacjenta modelu ekonomicznego wyznaczana jest wartość %FVC. Wartość ta uwzględniana jest następnie w modelu regresji użyteczności stanu zdrowia pacjenta z PF-ILD (por. rozdz. 3.7.2). Ponadto w analizie przyjęto, że spadek wartości %FVC poniżej 40% utożsamiony jest ze zgonem pacjenta (por. rozdz. 3.5). Na podstawie wartości %FVC określane jest również, czy u pacjenta wystąpiła progresja choroby definiowana jako względny spadek wartości %FVC o co najmniej 10% w porównaniu z wartością %FVC sprzed 12 miesięcy. Jest to reprezentowane przez zmienną binarną, która określa, czy w bieżącym lub którymkolwiek z wcześniejszych cykli u danego pacjenta wystąpiła progresja (w przypadku wystąpienia progresji choroby pacjentowi przypisuje się status progresji do końca horyzontu czasowego analizy). Wystąpienie progresji choroby u pacjenta uwzględniane jest w modelu regresji dla użyteczności (por. rozdz. 3.7.2).

3.3. Ostre zaostrzenie choroby

Ostre zaostrzenie (ang. *acute exacerbation*) w przebiegu ILD charakteryzujące się nagłym i zwykle ciężkim pogorszeniem pracy układu oddechowego z nowymi obustronnymi zmętnieniami w obrazie HRCT. Pacjenci z PF-ILD są grupą szczególnie narażoną na ryzyko ostrych zaostrzeń [1]. Wystąpienie ostrego zaostrzenia u pacjenta określono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera wyznaczających czas do wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia z badania INBUILD w ramieniu NIN + SoC i PLC + SoC.

W celu ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera określających czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia z badania INBUILD zastosowano modelowanie parametryczne. Takie podejście jest powszechnie

stosowane, gdy analiza wykracza poza okres obserwacji badania klinicznego. W analizie założono, że model parametryczny będzie stosowany w całym horyzoncie czasowym analizy – obejmowało to również okres analizy, w którym dostępne były dane z badań klinicznych [8].

Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z standardowymi modelami parametrycznymi: wykładniczym, Gompertza, uogólnionym gamma, log-normalnym, log-logistycznym i Weibulla.

Poprawność dopasowania została oceniona za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskiego kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) oraz ocenę wizualną. Przy porównaniu różnych modeli parametrycznych dopasowanych do tych samych danych, najmniejsze wartości AIC/BIC wskazują najlepiej dopasowany model parametryczny.

Zgodnie z założeniami badania klinicznego III fazy INBUILD czas do pierwszego wystąpienia zaostrzenia choroby (TTFAE, ang. *time-to-first acute ILD exacerbation*) został określony jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Ostre zaostrzenieILD zdefiniowano jako ostre, istotnie klinicznie pogorszenie stanu układu oddechowego, charakteryzujące się występowaniem nowych, rozległych zaburzeń pęcherzyków płucnych i spełniające wszystkie poniższe kryteria:

- wcześniejsze lub równoczesne rozpoznanieILD;
- ostre pogorszenie lub rozwój duszności trwający zwykle krócej niż jeden miesiąc;
- charakterystyczny obraz włóknienia w HRCT (nowe obustronne zmętnienia tworzące obraz tzw. matowej szyby i/lub zagęszczenia nałożone na tło, ang. *new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern*),
- pogorszenie nie w pełni wyjaśnione wystąpieniem niewydolności serca lub przeciążeniem płynami [4].

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla wystąpienia zaostrzenia choroby z badania INBUILD w ramionach NIN + SoC i PLC + SoC (Tabela 5).

Tabela 5.
Statystyki ekstrapolacji wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC
Placebo + SoC		
Wykładniczy	670,14	673,94
Uogólniony gamma	673,82	685,23
Gompertza	672,14	679,74
Log-logistyczny	672,15	679,75
Log-normalny	671,82	679,43
Weibulla	672,11	679,71

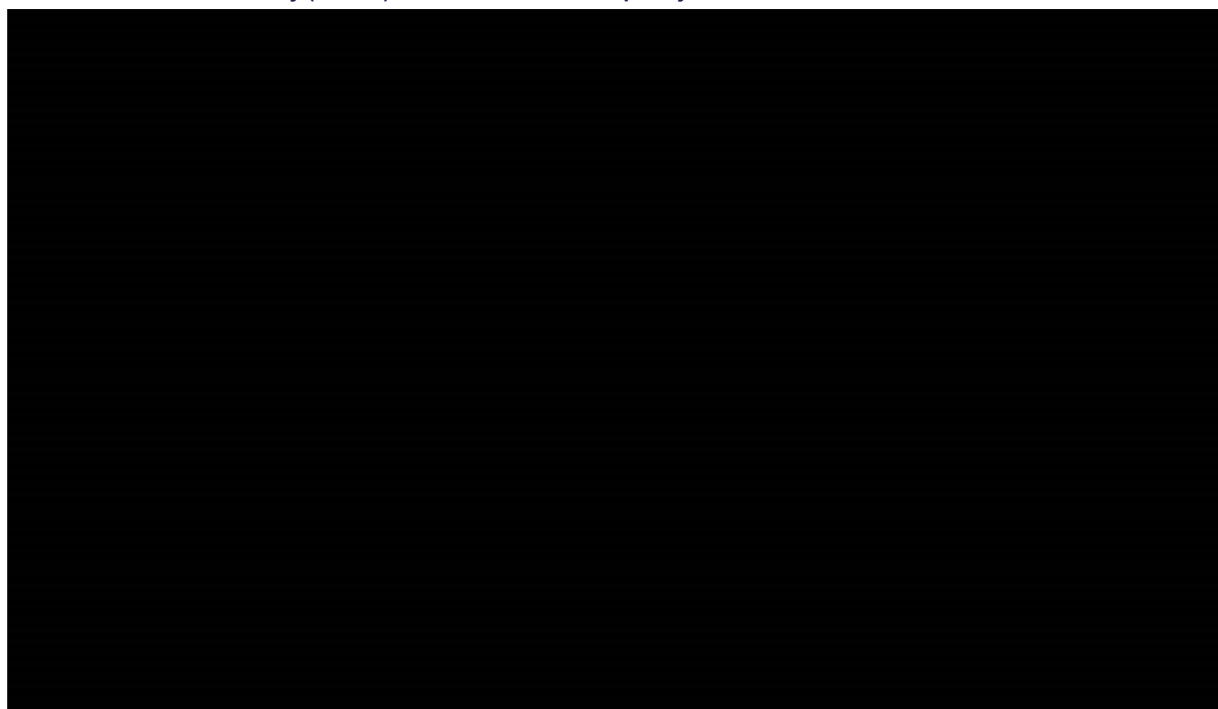
Rozkład	AIC	BIC
Nintedanib + SoC		
Wykładniczy	461,81	465,61
Uogólniony gamma	458,98	470,39
Gompertza	463,48	471,09
Log-logistyczny	463,64	471,25
Log-normalny	462,02	469,63
Weibulla	463,80	471,40

AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarzera

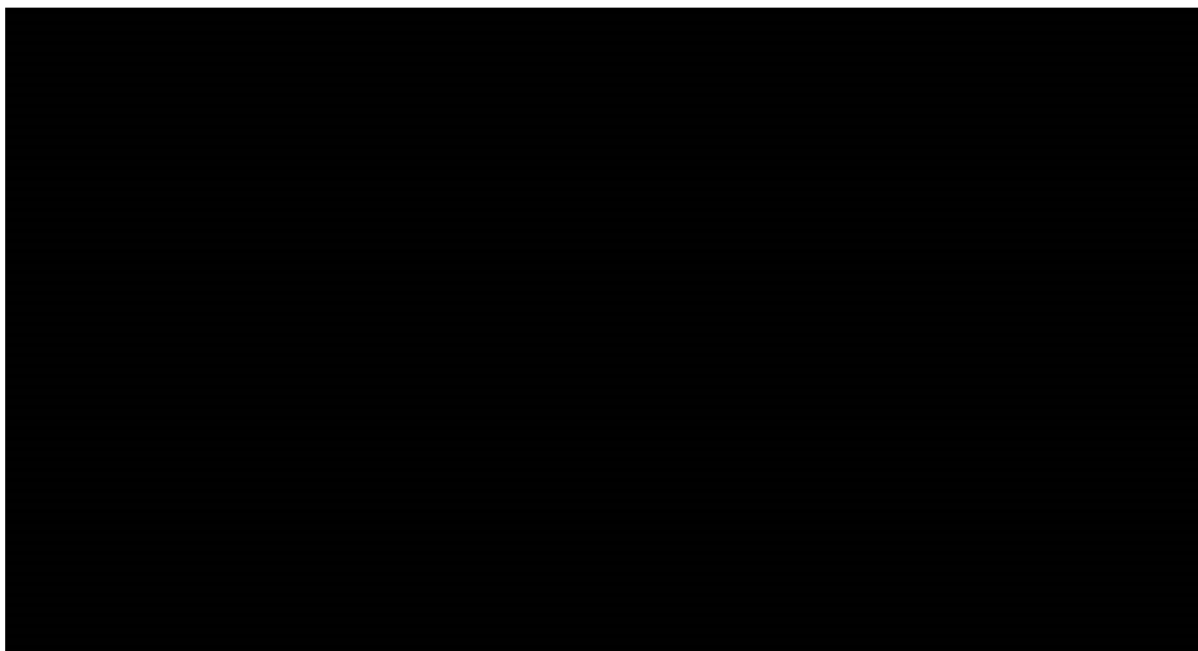
Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera TTF AE w ramionach NIN + SoC i PLC + SoC oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.

Czas do zaostrzenia choroby (TTF AE) dla NIN + SoC – ekstrapolacja



Wykres 2.
Czas do zaostrzenia choroby (TTFAE) dla placebo + SoC – ekstrapolacja



Ze względu na mało prawdopodobny przebieg krzywej ekstrapolowanej dla rozkładu uogólnionego gamma w ramieniu NIN, został on wykluczony z dalszych rozważań.

W przypadku obu ramion najlepsze dopasowanie pod względem statystycznym otrzymano przy zastosowaniu rozkładu wykładniczego (najniższa wartość AIC i BIC). Ocena wizualna również wskazuje na dobre dopasowanie do rzeczywistych danych z badania. Zatem w analizie podstawowej uwzględniono rozkład wykładniczy, co jest zgodne z założeniami oryginalnego modelu. Drugim najlepiej dopasowanym rozkładem do danych w obu ramionach jest rozkład log-normalny i został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 6).

Tabela 6.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia

Scenariusz	NIN + SoC	SoC
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Wykładniczy
Analiza wrażliwości (scenariusz TTFAE)	Log-normalny	Log-normalny

Domyślnie model zakłada, że pacjent może doświadczyć maksymalnie jednego ostrego zaostrzenia choroby w trakcie trwania życia. W modelu dostępna jest również opcja uwzględnienia maksymalnie dwóch lub trzech ostrych zaostrzeń w życiu pacjenta. W takim przypadku ostre zaostrzenia są generowane przez model niezależnie od siebie – po wystąpieniu jednego ostrego zaostrzenia u pacjenta, kolejne zaostrzenie może wystąpić z takim samym prawdopodobieństwem jak pierwsze. Ta sama krzywa czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia ILD (TTFAE) jest wykorzystywana do

symulacji czasu do pierwszego, drugiego i trzeciego ostrego zaostrzenia. Wynika to z faktu, że ostre zaostrzenia występowały stosunkowo rzadko w badaniu INBUILD (brak wystarczającej liczby pacjentów, którzy doświadczyliby drugiego lub trzeciego ostrego zaostrzenia, aby uzyskać właściwe oszacowania modelu).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu PEX Pharmasequence [14] obejmującego wyniki badania syndykatowego przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu, w grupie 309 pacjentów ze spadkiem FVC o minimum 5% lub z istotnym klinicznie pogorszeniem objawów oddechowych lub z nasileniem rozległości lub stopnia włóknienia widoczne w badaniu HRCT, średnia liczba zaostrzeń na pacjenta od momentu rozpoznania choroby wyniosła 1,0. Jedynie 4% pacjentów w tym badaniu miało 2-3 zaostrzenia, a 6% – 4 i więcej zaostrzeń. Na tej podstawie oraz biorąc pod uwagę ograniczone dane w tym zakresie z badania INBUILD, w analizie uwzględniono wystąpienie maksymalnie jednego ostrego zaostrzenia w trakcie trwania życia pacjenta. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnej liczby zaostrzeń dostępnej w modelu ekonomicznym, tj. 3 zaostrzeń (Tabela 7).

Tabela 7.
Maksymalna liczba ostrych zaostrzeń w trakcie trwania życia pacjenta

Scenariusz	Maksymalna liczba ostrych zaostrzeń w trakcie trwania życia pacjenta
Analiza podstawowa	1
Analiza wrażliwości (Scenariusz N_AE)	3

3.4. Czas do przerwania leczenia

3.4.1. Czas do przerwania leczenia NIN

W badaniu klinicznym INBUILD pacjenci mogli przerwać terapię NIN z powodu następujących przyczyn:

- wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- wycofania zgody,
- odchylenia od protokołu,
- z innych powodów [9].

Zgodnie z danymi post-hoc badania INBUILD, około 34% pacjentów przerwało leczenie w ramieniu NIN [8].

Czas do przerwania terapii NIN określono w analizie na podstawie krzywej Kaplana-Meiera czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*) z badania INBUILD. W celu uogólnienia wyników

pochodzących z badania autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma [8].

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przerwania leczenia NIN z badania INBUILD (Tabela 8).

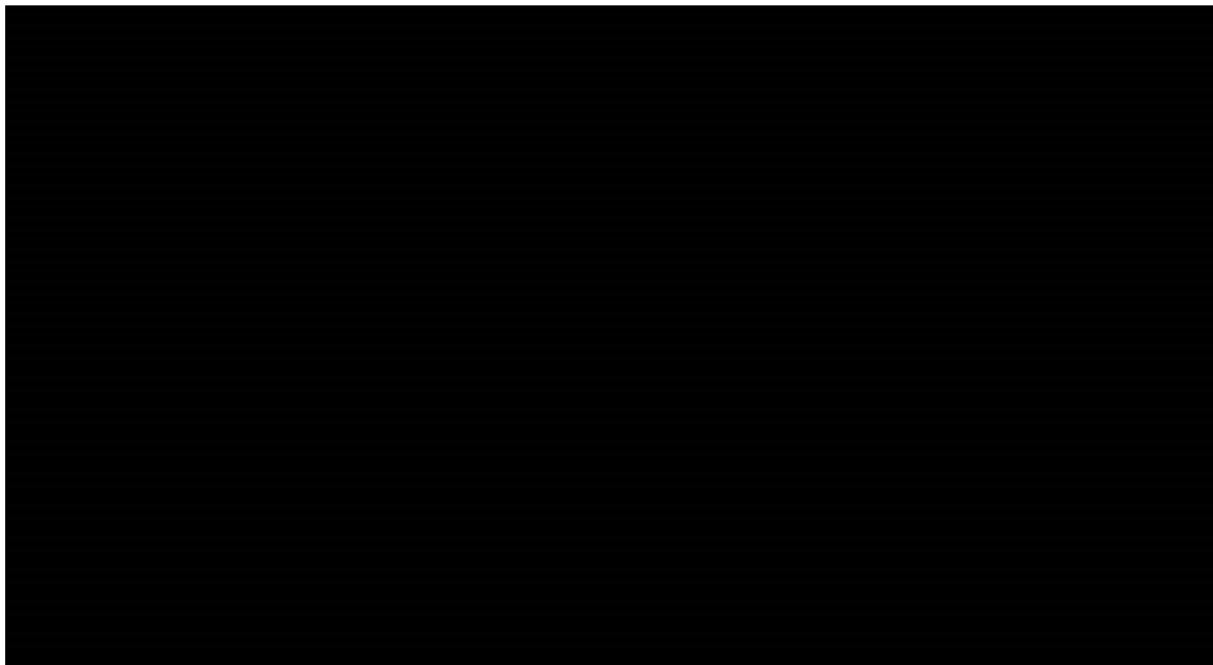
Tabela 8.
Statystyki ekstrapolacji przerwania leczenia NIN - AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1821,34	1825,14
Uogólniony gamma	1809,25	1820,67
Log-logistyczny	1807,88	1815,49
Log-normalny	1808,51	1816,12
Weibulla	1807,53	1815,14

AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarza

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przerwania leczenia w ramieniu nintedanibu oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 3).

Wykres 3.
Czas do przerwania leczenia NIN - ekstrapolacja



Na podstawie najmniejszych wartości AIC/BIC do analizy podstawowej wybrany został model Weibulla. Drugi w kolejności pod względem dopasowania jest rozkład log-logistyczny, który został uwzględniony w analizie wrażliwości,

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 6).

Tabela 9.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii NIN

Scenariusz	NIN
Analiza podstawowa	Weibulla
Analiza wrażliwości (scenariusz ToT)	Log-logistyczny

[Redacted content]

3.4.2. Czas do przerwania leczenia SoC

Biorąc pod uwagę, że terapia SoC w momencie kwalifikacji do badania INBUILD musiała być ustabilizowana, należy się spodziewać, że krzywa ToT dla ramienia placebo + SoC z tego badania dotyczy głównie przerywania terapii zaślepionym placebo, a stosowania SoC nie przerywano lub przerywano w stopniu nieznacznym (brak informacji na ten temat w badaniu) [4, 9].

Zauważyć też należy, że pacjenci włączani do proponowanego programu lekowego będą najpewniej charakteryzować się różnym czasem trwania terapii PF-ILD i etapem choroby. Ponadto, biorąc pod uwagę duże obciążenie związane z PF-ILD i brak skutecznych metod leczenia w populacji docelowej, w przypadku niepowodzenia jednego leku wchodzącego w skład SoC (patrz rozdz. 3.8.1), najpewniej stosowany jest inny lek z tej grupy. W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia PF-ILD, w analizie podstawowej przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywotnio w obu ramionach analizy zgodnie z krzywymi przedstawionymi w rozdz. 3.5. Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku. Założenie takie jest również konserwatywne ze względu na dłuższe przeżycie pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu z SoC, a w konsekwencji dłuższe naliczanie kosztów SoC w ramieniu NIN + SoC.

3.5. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego INBUILD [8]. W oryginalnym modelu ekonomicznym dostarczonym przez Zamawiającego do ekstrapolacji przeżycia całkowitego zastosowanie dwa podejścia: klasyczną metodę dopasowania krzywych parametrycznych oraz ekstrapolacyjną analizę Bayesowską [8, 10, 11]. W pierwszym podejściu wykorzystano standardowe modele parametryczne dla śmiertelności. Modele te obejmowały rozkłady: wykładniczy, Gomperta, uogólniony gamma, log-normalny, log-logistyczny oraz Weibulla. Rozkłady wykładniczy, log-normalny i uogólniony gamma wykazały słabe dopasowanie do danych i nie zostały uwzględnione w modelu [8]. W poniższej tabeli zestawiono parametry AIC oraz BIC wykorzystane w podejściu klasycznym (Tabela 10).

Tabela 10.
Parametry AIC oraz BIC w podejściu klasycznym modelowania przeżycia całkowitego

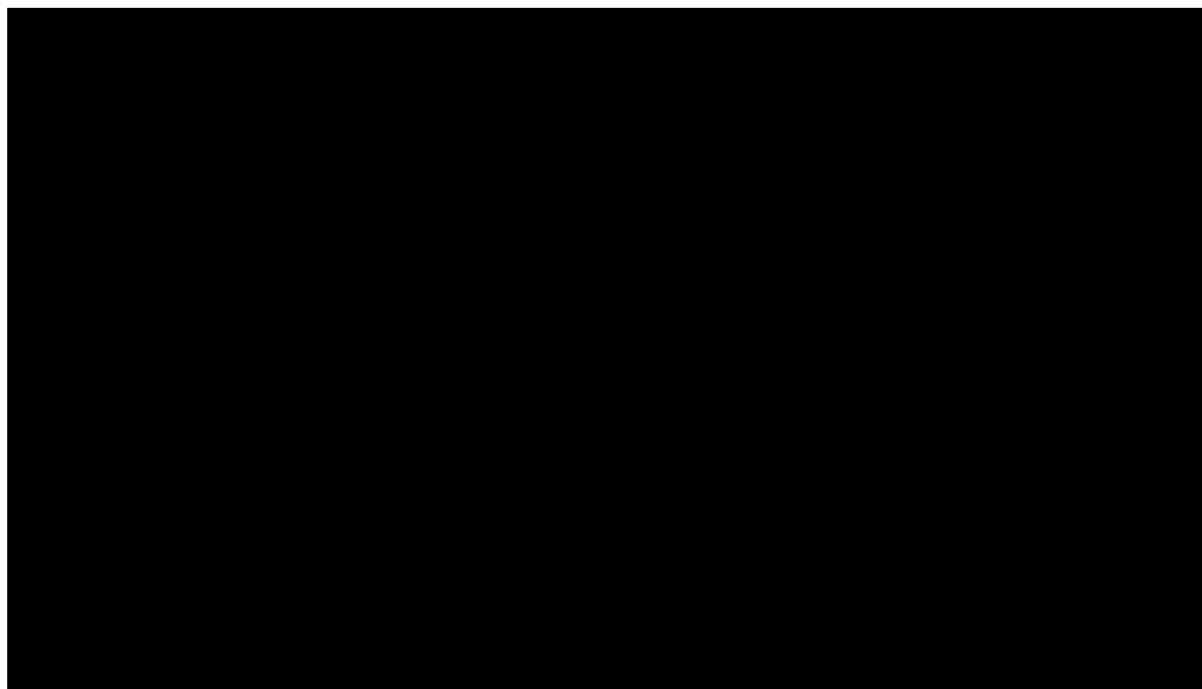
Rozkład	AIC	BIC	Uwagi
Placebo + SoC			
Wykładniczy	842,12	845,92	niewzględniony w modelu
Weibulla	822,36	829,96	-
Log-normalny	825,78	833,39	niewzględniony w modelu

Rozkład	AIC	BIC	Uwagi
Log-logistyczny	822,58	830,19	-
Gompertza	823,38	830,99	-
Uogólniony gamma	824,22	835,63	niewzględzony w modelu
Nintedanib + SoC			
Wykładniczy	690,91	694,71	niewzględzony w modelu
Weibulla	687,06	694,67	-
Log-normalny	690,58	698,19	niewzględzony w modelu
Log-logistyczny	687,43	695,04	-
Gompertza	685,41	693,02	-
Uogólniony gamma	688,70	700,12	niewzględzony w modelu

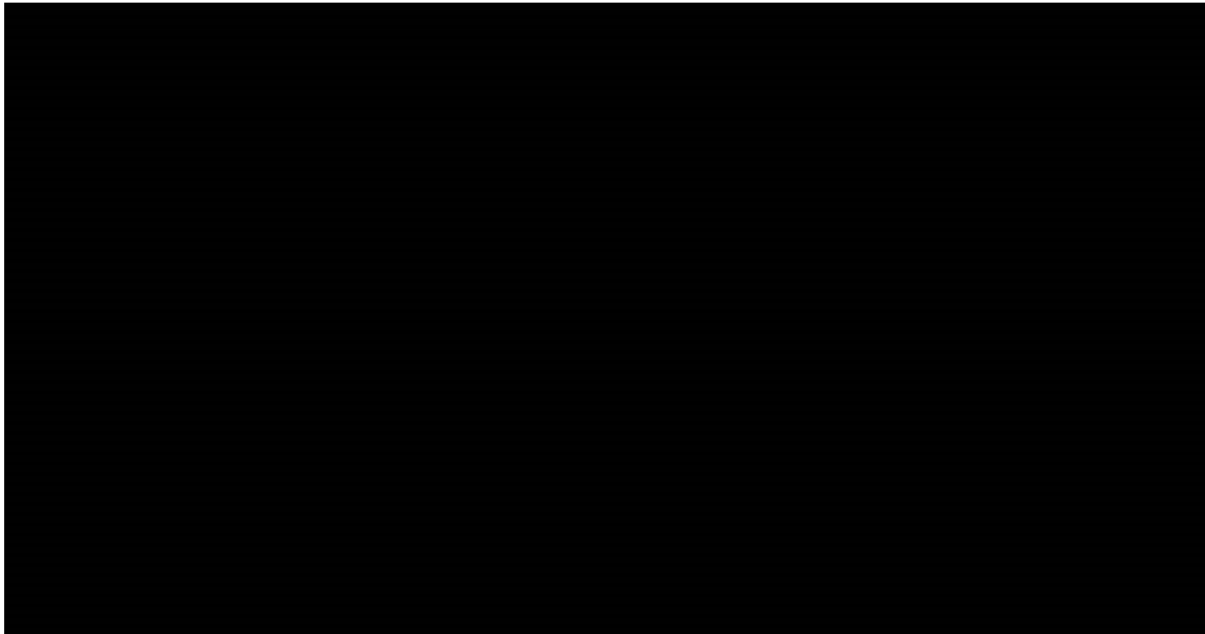
AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarza

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramionach nintedanibu i placebo oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne w podejściu klasycznym (Wykres 4, Wykres 5).

Wykres 4.
Przeżycie całkowite NIN + SoC w podejściu klasycznym – ekstrapolacja



Wykres 5.
Przeżycie całkowite placebo + SoC w podejściu klasycznym – ekstrapolacja



Należy zauważyć, że dane z badania INBUILD są niedojrzałe, przez co klasyczna ekstrapolacja całkowitego przeżycia może prowadzić do niedokładności i dużej różnicy w oszacowaniach pomiędzy rozkładami, zwiększając tym samym niepewność wyników analizy. Z tego względu konieczne było poprawienie dokładności i precyzji ekstrapolowanych szacunków przeżycia całkowitego dla populacji docelowej PF-ILD. W tym celu wykorzystano Bayesowską analizę przeżycia [10, 11]. Analiza ta opiera się na założeniu, że przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD może być podobne do przeżycia pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*). W obliczeniach uwzględniono dane kliniczne dla IPF z badań klinicznych TOMORROW, INPULSIS i INPULSIS-ON. W pierwszej kolejności za pomocą techniki *propensity score matching* do pacjentów z PF-ILD z badania INBUILD dopasowano pacjentów z IPF z wyżej wymienionych badań klinicznych, tak aby wyodrębnić pacjentów ze zbliżoną charakterystyką wejściową. Na tej podstawie wygenerowano dane dotyczące przeżycia całkowitego dla dopasowanych pacjentów z IPF, które następnie ekstrapolowano przy użyciu klasycznych modeli parametrycznych dla każdego ramienia leczenia osobno. Na podstawie porównania kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej wybrano 3 modele najlepiej dopasowane do danych IPF – log-logistyczny, gamma oraz Weibulla. Następnie w oparciu o wartości parametrów kształtu uzyskane dla wymienionych powyżej trzech rozkładów w populacji pacjentów z IPF, przeprowadzono Bayesowską analizę przeżycia dla danych z badania PF-ILD.

W poniższej tabeli zestawiono dopasowania dla modeli przeżycia całkowitego w podejściu Bayesowskim dla PF-ILD (Tabela 17).

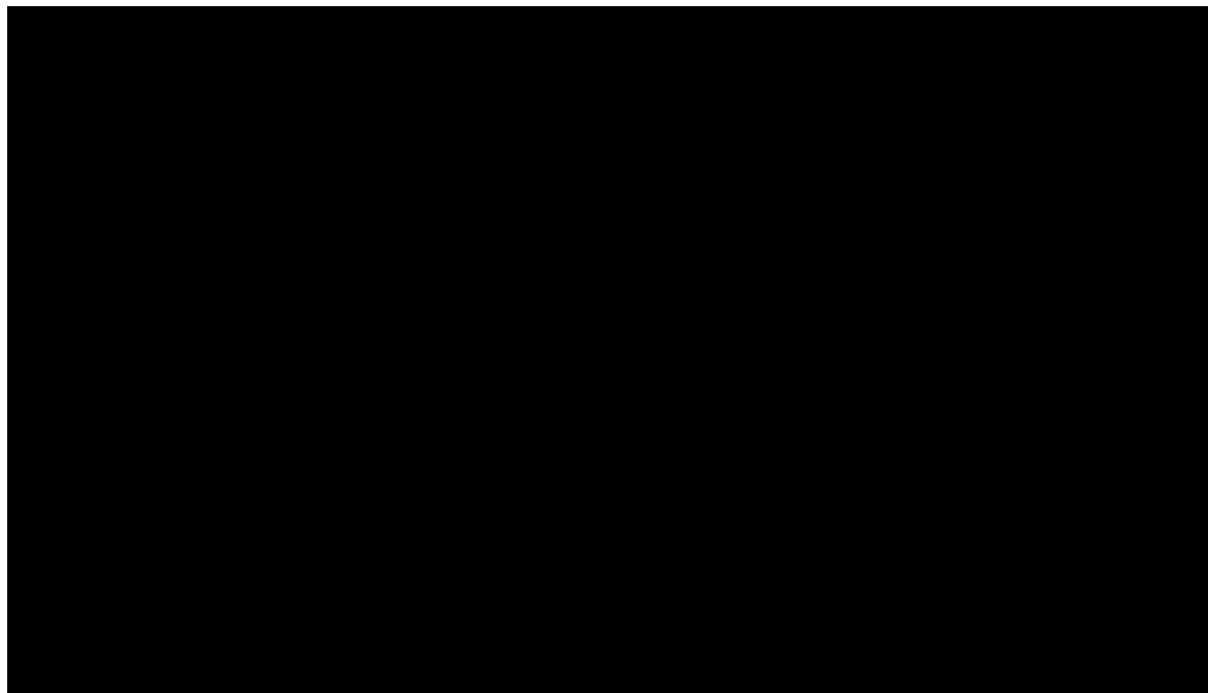
Tabela 11.
Poprawność dopasowania modeli przeżycia całkowitego w podejściu Bayesowskim

Rodzaj modelu	Podejście Bayesowskie		
	Rozkład log-logistyczny	Rozkład gamma	Rozkład Weibulla
Nintedanib + SoC			
AIC	1469,35	1468,81	1468,96
BIC	1476,92	1476,39	1476,54
Placebo + SoC			
AIC	567,05	567,23	567,07
BIC	574,59	574,78	574,62

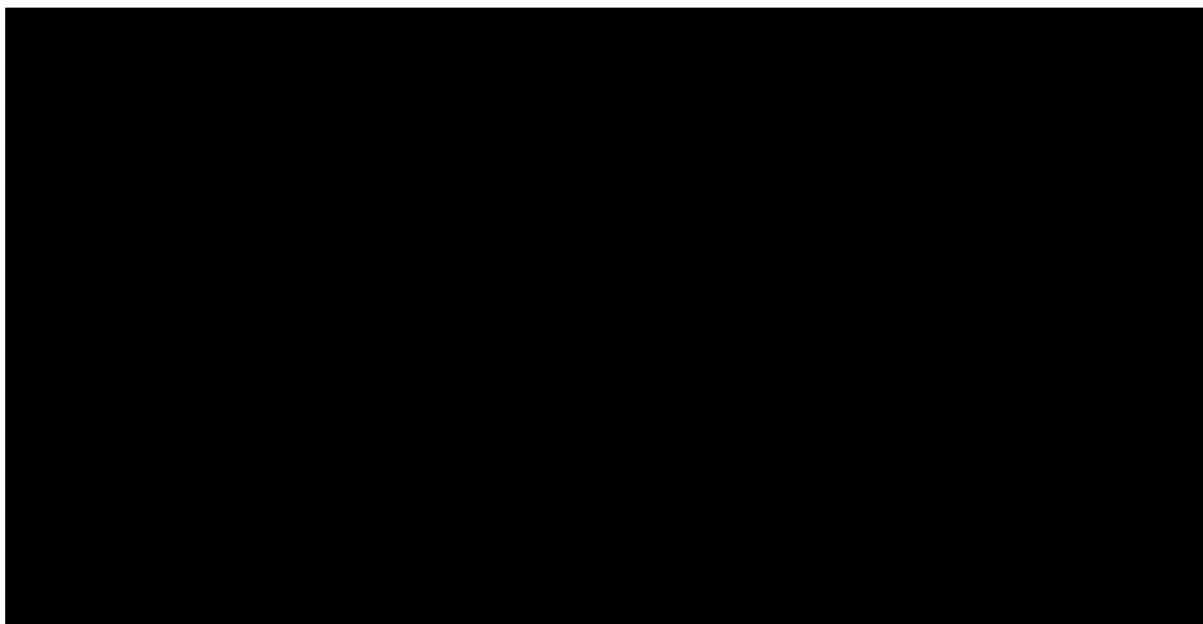
AIC – kryterium informacyjne Akaike, BIC – Bayesowskie kryterium Schwarza

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramionach nintedanibu i placebo oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne w podejściu Bayesowskim (Wykres 6, Wykres 7).

Wykres 6.
Przeżycie całkowite NIN + SoC w podejściu Bayesowskim – ekstrapolacja



Wykres 7.
Przeżycie całkowite placebo + SoC w podejściu Bayesowskim – ekstrapolacja



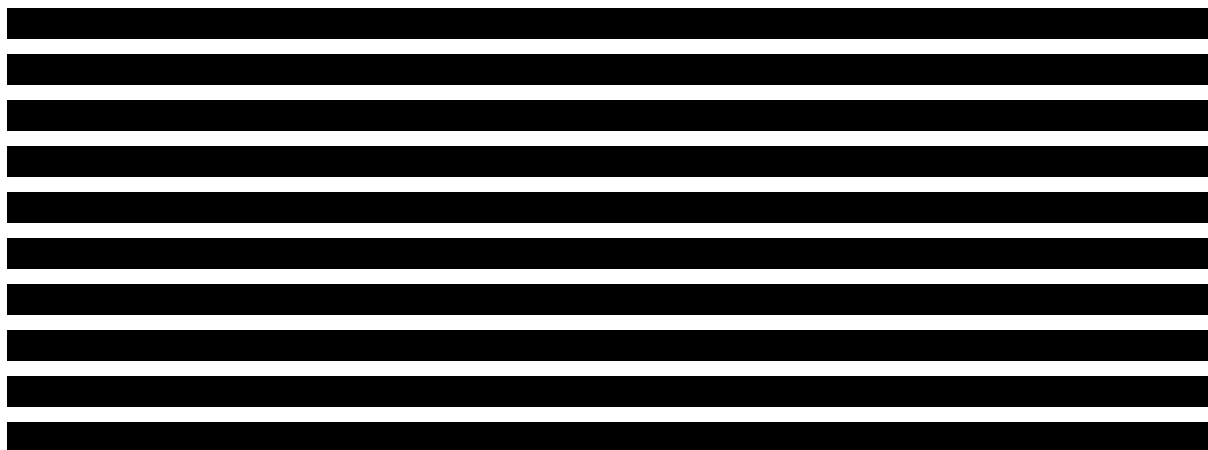
Najniższymi wartościami parametrów AIC oraz BIC dla Bayesowskich modeli przeżycia charakteryzował się rozkład gamma. Jednakże wartości AIC/BIC pozostałych rozkładów mieściły się w zakresie poniżej 1 punktu od najlepszego dopasowania, przez co niemożliwe było określenie najlepszego dopasowania przy użyciu jedynie AIC/BIC.

Mediana czasu przeżycia całkowitego ekstrapolowanych modeli mieściła się w zakresie [redacted] lat w przypadku ramienia placebo oraz [redacted] lat w ramieniu nintedanibu. Dla placebo najniższe wartości czasu przeżycia całkowitego raportowano dla rozkładu Weibulla, natomiast w przypadku nintedanibu dla rozkładu log-logistycznego. Rozkład gamma charakteryzował się najwyższymi wartościami median czasu przeżycia całkowitego zarówno w ramieniu placebo, jak i nintedanibu. Szczegółowe wartości median czasu przeżycia całkowitego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Mediany czasu przeżycia całkowitego w podejściu Bayesowskim

Rozkład	Mediana czasu przeżycia (lata)	
	Placebo + SoC	Nintedanib + SoC
Log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]



The table content is completely redacted with black bars.

(Tabela 13).

Należy zauważyć, że zgodnie z opublikowaną dokumentacją [23–25] finalnie do NICE złożona została analiza ekonomiczna uwzględniająca w ramach analizy podstawowej dla przeżycia całkowitego rozkład Weibulla w podejściu Bayesowskim, zarówno dla ramienia NIN + SoC, jak i placebo + SoC. NICE zakwestionował przyjęcie rozkładu Weibulla dla ramienia placebo, ponieważ może on zawyżać liczbę zgonów w tym ramieniu i wskazał rozkład log-logistyczny jako właściwy dla tego ramienia. Rozkład Weibulla w ramieniu NIN + SoC został uznany przez NICE za odpowiedni. Dlatego w ramach niniejszej analizy dodatkowo rozważono scenariusz analizy wrażliwości OS3, w którym testowano przyjęcie rozkładu Weibulla dla ramienia NIN + SoC przy równoczesnym uwzględnieniu rozkładu log-logistycznego dla ramienia SoC (Tabela 13).

Wykres 8.
Ekstrapolacja przeżycia całkowitego – analiza podstawowa

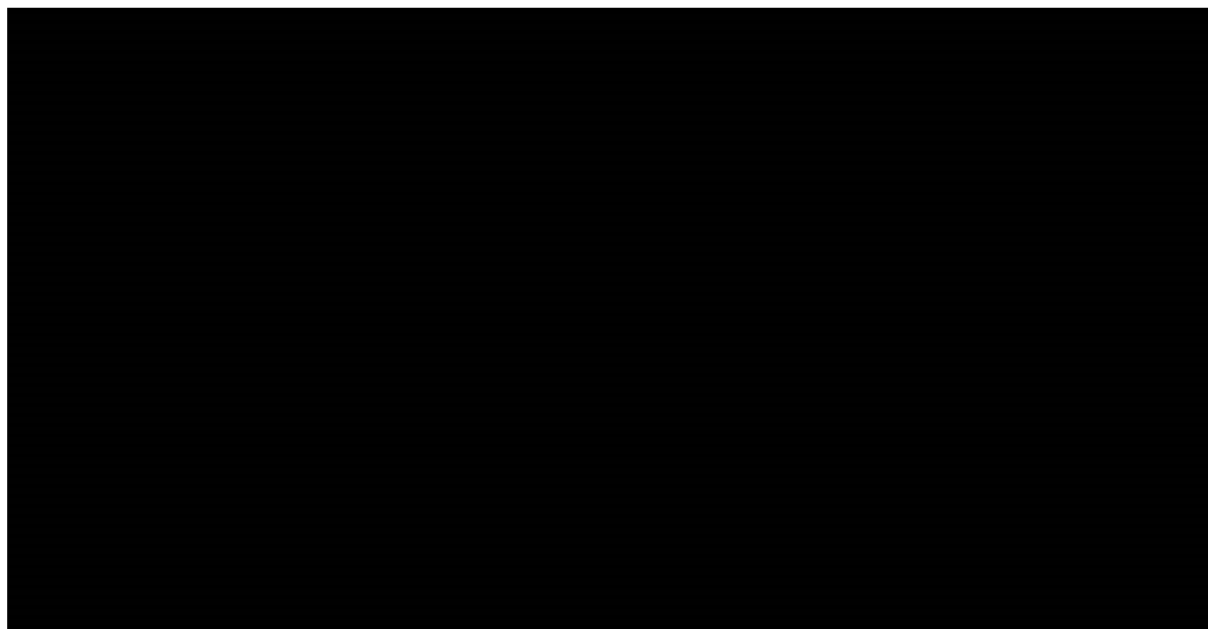


Tabela 13.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite

Scenariusz	NIN + SoC	SoC
Analiza podstawowa	Log-logistyczny (dopasowanie Bayesowskie)	Log-logistyczny (dopasowanie Bayesowskie)
Analiza wrażliwości (scenariusz OS1)	Gamma (dopasowanie Bayesowskie)	Gamma (dopasowanie Bayesowskie)
Analiza wrażliwości (scenariusz OS2)	We bulla (dopasowanie Bayesowskie)	Weibulla (dopasowanie Bayesowskie)
Analiza wrażliwości (scenariusz OS3)	We bulla (dopasowanie Bayesowskie)	Log-logistyczny (dopasowanie Bayesowskie)

Dodatkowo zgodnie z założeniem oryginalnego modelu w analizie przyjęto, że wartość %FVC poniżej 40% jest niemożliwa do utrzymania przez pacjenta i uzyskanie takiej wartości %FVC w modelowaniu utożsamione jest ze zgonem [8, 26, 27]. Przyjęto ponadto, że maksymalny wiek, jaki pacjent może osiągnąć, wynosi 100 lat.

3.6. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) zaczerpnięto z analizy klinicznej [4], w której zestawione zostały dane w tym zakresie z badania INBUILD. Wybrano zdarzenia niepożądane spełniające następujące kryteria, które są zgodne z uwzględnionymi w oryginalnym modelu [8]:

- częstość występowania AE wynosiła >10% w co najmniej jednym ramieniu leczenia,
- zdarzenie niepożądane było związane z zastosowanym leczeniem,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu NIN + SoC była co najmniej 1,5 razy większa niż w ramieniu komparatora.

W oparciu o powyższe kryteria w poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące w obu ramionach modelu (Tabela 14).

Tabela 14.
Częstość Występowania zdarzeń niepożądanych z badania INBUILD

Zdarzenie niepożądane	NIN + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe		
Biegunka	196/332 (59,0%)	59/331 (17,8%)
Nudności	79/332 (23,8%)	19/331 (5,7%)
Wymioty	41/332 (12,3%)	7/331 (2,1%)
Inne		
Podwyższony poziom ALT	36/332 (10,8%)	8/331 (2,4%)
Utrata apetytu	37/332 (11,1%)	10/331 (3,0%)

Uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych ma wpływ na całkowite koszty (rozdz. 3.9.10) oraz użyteczności stanów zdrowia (rozdz. 3.7.3).

Częstości wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały w modelu przeliczone na prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia na cykl (Tabela 15). Przyjęto, że zdarzenia niepożądane mogą wystąpić w każdym cyklu modelu, w którym stosowana jest terapia.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl

Zdarzenie niepożądane	NIN + SoC	PLC + SoC
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe		
Biegunka	0,0709	0,0160
Nudności	0,0221	0,0049
Wymioty	0,0108	0,0018
Inne		
Podwyższony poziom ALT	0,0094	0,0020
Utrata apetytu	0,0097	0,0025

3.7. Użyteczności

3.7.1. Dane literaturowe

W celu odnalezienia danych dotyczących jakości życia pacjentów z PF-ILD dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [28]. Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia publikacji przedstawiono w aneksie niniejszej analizy (rozdz. A.2.2).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnego badania spełniającego założenia przyjętej strategii.

3.7.2. Badanie INBUILD

W ramach badania klinicznego INBUILD zostały zebrane dane dotyczące jakości życia pacjentów. W niniejszej analizie, podobnie jak w modelu oryginalnym, w celu oceny jakości życia pacjentów z PF-ILD leczonych NIN oraz SoC wykorzystano dane z tego badania. Ze względu na fakt, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z PF-ILD (por. rozdz. A.2.2), nie było możliwości implementacji innych danych w ramach dostarczonego modelu ekonomicznego.

Jakość życia pacjentów w badaniu INBUILD została oceniona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Na podstawie danych dostępnych z badania INBUILD autorzy dostosowywanego modelu opracowali liniowy model efektów mieszanych z współczynnikiem losowym, który posłużył określeniu użyteczności stanu zdrowia pacjenta na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjenta (wiek, płeć, rasa, wzorzec włóknienia w HRTC, kryteria progresji ILD, stosowanie metotreksatu w momencie wejścia do modelu, czas od rozpoznania, etiologia ILD), predyktorów zależnych od czasu (%FVC, wystąpienie progresji choroby i trwające ostre zaostrzenie ILD) oraz bazowej użyteczności. Finalnie na podstawie metody krokowej wstecznej wybrano następujące zmienne do modelu regresji użyteczności: bazowa użyteczność pacjenta, obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) i wiek pacjenta w momencie wejścia do modelu, wartość %FVC w danym cyklu, wystąpienie zaostrzenia choroby w bieżącym cyklu oraz wystąpienie progresji choroby w bieżącym lub jednym z wcześniejszych cykli. Dodatkowo uwzględniono efekt losowy w celu jak najlepszego modelowania niepewności wynikających z indywidualnych symulacji pacjentów [8]. W obliczeniach wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model regresji oparty na polskich normach użyteczności [29] (Tabela 16).

Tabela 16.
Współczynniki regresji liniowej opisującej użyteczność stanu zdrowia pacjenta z PF-ILD - normy polskie

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

SD – odchylenie standardowe

3.7.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 3.3, w analizie uwzględniono wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia żołądkowo-jelitowe:
 - biegunka,
 - nudności,
 - wymioty,
- podwyższony poziom ALT,
- utrata apetytu.

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono publikacji raportującej wpływ wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanu zdrowia pacjentów z PF-ILD (rozdz. A.2.2).

W oryginalnym modelu spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń żołądkowo-jelitowych przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego INPULSIS dla pacjentów z IPF. Przyjęto założenie, że nintedanib ma podobny profil bezpieczeństwa niezależnie od rozważanego wskazania. Zgodnie z danymi z badania INPULSIS wystąpienie poważnego zdarzenia żołądkowo-jelitowego prowadzi do wystąpienia spadku użyteczności u pacjenta na poziomie -0,068. W modelu przyjęto połowę tej wartości (-0,034) jako spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzenia żołądkowo-jelitowego w dowolnym stopniu ciężkości. Założenie to zostało potwierdzone w oparciu o wyniki badania III fazy dotyczącego nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca, w którym oszacowano spadek użyteczności w przypadku biegunki stopnia 3/4 na -0,042 (dane niepublikowane) [8]. Wartość spadku użyteczności na poziomie -0,042 dla wystąpienia ciężkiej biegunki sugeruje, że przyjęcie w modelu spadku użyteczności równego -0,034 dla dowolnego zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego jest uzasadnione. Uwzględnioną w oryginalnym modelu wartość -0,034 przyjęto w ramach niniejszej analizy.

W przypadku zdarzeń *Podwyższony poziom ALT* i *Utrata apetytu* przyjęto brak spadku użyteczności, ponieważ zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i dlatego zostały uznane za bezobjawowe.

Zestawienie przyjętych wartości spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło danych
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	-0,034	Model oryginalny (na podstawie badania klinicznego INPULSIS) [8]
Podwyższony poziom ALT	0,000	Założenie
Utrata apetytu	0,000	Założenie

3.8. Zużycie zasobów

3.8.1. Udziały substancji stosowanych w ramach SoC

W trakcie prac nad analizą nie zidentyfikowano danych pozwalających na zróżnicowanie składu SoC stosowanej samodzielnie i w przypadku dodania NIN. W konsekwencji przyjęto, że udziały terapii

wchodzących w skład SoC (patrz rozdz. 2.4) są jednakowe dla obydwu porównywalnych ramion analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Raport PEX Pharmasequence [14] zawierający wyniki badania syndykatowego wśród pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD (raport przeprowadzony w 2021 roku, obejmuje dane za rok 2019) przedstawia aktualnie stosowane leczenie. W grupie pacjentów z szybko postępującym włóknieniem płuc (spadek FVC o minimum 5% lub istotne klinicznie pogorszenie objawów oddechowych lub nasilenie rozległości lub stopnia włóknienia widoczne w badaniu HRCT) dominującą terapią są GKS, wśród których najczęściej stosuje się prednizon (40%) i metyloprednizolon (32%). Oprócz GKS do

najczęściej stosowanych terapii należą inne leki immunosupresyjne, takie jak MMF (14%), MTX (7%), azatiopryna (6%). Pozostałe leki raportowane były u mniej niż 5% pacjentów, należą do nich leki o działaniu miejscowym i objawowym, np. leki wziewne rozkurczające drogi oddechowe. Wyniki raportu wskazują ponadto, że u kilkudziesięciu spośród 309 badanych pacjentów z PF-ILD aktualnie nie stosuje żadnego aktywnego leczenia farmakologicznego [1]. Szczegółowe dane obejmujące udziały poszczególnych terapii w leczeniu pacjentów z PF-ILD w Polsce z raportu PEX Pharmasequence [14] zaprezentowano poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w terapii PF-ILD – ostatnia terapia włóknienia płuc, zlecona przez lekarza do stosowania po opisywanej wizycie lub hospitalizacji*

Terapia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię, N = 209*
Leki immunosupresyjne**	
Prednizon (GKS)	40%
Metylprednizolon (GKS)	32%
Mykofenolan mofetylu	14%
Metotreksat	7%
Azatiopryna	6%
Cyklofosfamid	1%
Ogólnie/Inne ^a (GKS)	1%
Rytuksymab	<1%
Deflazakort (GKS)	<1%
Prednizolon (GKS)	<1%
Pozostałe leki	
Ramipryl	4%
Spirolakton	4%
Torasemid	4%
Budezonid	3%
Hydroksychlorochina	2%
Salbutamol	1%
Formoterol	1%
Nintedanib	1%
Pirfenidon	1%
Badanie kliniczne	1%

* U pacjentów w ostatnich 24 miesiącach zaobserwowano: spadek FVC o minimum 5% lub istotne klinicznie pogorszenie objawów oddechowych lub nasilenie rozległości lub stopnia włóknienia widoczne w badaniu HRCT. **Leki immunosupresyjne o działaniu systemowym/ogólnoustrojowym.
a) Podany odsetek nie reprezentuje grupy GKS ogółem, prawdopodobnie u 1% pacjentów nie sprecyzowano jaki GKS został zlecony do stosowania przez lekarza.

W badaniu INBUILD [8, 9] jako SoC uwzględniono GKS w niskich dawkach (≤ 20 mg / dzień) u ponad 50% pacjentów oraz w wysokich dawkach (> 20 mg/dzień) u 1% pacjentów. Leki immunosupresyjne raportowano ogółem u 1% pacjentów. Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Terapie stosowane w badaniu INBUILD w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu

Rodzaj terapii		NIN + SoC	PLC + SoC
Pacjenci otrzymujący ≥ 1 terapię ^a		57/332 (17%)	59/331 (18%)
GKS w niskich dawkach ^b	Ogółem	174/332 (52%)	179/331 (54%)
	Ogółem	3/332 (1%)	5/331 (2%)
GKS w wysokich dawkach	Meprednizon	1/332 (<1%)	2/331 (1%)
	Prednizon	2/332 (1%)	2/331 (1%)
	Prednizolon	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Leki immunosupresyjne stosowane przeciwko ILD	Ogółem	3/332 (1%)	4/331 (1%)
	Mykofenolan mofetylu	2/332 (1%)	1/331 (<1%)
	Cyklosporyna	0/332 (0%)	2/331 (1%)
	Rytuksymab	1/332 (<1%)	0/331 (0%)
	Takrolimus	0/332 (0%)	1/331 (<1%)

a) Z wykluczeniem GKS w niskich dawkach

b) Dane z publikacji Cottin 2021

W analizie podstawowej udziału poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC zaczerpnięto z badania klinicznego INBUILD [8, 9]. Podejście takie zapewnia zachowanie spójności między uwzględnionymi w modelu danymi o efektywności SoC oraz kosztami jej stosowania. Do analizy uwzględniono leki, które stosowane były u co najmniej 1% pacjentów w całej populacji badania (NIN + SoC i PLC + SoC): GKS w niskich dawkach oraz prednizon w wysokich dawkach.

W badaniu klinicznym jako GKS w niskich dawkach określono prednizon lub jego odpowiednik [30]. W analizie przyjęto taką samą substancję czynną jak dla GKS w wysokich dawkach, tj. prednizon. Inne leki immunosupresyjne w łącznej populacji badania klinicznego stosowane były u mniej niż 0,5% pacjentów i z tego względu nie zostały uwzględnione w analizie.

W analizie wrażliwości udziału poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC określono na podstawie wyników z raportu PEX Pharmasequence (scenariusz SoC_D). Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego jako terapię standardową stosowaną w leczeniu pacjentów z PF-ILD uznano refundowane w Polsce w rozważanym wskazaniu leki immunosupresyjne działające systemowo (zalecane w wytycznych praktyki klinicznej), które są stosowane aktualnie u $\geq 1\%$ pacjentów: prednizon, metyloprednizolon, MMF, MTX, azatiopryna oraz cyklofosfamid (Tabela 19) [1, 14, 15].

Poniżej zestawiono udziału terapii stosowanych w ramach SoC w populacji docelowej uwzględnione w modelu w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (Tabela 21).

Tabela 21.
Udziały terapii SoC w populacji docelowej – analiza podstawowa i analiza wrażliwości

Terapia	Udziały
Analiza podstawowa (badanie INBUILD)	
Prednizon w niskich dawkach	53%
Prednizon w wysokich dawkach	1%
Analiza wrażliwości (raport PEX Pharmasequence) – scenariusz SoC_D	
Prednizon	40%
Metylprednizolon	32%
Mykofenolan mofetylu	14%
Metotreksat	7%
Azatiopryna	6%
Cyklofosfamid	1%

3.8.2. Dawkowanie NIN

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla NIN w leczeniu PF-ILD [2], NIN należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego [3] z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ofev [3], zalecana dawka NIN to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę. NIN jest podawany doustnie w formie kapsułki.

Leczenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ofev®, oprócz stosownego leczenia objawowego, może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev® można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Ofev® [3].

W badaniu INBUILD nie przedstawiono danych dotyczących częstości zmniejszania dawki NIN lub okresowego przerwania leczenia NIN w celu opanowania zdarzeń niepożądanych. Dane odnośnie rozkładu dawek w populacji docelowej zaczerpnięto z dokumentów NICE dotyczącego oceny nintedanibu stosowanego w PF-ILD. W przedłożonej w NICE analizie ekonomicznej [24] przyjęto, że 79% pacjentów będzie stosować dawkę 150 mg dwa razy na dobę, zaś pozostałe 21% będzie stosować dawkę 100 mg dwa razy na dobę. Założenie to bazuje na danych dotyczących preskrypcji nintedanibu stosowanego w leczeniu IPF. Ze względu na niedostępność opublikowanych danych

polskich w tym zakresie, w analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednio dane przytaczane w modelu złożonym do NICE.

Biorąc pod uwagę, że przyjęte dane mogą nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce w analizowanym zakresie, w analizie wrażliwości uwzględniono, że 100% pacjentów stosuje dawkę 150 mg dwa razy na dobę (scenariusz NIN_Dos1) lub 50% pacjentów stosuje dawkę 150 mg dwa razy na dobę (scenariusz NIN_Dos2) zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia (por. rozdz. 3.4.1).

Tabela 22.
Rozkład dawek NIN

Wariant analizy	150 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę
Analiza podstawowa	79%	21%
Scenariusz NIN_Dos1	100%	0%
Scenariusz NIN_Dos2	50%	50%

3.8.3. Dawkowanie SoC

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 24.
Dawkowanie prednizonu – analiza podstawowa

Substancja czynna	Dawka dobową [mg]
Prednizon w niskich dawkach	■
Prednizon w wysokich dawkach	■

W analizie wrażliwości leki stosowane w ramach SoC przyjęto zgodnie z raportem PEX Pharmasequence [14] (scenariusz SoC_D, por. rozdz. 3.8.1):

- prednizon,
- metyloprednizolon,
- mykofenolan mofetylu,
- metotreksat,
- azatiopryna,
- cyklofosfamid.

W ramach tego raportu brak jest danych dotyczących dawkowania leków oraz sposobu ich kojarzenia między sobą. Dlatego dawkowanie leków uwzględnionych w ramach SoC ustalono na podstawie [REDACTED] ([REDACTED]) oraz na podstawie wielkości DDD według WHO [31].

W ramach raportu PEX Pharmasequence [14] brak jest informacji, czy prednizon jest stosowany w niskich czy wysokich dawkach. Dlatego dawkę prednizonu w scenariuszu SoC_D analizy wrażliwości ustalono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ([REDACTED]). Metyloprednizolon refundowany jest na wykazie otwartym w postaci tabletek do stosowania doustnego oraz jako roztwór do wstrzykiwań do podania domięśniowego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla metyloprednizolonu podawanego dożylnie, wysokie dawki metyloprednizonu podawane w postaci pulsów dożylnych przez kilka dni stosowane są głównie przy zaostrzeniach choroby, a po początkowym okresie stosowania w nagłych sytuacjach, należy rozważyć przejście na leczenie produktem w postaci wstrzyknięć o wydłużonym okresie działania lub produktem do podawania doustnego [32]. Dodatkowo w odnalezionej publikacji Tony 2021 [33] w populacji pacjentów z zapaleniem płuc z nadwrażliwości stanowiącej podgrupę rozważanej populacji docelowej, metyloprednizolon stosowany był doustnie w

dawce 0,5 mg/kg m.c. W związku z powyższym w analizie przyjęto stosowanie metyloprednizonu w dawce [REDACTED]. Ponadto przyjęto, że w analizie są pacjenci już ustabilizowani pod względem dawkowania metyloprednizonu, nie doliczono zatem dodatkowo kosztów wysokich dawek w pulsach dożylnych. Ewentualne przyjęcie przez pacjenta pulsów dożylnych będzie najprawdopodobniej rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji lub kosztów zaostrzeń choroby, które zostały w analizie uwzględnione w osobnym zakresie (patrz rozdz. 3.9.6, 3.9.9).

Masa ciała pacjentów z PF-ILD wyznaczona została na podstawie danych z badania INBUILD [4] (Tabela 25). Obliczona wartość masy ciała jako średnia ważona liczebnością grup wynosi 76,94 kg. W związku z tym, przyjęta w analizie dawka metyloprednizonu wyniosła 38,5 mg na dobę.

Tabela 25.
Masa ciała pacjentów w badaniu INBUILD [4]

Parametr	NIN + SoC	PLC + SoC	Średnia masa ciała
Liczebność grup	332	331	
Masa ciała [kg], średnia (SD)*	76,93 (16,92)	76,95 (17,98)	76,94

* Dane z raportu EMA 2020.

[REDACTED]

Dobowe dawki leków w mg przyjęte w analizie wrażliwości przedstawione zostały poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Dawkowanie leków – analiza wrażliwości

Substancja czynna	Dawka dobową [mg]	Źródło/uwagi
Prednizon	[REDACTED]	[REDACTED]
Metyloprednizon	[REDACTED]	[REDACTED]
Mykofenolan mofetylu	[REDACTED]	[REDACTED]
Metotreksat	[REDACTED]	[REDACTED]
Azatiopryna	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Dawka dobową [mg]	Źródło/uwagi
Cyklofosfamid	[REDACTED]	[REDACTED]

3.8.4. Częstość hospitalizacji, wizyt specjalistycznych i pozostałych procedur medycznych

[REDACTED]

HOSPITALIZACJA

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

Tabela 31.
Wartości dotyczące hospitalizacji pacjentów przyjęte w analizie

Świadczenie	Analiza podstawowa	Scen. minimalny (Scenariusz HCRU1)	Scen. maksymalny (Scenariusz HCRU2)
Średnia liczba hospitalizacji / rok			
Hospitalizacja związana z włóknieniem płuc	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT bez zastosowania wentylacji mechanicznej	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT z zastosowaniem wentylacji mechanicznej	■	■	■
Średnia liczba hospitalizacji / cykl			
Hospitalizacja związana z włóknieniem płuc	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT bez zastosowania wentylacji mechanicznej	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT z zastosowaniem wentylacji mechanicznej	■	■	■
Średnia liczba dni / hospitalizację			
Hospitalizacja związana z włóknieniem płuc	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT bez zastosowania wentylacji mechanicznej	■	■	■
Hospitalizacja na OAiT z zastosowaniem wentylacji mechanicznej	■	■	■

WIZYTY SPECJALISTYCZNE

Wizyty monitorujące u pacjentów leczonych NIN w ramach programu lekowego rozliczane są w ramach odpowiedniego ryczału rocznego (patrz rozdz. 3.9.4). W związku z tym pacjentom leczonym w ramach programu lekowego nie naliczono kosztów dodatkowych wizyt specjalistycznych.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] W raporcie PEX Pharmasequence [14] w sekcji dotyczącej częstotliwości wizyt w ośrodku podano dla wybranej grupy pacjentów (n=256) średnią wartość 6. Nie jest jasne jednak, czego ta wartość dotyczy. Przy założeniu, że jest to podana średnia roczna liczba wizyt pacjenta w ośrodku, wartość ta nie jest zbieżna z przedstawionym histogramem dotyczącym częstotliwości wizyt w ośrodku wśród 309 pacjentów z PF-ILD, który wskazują na znacznie niższą liczbę wizyt w roku (Tabela 33).

Tabela 33.
Częstotliwość wizyt w ośrodku w 2019 r. – raport PEX Pharmasequence

Parametr	Częściej niż co 3 miesiące	Co 3 miesiące	Co 4-5 miesięcy	Co 6 miesięcy	Rzadziej niż co 6 miesięcy	Nie było	Trudno powiedzieć
Odsetek pacjentów	6%	19%	16%	25%	19%	8%	7%

Na podstawie powyższego histogramu oszacowano, że średnio na jednego pacjenta przypada 2,8 wizyt w ośrodku w ciągu roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

(Tabela 34).

Tabela 34.
Częstość wizyt specjalistycznych – wartości przyjęte w analizie

Wizyta specjalistyczna	Analiza podstawowa	Scen. minimalny (Scenariusz HCRU1)	Scen. maksymalny (Scenariusz HCRU2)
Średnia liczba wizyt / rok	■	■	■
Średnia liczba wizyt / cykl	■	■	■

POZOSTAŁE PROCEDURY MEDYCZNE – TLENOTERAPIA

W tabeli poniżej zestawiono częstości wykonywania innych procedur medycznych u pacjentów z populacji docelowej zgodne [Redacted text] (Tabela 44).

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 36.
Częstość tlenoterapii – wartości przyjęte w analizie

Tlenoterapia domowa	Analiza podstawowa	Scen. minimalny (Scenariusz HCRU1)	Scen. maksymalny (Scenariusz HCRU2)
Średni odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię w roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni tlenoterapii w roku wśród pacjentów, u których jest stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba dni tlenoterapii / rok w populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba dni tlenoterapii / cykl w populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PRZESZCZEPIENIE PŁUC

[REDACTED]

[REDACTED]. Założenie potwierdzają również dane Poltransplant [13], zgodnie z którymi rocznie w całej Polsce wszystkich przeszczepów płuc (bez względu na wskazanie) wykonuje się tylko kilkadziesiąt (Tabela 38).

[Redacted Table]

Tabela 38.
Liczba przeszczepów płuc w Polsce – dane Poltransplant

Parametr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba przeszczepów płuc w Polsce	17	19	24	35	39	43	57	51

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty nintedanibu

[Redacted Table]

[Redacted Table]

3.9.2. Koszty SoC

Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC stosowanych w leczeniu pacjentów z PF-ILD, zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. [15], wyznaczono jako średnią cenę za mg substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie od 01.2021 r. do 12.2021 r. (najnowsze dostępne dane z 12 miesięcy) [34]. Szczegółowe dane dla poszczególnych opakowań leków uwzględnionych w ramach SoC w analizie podstawowej i analizie wrażliwości: prednizonu, metyloprednizolonu, MMF, MTX i azatiopryny przedstawiono w aneksie (rozdz. A.4).

MTX jest dostępny bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia w ramach listy S. W celu określenia udziału pacjentów w wieku 75+ w sprzedaży poszczególnych opakowań MTX wykorzystano dane raportowane w Statystykach NFZ [35] za rok 2020 rok (najnowsze dostępne dane) dotyczące liczby sprzedanych opakowań pacjentom z i bez uprawnienia 75+.

Wyznaczone średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC

Substancja czynna	Cena NFZ za mg	Cena NFZ + pacjent za mg
Prednizon	0,045 zł	0,080 zł
Metyloprednizolon	0,044 zł	0,073 zł
Mykofenolan mofetylu	0,003 zł	0,004 zł
Metotreksat	2,627 zł	2,670 zł
Azatiopryna	0,010 zł	0,011 zł

Cyklofosfamid podawany jest dożylnie raz w miesiącu (por. rozdz. 3.8.3). Ze względu na konieczność hospitalizacji pacjenta w celu podania leku w postaci dożylnej przyjęto, że koszt leku będzie rozliczany w ramach kosztu hospitalizacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (por. rozdz. 3.9.6).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2022 r. [15] cyklofosfamid w postaci dożylnej jest refundowany jedynie w katalogu chemioterapii i jest refundowany w leczeniu nowotworów i amyloidozy. Nie obejmuje zatem pacjentów z PF-ILD. Jednakże w celu walidacji

przyjętego w analizie kosztu leczenia cyklofosfamidem, wyznaczono również koszt cyklofosfamidu na cykl w oparciu o katalog chemioterapii (Tabela 41).

Tabela 41.
Cena cyklofosfamidu podawanego dożylnie – katalog chemioterapii [15]

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Endoxan	200 mg	1 fiol.	5909990240913	14,58 zł	15,31 zł	11,54 zł
Endoxan	1 g	1 fiol.	5909990241019	54,96 zł	57,71 zł	57,71 zł

Do walidacji kosztu cyklofosfamidu określonego na podstawie wyceny JGP niezbędne jest również określenie kosztów podania leku w ramach katalogu chemioterapii [redacted] (por. rozdz. 3.8.3). Koszt podania leku w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [36] (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt podania leków w ramach chemioterapii

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1 zł	390 zł

Przyjmując koszt maksymalnej dawki cyklofosfamidu 10 g na cykl (10 fiolek Endoxan 1 g) oraz koszt podania zgodnie z tabelami powyżej (Tabela 41, Tabela 42), koszt ten jest nadal niższy niż przyjęty w analizie koszt hospitalizacji w ramach grupy H87C *Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni* (967,10 zł vs 1 496,26 zł). Przyjęcie wyższego kosztu cyklofosfamidu jest konserwatywne ze względu na dłuższe przeżycie pacjentów na NIN w porównaniu z SoC, a tym samym dłuższe naliczanie kosztów SoC (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt leczenia cyklofosfamidem / cykl – porównanie kosztów

Parametr	Wartość przyjęta w analizie (Koszt grupy JGP H87C <i>Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni</i>)	Wartość do walidacji (Koszt w ramach chemioterapii)
Koszt leczenia cyklofosfamidem / cykl	1 496,26 zł	967,10 zł

Poniżej (Tabela 44) zestawiono koszty substancji czynnych w przeliczeniu na cykl (30 dni) uwzględniając dawkowanie leków opisanych w rozdziale 3.8.3.

Tabela 44.
Koszty na cykl substancji czynnych wchodzących w skład SoC

Substancja czynna	Dawka dobowa [mg]	Koszt NFZ na cykl	Koszt NFZ + pacjent na cykl
Analiza podstawowa			
Prednizon w niskich dawkach	■	■	■
Prednizon w wysokich dawkach	■	■	■
Analiza wrażliwości			
Prednizon	■	■	■
Metylprednizolon	■	■	■
Mykofenolan mofetylu	■	■	■
Metotreksat	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■
Cyklofosfamid	-	1 496,26 zł	1 496,26 zł

Kompilując powyższe koszty z udziałami substancji czynnych stosowanych w ramach SoC (Tabela 21) opisanych w rozdziale 3.8.1 wyznaczono całkowity koszt terapii SoC na cykl. Wyniki zaprezentowane są poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty SoC na cykl – analiza podstawowa i analiza wrażliwości

Substancja czynna	Udział terapii	Koszt NFZ na cykl	Koszt NFZ + pacjent na cykl
Analiza podstawowa			
Prednizon w niskich dawkach	53,2%	■	■
Prednizon w wysokich dawkach	0,6%	■	■
Łączny koszt SoC	-	■	■
Analiza wrażliwości			
Prednizon	40,0%	■	■
Metylprednizolon	32,0%	■	■
Mykofenolan mofetylu	14,0%	■	■
Metotreksat	7,0%	■	■
Azatiopryna	6,0%	■	■
Cyklofosfamid	1,0%	■	■
Łączny koszt SoC	-	■	■

3.9.3. Koszty podania leku

NIN i większość leków uwzględnionych jako skład SoC w analizie podstawowej i analizie wrażliwości podawane są w postaci doustnej lub wziewnej, dlatego nie uwzględniono dla tych leków dodatkowych kosztów podania.

MTX podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [37], lekarz może zlecić samodzielne podskórne podawanie produktu leczniczego przez pacjenta. W związku z tym w analizie nie uwzględniono kosztu podania MTX.

Jak opisano w rozdziale 3.8.3 cyklofosfamid podawany jest raz w miesiącu dożylnie, dlatego przyjęto, że rozliczanie kosztu leku odbywa się w ramach hospitalizacji, którą uwzględniono przy wyznaczeniu średniego kosztu SoC. Nie doliczono zatem dodatkowego kosztu podania w tym zakresie.

3.9.4. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego

Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz w ramach wizyt monitorujących u pacjentów będących w tym programie [2].

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

3.9.5. Koszt hospitalizacji w OAiT

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (OAiT) określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28 [18]. Brak jest danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych z PF-ILD. W tabeli poniżej zestawiono wybrane kryteria punktacji TISS-28, które uznano za adekwatne dla pacjentów z PF-ILD (Tabela 49).

Tabela 49.
Wybrane kryteria punktacji TISS-28 dla pacjentów z PF-ILD

Kod produktu	Nazwa produktu	Procedury	Liczba punktów TISS-28
1. Czynności podstawowe			
5.57.01.0001000	CZYNNOŚCI PODSTAWOWE - MONITOROWANIE	a) Monitorowanie Pomiar i rejestracja podstawowych parametrów życiowych co 1 h oraz obliczanie bilansu płynowego co najmniej 2 x dziennie.	5 pkt
5.57.01.0001001	CZYNNOŚCI PODSTAWOWE - LABORATORIUM	b) Laboratorium Pobieranie próbek krwi do badań laboratoryjnych biochemicznych lub mikrobiologicznych.	1 pkt
5.57.01.0001002	CZYNNOŚCI PODSTAWOWE - JEDEN LEK	c) Jeden lek Podanie 1 leku każdą drogą (wlew elektrolitu bez dodatku leków lub immunoglobulin nie wlicza się do punktacji). (punktacja 1c wyklucza 1d i 1e)	1 pkt
5.57.01.0001003	CZYNNOŚCI PODSTAWOWE - DWA LEKI	d) Dwa leki Podanie 2 leków każdą drogą (wlew elektrolitu bez dodatku leków lub immunoglobulin nie wlicza się do punktacji). (punktacja 1 d wyklucza 1c i 1e)	2 pkt
5.57.01.0001004	CZYNNOŚCI PODSTAWOWE - WIELE LEKÓW	e) Wiele leków Podanie więcej niż 2 leków – nie dotyczy immunoglobulin (punktacja 1e wyklucza 1c i 1d). Zaliczenie tego punktu nie wyklucza uzyskania dalszych punktów: leki wazoaktywne, wymuszona diureza.	4 pkt

Kod produktu	Nazwa produktu	Procedury	Liczba punktów TISS-28
2. Oddychanie			
5.57.01.0002000	ODDYCHANIE - WENTYLACJA MECHANICZNA	a) Wentylacja mechaniczna Wszystkie formy wentylacji mechanicznej.	5 pkt.
5.57.01.0002004	ODDYCHANIE - FIZJOTERAPIA ODDECHOWA	e) Fizjoterapia oddechowa Fizykoterapia, inhalacje, nebulizacje.	1 pkt.

Zgodnie z powyższą punktacją pacjent z PF-ILD może mieć naliczone maksymalnie:

- 11 punktów TISS-28 w przypadku braku wentylacji mechanicznej,
- 16 punktów TISS-28 w przypadku konieczności wentylacji mechanicznej.

Jednocześnie zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [18] najniżej wycenianą procedurą w ramach OAiIT jest „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt”. Pacjenci z PF-ILD zarówno w przypadku braku, jak i konieczności wentylacji mechanicznej, mają zatem liczbę punktów TISS-28 niższą niż minimalna wskazana w Zarządzeniu Prezesa NFZ (19 pkt). Dlatego w analizie podstawowej jako koszt osobodnia na OAiIT przyjęto koszt procedury „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt” bez względu na zastosowanie wentylacji mechanicznej.

Ponieważ jednak wentylacja mechaniczna według skali TISS-28 wyceniona jest na 5 pkt, w ramach analizy wrażliwości dla pacjentów stosujących wentylację mechaniczną przyjęto koszt OAiIT na podstawie procedury wycenionej o 5 pkt wyżej w skali TISS-28, tj. „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt”. Ze względu na niepewność w szacowaniu liczby punktów TISS-28 dla pacjentów z PF-ILD, rozważono ponadto analizę wrażliwości, w której jako koszt osobodnia na OAiIT dla pacjentów z wentylacją mechaniczną i bez przyjęto średni koszt ze wszystkich dostępnych procedur wycenionych dla pacjentów dorosłych na OAiIT (tabelę ze wszystkimi procedurami przedstawiono w aneksie – rozdz. A.1). Zestawienie kosztów OAiIT przyjętych w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt za osobodzień hospitalizacji na OAiIT

Scenariusz	Koszt za osobodzień		Źródło
	Hospitalizacja na OAiIT bez wentylacji mechanicznej	Hospitalizacja na OAiIT z wentylacją mechaniczną	
Analiza podstawowa	850,68 zł	850,68 zł	Koszt procedury „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt” [18]

Scenariusz	Koszt za osobodzień		Źródło
	Hospitalizacja na OAiIT bez wentylacji mechanicznej	Hospitalizacja na OAiIT z wentylacją mechaniczną	
Analiza wrażliwości (scenariusz ICU1)	850,68 zł	1 182,19 zł	Koszt procedur „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt” oraz „Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt” [18]
Analiza wrażliwości (scenariusz ICU2)	3 234,11 zł	3 234,11 zł	Średni koszt ze wszystkich dostępnych procedur wycenionych dla pacjentów dorosłych na OAiIT [18]

3.9.6. Koszt hospitalizacji na oddziale specjalistycznym

Koszty hospitalizacji na oddziale specjalistycznym określono na podstawie katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) jako średnią wartość jednostek hospitalizacji (dane za rok 2020) według statystyk NFZ [40].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Tabela 53.
Koszt hospitalizacji na oddziale specjalistycznym – wartości przyjęte w analizie

Scenariusz	Koszt hospitalizacji	Źródło
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz minimalny (Hosp1)	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz maksymalny (Hosp2)	[Redacted]	[Redacted]

3.9.7. Koszt wizyt specjalistycznych

W analizie przyjęto, że koszt wizyt specjalistycznych dla pacjentów leczonych SoC odbywa się w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Wycenę wizyty przyjęto na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ [17] oraz 129/2021/DSOZ [38]. Uwzględnioną wartość przedstawiono poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt monitorujących wizyt specjalistycznych

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

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

Dane dotyczące częstości wizyt specjalistycznych przedstawiono w rozdziale 3.8.4.

3.9.8. Koszt tlenoterapii

W analizie przyjęto, że koszt za osobodzień tlenoterapii odbywa się w ramach świadczenia *Tlenoterapia w warunkach domowych* (na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ [41] oraz Nr 205/2021/DSOZ [19]). Uwzględnioną wartość przedstawiono poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt za osobodzień tlenoterapii

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt świadczenia
5.10.00.0000006	Tlenoterapia w warunkach domowych ^b	11,49	1 zł	11,49 zł

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

b) za osobodzień, w tym koszt środków technicznych

Dane dotyczące średniej liczby dni tlenoterapii na pacjenta przedstawiono w rozdziale 3.8.4.

3.9.9. Koszt leczenia ostrych zaostrzeń

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

Tabela 57.
Koszt leczenia ostrych zaostrzeń

Scenariusz	Koszt leczenia epizodu ostrego zaostrzenia	Źródło
Analiza podstawowa		
Scenariusz minimalny (Hosp1)		
Scenariusz maksymalny (Hosp2)		

3.9.10. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (por. rozdz. 3.6):

- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- podwyższony poziom ALT,
- utrata apetytu.

Powyższe zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w analizie bez względu na stopień ciężkości na podstawie danych z badania klinicznego INBUILD. Zgodnie z wynikami tego badania przedstawionymi w ramach analizy klinicznej, jedynie w przypadku biegunki dostępne były dane pozwalające wyodrębnić pacjentów z biegunką w stopniu co najmniej 3 (Tabela 58) [4]. U żadnego pacjenta nie wystąpiła biegunka 4–5. stopnia.

Tabela 58.

Zdarzenia niepożądane związane z biegunką raportowane do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – badanie INBUILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Biegunka ogółem	222/332 (67%)	79/331 (24%)
Biegunka 3. stopnia	23/332 (7%)	5/331 (2%)
Biegunka 4–5. stopnia	0/332 (0%)	0/331 (0%)

Na podstawie powyższych danych wyznaczono, że odsetek pacjentów z biegunką, u których występuje stopień ciężkości 3 wynosi 9,3% (Tabela 59). Oznacza to, że pozostali pacjenci z biegunką (90,7%) mieli łagodny przebieg tego zdarzenia.

Tabela 59.

Odsetek pacjentów z biegunką w stopniu co najmniej 3 wśród wszystkich pacjentów, u których wystąpiła biegunka – badanie INBUILD

Parametr	NIN + SoC	PLC + SoC	Ogółem
Odsetek pacjentów z biegunką w stopniu co najmniej 3 wśród wszystkich pacjentów, u których wystąpiła biegunka	10,4% (23/222)	6,3% (5/79)	9,3% (28/301)

W przypadku leczenia łagodnej biegunki w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Punktową wartość wizyty przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ [17] oraz 129/2021/DSOZ [38] (Tabela 60).

Tabela 60.

Koszt leczenia łagodnych zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1 zł	44,00 zł

Koszt leczenia biegunki stopnia 3 zostały przedstawione w publikacji Ługowska 2012 [42]. Koszty raportowane w publikacji zostały oszacowane dla roku 2012, w związku z czym zostały skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego zdrowia (za lata 2013 – 2020) [43]. W poniższych tabelach przedstawiono dane z publikacji Ługowska 2012, przyjęte wskaźniki CPI oraz skorygowany koszt leczenia biegunki 3. stopnia (Tabela 61, Tabela 62).

Tabela 61.

Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
CPI	100,2%	101,9%	99,2%	101,2%	102,0%	103,2%	104,8%	103,1%

Tabela 62.
Koszt leczenia biegunki 3. stopnia zaczerpnięty z publikacji Ługowska 2012

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Skorygowany koszt leczenia
Biegunka 3. stopnia	2 860,00 zł	3 334,26 zł

Na podstawie powyższych danych wyznaczono średni koszt leczenia biegunki, który wyniósł 350,07 zł (Tabela 63).

Tabela 63.
Średni koszt leczenia biegunki

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów	Koszt leczenia AE
Biegunka stopnia ≤ 3	90,7%	44,00 zł
Biegunka 3. stopnia	9,3%	3 334,26 zł
Średni koszt leczenie biegunki		350,07 zł

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ze względu na brak możliwości ich rozróżnienia ze względu na stopień ciężkości, przyjęto koszt leczenia równy kosztowi wizyty specjalistycznej 1-go typu (Tabela 60).

PODSUMOWANIE

Finalne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie zestawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia
Biegunka	350,07 zł
Nudności	44,00 zł
Wymioty	44,00 zł
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	44,00 zł
Zmniejszony apetyt	44,00 zł

3.9.11. Koszty opieki terminalnej

Zgodnie z założeniami modelu globalnego koszt opieki terminalnej naliczany jest wszystkim w ostatnim roku życia chorego [8]. Podobne podejście zastosowano w analizie ekonomicznej dla pirfenidonu w leczeniu IPF [44].

Oszacowania kosztu opieki terminalnej w ostatnim roku życia zostały oparte na danych z raportu Hatziandreu 2008 [45]. W publikacji tej szacowano ekonomiczny wymiar opieki paliatywnej w ostatnim

roku życia pacjentów w Anglii. W ramach tego raportu skonstruowano model Markowa o rocznym horyzoncie czasowym i cyklu jednodniowym dla dwóch grup pacjentów: pacjentów z chorobą nowotworową oraz pacjentów z chorobami serca lub układu oddechowego. Model składał się z trzech stanów, określających miejsce leczenia pacjentów: szpital, hospicjum lub dom. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami określone zostały w oparciu o dane rzeczywiste dotyczące korzystania ze świadczeń medycznych w ostatnim roku życia pacjentów z danej grupy chorobowej. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane dla grupy pacjentów z chorobami serca lub układu oddechowego dotyczące liczby dni pobytu w szpitalu, hospicjum oraz domu w ostatnim roku życia pacjenta (Tabela 65).

Tabela 65.
Liczba dni pobytu w szpitalu, w hospicjum i domu w ostatnim roku życia pacjenta – Hatziandreu 2008

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

Dla dni pobytu pacjenta w hospicjum naliczono koszt osobodnia w hospicjum stacjonarnym, a w przypadku pobytu pacjenta w domu – koszt osobodnia w hospicjum domowym na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ [46] oraz Nr 196/2021/DSOZ [20] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w roku 2021 oraz taryf z powyższych zarządzeń (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury dla hospicjum stacjonarnego i domowego

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Taryfa	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Koszt osobodnia
osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	55,65 zł	339,47 zł
osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,00	54,10 zł	54,10 zł

Koszt wyceny osobodnia pobytu pacjenta w szpitalu przyjęto równy kosztowi hospitalizacji związanej z wykonaniem programu na podstawie Zarządzenia Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [16] (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury dla pobytu w szpitalu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Na podstawie powyższych danych wyznaczono roczny koszt opieki terminalnej, który następnie przeliczono na koszt na cykl modelu, który jest naliczany przez ostatni rok życia chorego (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt opieki terminalnej – koszt przyjęty w analizie podstawowej

Miejsce pobytu pacjenta w ostatnim roku życia	Koszt / dzień	Liczba dni	Koszt roczny
Szpital	486,72 zł	40,2	19 566 zł
Hospicjum	339,47 zł	0,1	34 zł
Dom	54,10 zł	324,7	17 565 zł
Koszt roczny opieki terminalnej			37 165 zł
Koszt opieki terminalnej / cykl (naliczany w ostatnim roku życia chorego)			3 053 zł

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz EoL, w ramach którego nie naliczono pacjentom kosztu opieki terminalnej.

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.3. Analiza PSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 76). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 76.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (25 lat)	5 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
E	Sposób modelowania wskaźnika %FVC u pacjentów w kolejnych cyklach (Modele niezależne dla ramion NIN oraz SoC)	Model ogólny	Alternatywny sposób modelowania (Rozdz. 3.2)
TTFAE	Rozkład krzywych określających czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia dla NIN + SoC i SoC (Wykładniczy)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3)
ToT	Rozkład krzywej określającej czas trwania terapii NIN (Weibull)	Log-logistyczny	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.4.1)
StR	Brak uwzględnienia przerywania leczenia NIN z przyczyn innych niż uwzględnione w badaniu INBUILD	Uwzględnienie przerywania leczenia NIN dla pacjentów, u których nastąpił względny spadek %FVC o 10% w ciągu 12 miesięcy (wpływ jedynie na koszty)	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.1)
OS1		Gamma (dopasowanie Bayesowskie) dla obu ramion	
OS2	Rozkład krzywych określających przeżycie całkowite w ramionach NIN + SoC i SoC (Log-logistyczny (dopasowanie Bayesowskie) dla obu ramion)	Weibull (dopasowanie Bayesowskie) dla obu ramion	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.5)
OS3		Weibull (dopasowanie Bayesowskie) dla ramienia NIN + SoC, Log-logistyczny (dopasowanie Bayesowskie) dla ramienia SoC	
N_AE	Maksymalna liczba ostrych zaostrzeń w trakcie trwania życia pacjenta (1)	3	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.3)
SoC_D	Udziały substancji stosowanych w ramach SoC (Na podstawie badania INBUILD)	Na podstawie raportu PEX Pharmasequence (tyko leki immunosupresyjne)	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.8.1)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
NIN_Dos1 NIN_Dos2	Rozkład dawek NIN (79% 150 mg, 21% 100 mg)	100% 150 mg, 0% 100 mg 50% 150 mg, 50% 100 mg	Alternatywny rozkład dawek (Rozdz. 3.8.2)
HCRU1 HCRU2	Średnia liczba procedur na pacjenta na cykl – hospitalizacja, wizyty specjalistyczne, tlenoterapia ([REDACTED])	[REDACTED] [REDACTED]	Minimalne i maksymalne wartości (Rozdz. 3.8.4)
ICU1 ICU2	Koszt OAIIT (bez wentylacji mechanicznej: 850,68 zł, z wentylacją mechaniczną: 850,68 zł)	Bez wentylacji mechanicznej: 850,68 zł, z wentylacją mechaniczną: 1 182,19 zł Bez wentylacji mechanicznej: 3 234,11 zł, z wentylacją mechaniczną: 3 234,11 zł	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.9.5)
Hosp1 Hosp2	Koszt hospitalizacji na oddziale specjalistycznym [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	Minimalne i maksymalne wartości (Rozdz. 3.9.6)
EoL	Uwzględnienie kosztu opieki terminalnej	Brak uwzględnienia kosztu opieki terminalnej	Rozdz. 3.9.11
P	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Rozdz. 2.5

5.2. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The image displays a large table with a grid structure. The top row is highlighted in light purple. The table contains approximately 15 columns and 18 rows. Most of the text within the cells is obscured by black redaction boxes. The visible text includes headers at the top and some isolated characters within the rows, such as 'I', 'II', and 'III' in the first column, and '1', '2', and '3' in the second column. The overall layout suggests a detailed data table, possibly a cost-effectiveness or quality-of-life analysis, where specific values are being redacted for confidentiality or clarity.

	Koszty				Efekty				Wartość				
	Wzrost	Opad	Stabilizacja	Wzrost	Opad	Stabilizacja	Wzrost	Opad	Stabilizacja	Wzrost	Opad	Stabilizacja	Wzrost
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Leczenie			Leczenie			Leczenie			Leczenie			Leczenie		

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą. Odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dotyczących pacjentów z PF-ILD:

- CADTH 2021 [47],
- SMC 2021 [48],
- PBAC 2021 [49, 50],
- Westerink 2020 [51],
- NICE 2021 [23–25].

Ze względu na brak dostatecznej ilości danych w przypadku analizy SMC 2021 (wynik w postaci parametru ICUR) nie dokonano walidacji konwergencji niniejszej analizy z analizą SMC 2021. Również analiza NICE nie zawierała wyników umożliwiających porównanie jej z wynikami niniejszej analizy (większość wyników zaczerniona).

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analizy CADTH 2021 [47] dokonano jedynie zmian stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych (1,5%). Analiza została przeprowadzona w 25-letnim horyzoncie czasowym, co bezpośrednio odpowiada horyzontowi niniejszej analizy, w związku z tym parametr ten nie został zmieniony. Wyniki analiz CADTH 2021 [47] oraz niniejszej analizy zamieszczone zostały w poniższych tabelach (Tabela 79, Tabela 80).

Tabela 79.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami CADTH 2021 – QALY

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	CADTH 2021	Niniejsza analiza
Analiza złożona do CADTH				
NIN + SoC	Dyskontowania efektów zdrowotnych 1,5%	QALY	3,04	■
SoC		QALY	1,95	■
NIN + SoC vs SoC		Różnica QALY	1,09	■
Wyniki po korekcie CADTH				
NIN + SoC	Dyskontowania efektów zdrowotnych 1,5%	QALY	2,85	■
SoC		QALY	1,93	■
NIN + SoC vs SoC		Różnica QALY	0,92	■

Tabela 80.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami CADTH 2021 – LY

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	CADTH 2021	Niniejsza analiza
Wyniki po korekcie CADTH				
NIN + SoC	Dyskontowania efektów zdrowotnych 1,5%	LY	4,44	■
SoC		LY	3,06	■
NIN+ SoC vs SoC		Różnica LY	1,38	■

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analizy PBAC 2021 [49] wyniki zostały one wygenerowane przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego (15 lat). Wyniki analizy PBAC 2021 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 81, Tabela 82).

Tabela 81.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami PBAC 2021 – QALY

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	PBAC 2021	Niniejsza analiza
NIN	Horyzont 15-letni	QALY	2,41	■
Placebo + SoC		QALY	1,64	■
NIN vs Placebo + SoC		Różnica QALY	0,77	■

Tabela 82.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami PBAC 2021 – LY

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	PBAC 2021	Niniejsza analiza
NIN	Horyzont 15-letni	LY	3,74	■
Placebo + SoC		LY	2,63	■
NIN vs Placebo + SoC		Różnica LY	1,11	■

W celu porównania niniejszej analizy z wynikami analizy Westerink 2020 [51] dokonano zmiany zarówno horyzontu czasowego, jak i stopy dyskontowej. Wyniki analizy Westerink 2021 oraz niniejszej analizy zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Westerink 2020

Interwencja	Parametry dostosowanie w ramach walidacji	Kategoria	Westerlink 2020	Niniejsza analiza
NIN	Horyzont 20-letni, Dyskontowania efektów zdrowotnych (1,5%)	QALY	bd.	■
UC (ang. <i>Usual care</i>)		QALY	bd.	■
NIN vs UC		Różnica QALY	0,97	■

bd – brak danych

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

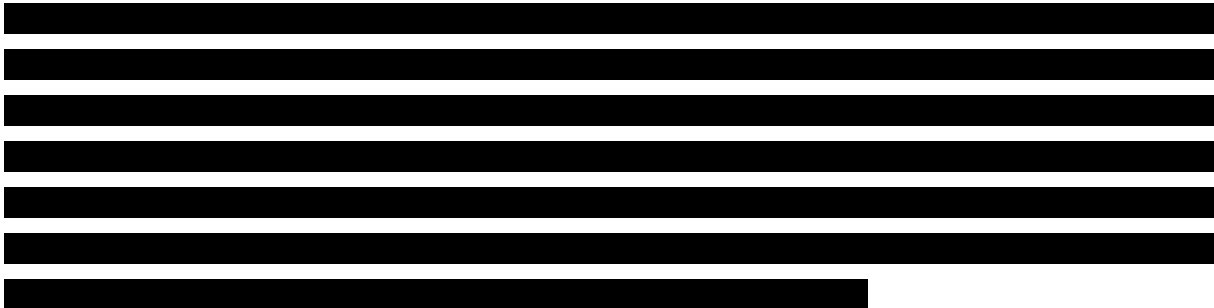
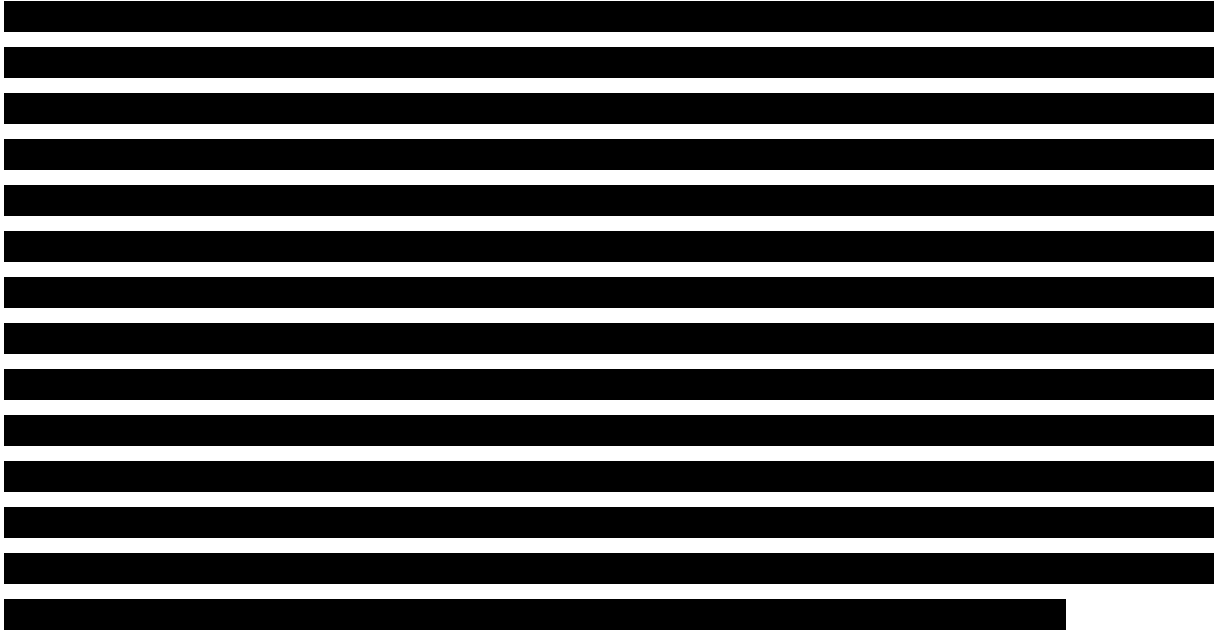
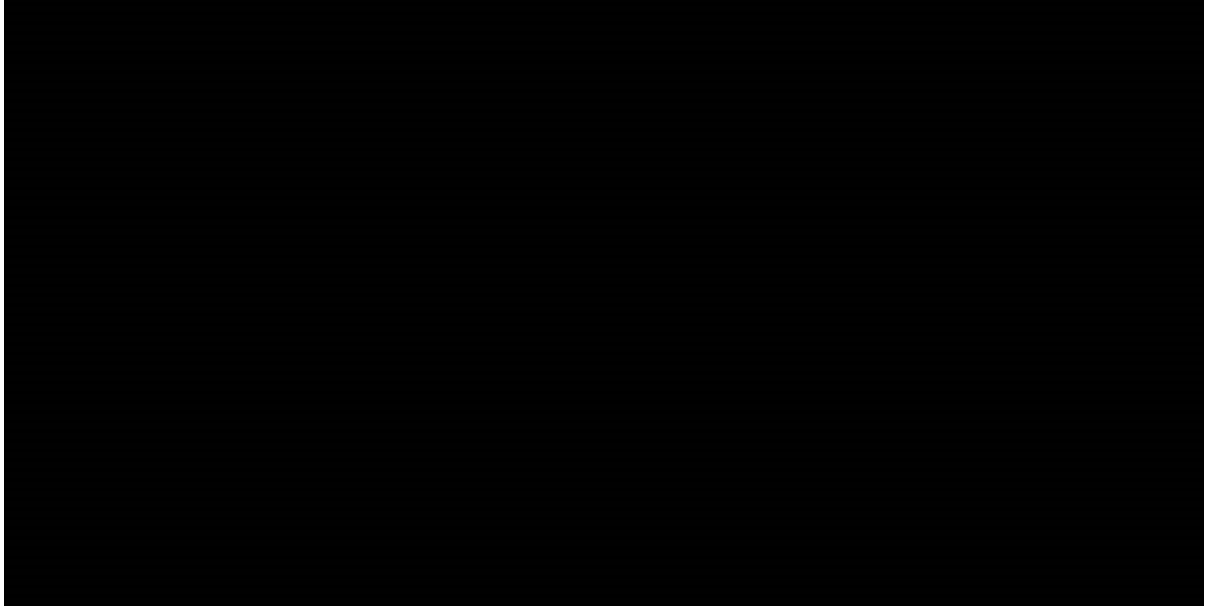
W ramach analizy klinicznej [4] odnaleziono 2 badania opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego oraz listu do redakcji, które scharakteryzowano jako jedyne źródło dostarczające informacji o efektywności rzeczywistej nintedanibu w populacji PF-ILD (badanie Koppurapu 2021 [52] oraz Narvaez 2020 [53]). Badanie Koppurapu 2021 to retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, obejmujące wyniki dotyczące skuteczności stosowania NIN u 12 pacjentów z PF-ILD z wykluczeniem IPF. Badanie Narvaez 2020 to prospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w formie listu do redakcji, dotyczące serii 7 przypadków stosowania NIN w populacji PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. W ramach badania obserwacyjnego Koppurapu 2021 udowodniono, że stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD inną niż IPF spowalnia tempo pogarszania się czynności płuc. Na podstawie wyników badania Narvaez 2020 wykazano z kolei, że dodanie NIN jako terapii uzupełniającej terapię immunosupresyjną przyczynia się do poprawy lub stabilizacji czynności płuc u pacjentów z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [4]. U połowy badanych pacjentów odnotowano poprawę czynności płuc definiowaną jako wzrost FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej, natomiast u pozostałych pacjentów osiągnięto stabilizację czynności płuc [4, 52, 53]. Wyniki te są spójne z wynikiem uzyskanym w ramach randomizowanego badania klinicznego INBUILD [4], którego dane zostały wykorzystane do modelowania poziomu wartości należnej FVC w niniejszej analizie (por. rozdz. 3.2).

W ramach niesystematycznego przeszukania literatury odnaleziono dwa francuskie badania prezentujące rzeczywiste dane dotyczące przeżycia całkowitego wśród pacjentów z PF-ILD – Nasser 2021a [54] i Nasser 2021b [55].

W ramach publikacji Nasser 2021a [54] wykorzystano francuską bazę danych dotyczącą opieki zdrowotnej *Système National des Données de Santé*, która zawiera dane dotyczące opieki ambulatoryjnej, hospitalizacji i zgonów 98,8% populacji kraju. W badaniu tym opracowano algorytmy oparte na wieku, kodzie ICD-10 oraz zakresie korzystania z procedur medycznych w celu zidentyfikowania dorosłych pacjentów z PF-ILD innym niż idiopatyczne zwłóknienie płuc w latach 2010-2017. Na jego podstawie z bazy danych wyłoniono 14 413 pacjentów z PF-ILD. Średni wiek badanej populacji był nieznacznie wyższy niż w badaniu INBUILD (68,4 vs 65,8 lat, por. rozdz. 3.1).

W ramach walidacji zewnętrznej porównano przeżycie całkowite pacjentów uzyskane w wyniku przeprowadzonego modelowania dla ramienia SoC z danymi o przeżyciu całkowitym pacjentów z PF-ILD raportowanymi w publikacji Nasser 2021a [54] (Wykres 17).

Wykres 17.
Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywą Kaplana-Meiera z publikacji Nasser 2021a



[Redacted text block]

Wykres 18.
Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywą Kaplana-Meiera z publikacji Nasser 2021b



[Redacted text block]

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie w Polsce pacjenci z PF-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynęILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia mięszu płuc, które zostało zarejestrowane w terapii PFILD. Nintedanib to pierwszy i jedyny lek zarejestrowany w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem. Mechanizm działania NIN umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu fibrogenezy płuc występującego w przebieguILD. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc oraz zmniejszeniem ryzyka progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu. Stosowanie NIN spełnia zatem podstawowy cel terapii PF-ILD, jakim jest spowolnienie lub zatrzymanie progresji choroby – włóknienia płuc, poprawia również jakość życia pacjentów. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, SSc-ILD). Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania INBUILD włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.

■ Czas do przerwania terapii NIN określono w analizie na podstawie krzywej Kaplana-Meiera ToT z badania INBUILD. [REDACTED]

- Ze względu na ograniczone dane z badania INBUILD w analizie uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnie jednego ostrego zaostrzenia w trakcie trwania życia pacjenta. Wartość ta została poparta danymi pochodzącymi z raportu badania syndykatowego PEX Pharmasequence przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnej liczby zaostrzeń dostępnej w modelu ekonomicznym, tj. 3 zaostrzeń.
- Dane dotyczące rozkładu terapii SoC, zaczerpnięto z badania klinicznego INBUILD. W ramach analizy wrażliwości przyjęto rozkład terapii stosowanych w ramach SoC określony na podstawie wyników badania syndykatowego PEX Pharmasequence.
- W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia PF-ILD w analizie przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywotnio w obu ramionach analizy. Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC wdrażanych po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku.

■ W ramach modelu globalnego prawdopodobieństwo hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz pozostałych procedur medycznych zostało wyznaczone w zależności od aktualnego poziomu %FVC u pacjenta. W ramach dostosowywania modelu do warunków polskich częstotliwość hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz pozostałych procedur medycznych określono na podstawie [REDACTED]. Parametry te testowano w ramach analizy wrażliwości. [REDACTED]

[Redacted content]

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym.

W analizie wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych, w tym na podstawie [REDACTED] oraz wyników badania syndykatowego przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu.

W ramach analizy klinicznej opracowanej na podstawie wyników badania INBUILD wykazano istotną statystycznie przewagę NIN + SoC nad PLC + SoC w odniesieniu do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc wyrażonego przez średni spadek FVC po 52 tyg. (-80,8 ml/rok vs -187,8 ml/rok; MD = 107,0 [65,4; 148,5]), $p < 0,001$). U pacjentów stosujących NIN + SoC w porównaniu z leczonymi PLC + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 57%. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przez 52 tyg. wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia absolutnego i względnego spadku FVC o >5% i o >10% względem wartości wyjściowych. Wyniki wskazujące na wyższą skuteczność NIN w porównaniu z PLC były spójne w szeregu testowanych subpopulacji (wartość p dla interakcji >0,05), w tym niezależnie od stosowania innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących, wartości wyjściowej FVC wyrażonej jako odsetek wartości należnej oraz rodzaju choroby podstawowej, w której przebiegu występuje PF-ILD. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu oraz istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji ILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu [4]. W świetle powyższych dowodów przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla porównania NIN + SoC z SoC uznano za zasadne.

W ramach dostosowywanego modelu ekonomicznego dane dotyczące efektywności mierzonej jako procent wartości należnej natężonej pojemności życiowej (%FVC), czasu trwania terapii, występowania ostrych zaostrzeń choroby, przeżycia całkowitego, użyteczności oraz charakterystyk początkowych pacjentów uzyskano na podstawie badania INBUILD.

Wartość %FVC dla poszczególnych pacjentów w danym cyklu modelu ekonomicznego została wyznaczona na podstawie dopasowanych do danych pacjenckich z badania INBUILD liniowych modeli efektów mieszanych (ang. *linear mixed effects model*) pozwalających przewidzieć wskaźnik %FVC u pacjentów w kolejnych cyklach modelu ekonomicznego. Równania te opracowano z wykorzystaniem modeli niezależnych i ogólnych. Modele niezależne zostały skonstruowane osobno dla ramion NIN oraz SoC, natomiast model ogólny analizuje oba ramiona łącznie poprzez uwzględnienie rodzaju stosowanej terapii jako współzmiennnej regresji, biorąc pod uwagę względne różnice między ramionami. W analizie podstawowej uwzględniono modele niezależne dla NIN + SoC i SoC w zależności od tego, na jakiej terapii aktualnie znajduje się pacjent. W przypadku pacjenta włączonego w ramieniu NIN + SoC model regresji dla NIN stosowany jest do momentu przerwania terapii NIN – następnie wartość %FVC dożywotnio wyznaczana jest są zgodnie z modelem regresji dla SoC [8].

Jakość życia pacjentów w modelu określono na podstawie dostosowywanego do danych z badania INBUILD liniowego modelu efektów mieszanych z współczynnikiem losowym. Zmienne modelu obejmowały: bazową użyteczność pacjenta, obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) i wiek pacjenta w momencie wejścia do modelu, wartość %FVC w danym cyklu, wystąpienie zaostrzenia choroby w bieżącym cyklu oraz wystąpienie progresji choroby w bieżącym lub jednym z wcześniejszych cykli. Dodatkowo uwzględniono efekt losowy w celu jak najlepszego modelowania niepewności wynikających z indywidualnych symulacji pacjentów [8]. Dane literaturowe dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie pozwoliły na odpowiednią walidację z danymi z badania INBUILD. W związku z powyższym uznano dane z badania INBUILD za najbardziej odpowiednie do uwzględnienia w modelu ekonomicznym.

Czas do przerwania terapii NIN określono w analizie na podstawie krzywej Kaplana-Meiera ToT z badania INBUILD.

[REDACTED]

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

Ze względu na niedojrzałość danych z badania INBUILD dotyczących przeżycia całkowitego, klasyczna ekstrapolacja krzywych przeżycia mogłaby prowadzić do niedokładności i dużej różnicy w oszacowaniach pomiędzy rozkładami, zwiększając tym samym niepewność wyników analizy. W celu poprawienia dokładności i precyzji ekstrapolowanych szacunków przeżycia całkowitego dla populacji docelowej PF-ILD przeprowadzono Bayesowską analizę przeżycia z wykorzystaniem danych klinicznych dla idiopatycznego włóknienia płuc [10, 11]. Na podstawie porównania kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej wybrano 3 modele najlepiej dopasowane do danych – log-logistyczny, gamma oraz Weibulla. [REDACTED]

[REDACTED] [10]. Finalnie zgodnie z założeniami oryginalnego modelu w analizie podstawowej uwzględniono rozkład log-logistyczny, jako mający najbardziej realistyczną projekcję przeżycia pacjentów z PF-ILD. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, przyjmując alternatywne rozkłady gamma i Weibulla. [REDACTED]

██████████ Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z opublikowaną dokumentacją [23–25] finalnie do NICE złożona została analiza ekonomiczna uwzględniająca w ramach analizy podstawowej dla przeżycia całkowitego rozkład Weibulla w podejściu Bayesowskim. Jednakże NICE zakwestionował przyjęcie rozkładu Weibulla dla ramienia placebo, ponieważ może on zawyżać liczbę zgonów w tym ramieniu i wskazał rozkład log-logistyczny jako właściwy dla tego ramienia. Rozkład Weibulla w ramieniu NIN + SoC został uznany przez NICE za odpowiedni. Dlatego w ramach niniejszej analizy dodatkowo rozważono scenariusz analizy wrażliwości OS3, w którym testowano przyjęcie rozkładu Weibulla dla ramienia NIN + SoC, przy równoczesnym uwzględnieniu rozkładu log-logistycznego dla ramienia SoC, ██████████

██████████
██████████
██████████

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

Obecnie w Polsce pacjenci z PF-ILD nie mają możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynęILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia mięszu płuc, które zostało zarejestrowane w terapii PF-ILD. Nintedanib to pierwszy i jedyny lek zarejestrowany przez FDA i EMA w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem (PF-ILD). Mechanizm działania NIN umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu fibrogenezy płuc występującego w przebieguILD. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc oraz zmniejszeniem ryzyka progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu. Stosowanie NIN spełnia zatem podstawowy cel terapii PF-ILD, jakim jest spowolnienie lub zatrzymanie progresji choroby – włóknienia płuc, poprawia również jakość życia pacjentów. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, SSc-ILD).

10. Bibliografia

1. ██████████ (2022) Nintedanib (Ofev®) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD). Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2022.
2. Projekt programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”.
3. Ofev - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf.
4. ██████████ (2022) Nintedanib (Ofev®) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD). Analiza kliniczna. HTA Consulting 2022.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (7.1.2021).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (3.2.2021).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (18.1.2021).
8. ██████████
9. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, i in. (2019) Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine* 381(18):1718–1727.
10. ██████████
11. Langford B, Diamantopoulos A, Maher TM, Inoue Y, Rohr KB, Baldwin M. (2021) Using Data on Survival with Idiopathic Pulmonary Fibrosis to Estimate Survival with Other Types of Progressive Fibrosis Interstitial Lung Disease: A Bayesian Framework. *Adv Ther*.
12. ██████████
13. Poltransplant - Statystyka 2020. Dostęp: https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2020.html (31.12.2021).
14. PEX PharmaSequence Sp. z o.o. (2021) Economedica. Nieidiopatyczne włóknienie płuc. Raport z wyników badania syndykatowego. PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Dostęp: https://www.pexps.pl/New_Pexps/files/upload/files/PEX--Economedica_wlokniecie-pluc---Raport-badania.pdf.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (28.2.2022).
16. Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/Zarz%C4%85dzenie-16_2022_DGL (4.3.2022).
17. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062021dsoz,7458.html> (9.1.2022).
18. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp:

- <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz,7474.html> (11.1.2022).
19. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 205/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2052021dsoz,7457.html> (9.1.2022).
 20. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (9.1.2022).
 21. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html> (17.12.2021).
 22. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
 23. (2021) Final appraisal | Single Technology Appraisal - Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599] - Committee Papers - November 2021. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-10887605245> (11.1.2022).
 24. (2021) Appraisal consultation | Single Technology Appraisal - Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599] - Committee Papers - November 2021. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-10887606541> (11.1.2022).
 25. (2021) NICE. Final appraisal document. Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/final-appraisal-determination-document>.
 26. National Clinical Guideline Centre (UK). *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. London 2013.
 27. Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D, Diamantopoulos A. (2017) A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 35(4):479–491.
 28. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (25.6.2020).
 29. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
 30. Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, Wijsenbeek M, Schmitz M, Coeck C, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Kolb M, the INBUILD Trial Investigators. (2021) Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research* 22(1):84.
 31. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (8.1.2022).
 32. SOLU-MEDROL - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6185/characteristic> (7.1.2022).
 33. Tony FA, Soliman YMA, Salem HA. (2021) Effect of Oral Methyl Prednisolone on Different Radiological Patterns of Hypersensitivity Pneumonitis. *J Asthma Allergy* (14):501–511.
 34. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (3.7.2020).
 35. Statystyka NFZ - Refundacja apteczna. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (28.12.2021).
 36. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL (4.3.2022).
 37. Metex, 50 mg/ml - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf.
 38. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (9.1.2022).
 39. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (4.11.2020).
 40. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (9.1.2022).

41. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1672019dsoz,7081.html> (9.1.2022).
42. Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
43. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w listopadzie 2021 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2021-roku,2,121.html> (9.1.2022).
44. Analiza ekonomiczna do zlecenia 84/2016. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/084/AW/084_AW_OT_4351_9_Esbriet_IPF_AE_2016.05.06.pdf.
45. Hatziandreu E, Archontakis F, Daly A. (2008) The potential cost savings of greater use of home- and hospice- based end of life care in England. RAND Corporation Dostęp: https://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR642.html (9.1.2022).
46. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-742018dsoz,6798.html> (9.1.2022).
47. (2021) CADTH Drug Reimbursement Review - Pharmacoeconomic Report: NINTEDANIB (OFEV) Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Indication: Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Dostęp: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0654-ofev-pharmacoeconomic-review-report.pdf>.
48. (2021) The Scottish Medicines Consortium (SMC) Report: nintedanib 100mg and 150mg soft capsules (Ofev®), Boehringer Ingelheim. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6024/nintedanib-ofev-final-may-2021-for-website.pdf>.
49. (2021) The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Report: NINTEDANIB, Capsule 100 mg, Capsule 150 mg, Ofev®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nintedanib-psd-mar-2021.pdf>.
50. (2021) The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Report: NINTEDANIB, Capsule 100 mg, Capsule 150 mg, Ofev®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd - Addendum. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-09/files/nintedanib-psd-september-2021.pdf>.
51. Westerink L, Nicolai J, Postma M, Boven JFM van, Boersma C. (2020) PRS5 Cost-Effectiveness of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) in the Netherlands. *Value in Health* 23:S716–S717.
52. Koppurapu V s. r., Zemkova Y, Barber D, Shin K m., Laroia A, Lee C h., Ussavarungsi K. Antifibrotic Therapy in Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Analysis at a Tertiary Referral Institution TP28. *TP028 APPROACH TO THERAPY IN FIBROSING AND NON-FIBROSING ILD* 2021.
53. Narváez J, Vicens-Zygmunt V, Alegre J-J, Herrera-Lara S, Nolla J-M, Molina-Molina M. (2020) Nintedanib for the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology (Oxford)* 59(12):3983–3986.
54. Nasser M, Larrieu S, Bousset L, Si-Mohamed S, Bazin F, Marque S, Massol J, Thivolet-Bejui F, Chalabreysse L, Maucourt-Boulch D, Hachulla E, Jouneau S, Le Lay K, Cottin V. (2021) Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respir Res* 22(1):162.
55. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Bousset L, Brevet M, Chalabreysse L, Fabre C, Marque S, Revel D, Thivolet-Bejui F, Tracllet J, Zeghmar S, Maucourt-Boulch D, Cottin V. (2021) Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J* 57(2):2002718.
56. Hamblin MJ, Kaner RJ, Owens GM. (2021) The spectrum of progressive fibrosis interstitial lung disease: clinical and managed care considerations. *Am J Manag Care* 27(7 Suppl):S147–S154.
57. Zlecenie AOTMiT nr 317/2020. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7181-zlecenie-317-2020> (20.10.2021).
58. Rohr K, Baldwin M, Sabry-Grant C, Langford B, Salih F, Diamantopoulos A, Cottin V. Systematic Literature Review of Treatments for Interstitial Lung Disease in Patients with a Progressive Fibrosing Phenotype. *ISPOR Europe 2020*; listopad 2020; Milan, Italy. .
59. NICE Guidance | Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [TA747]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747> (11.1.2022).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków








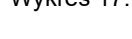
SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa pacjentów na podstawie badania INBUILD [8, 9].....	27
Tabela 2.	Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC dla SoC – analiza podstawowa (modele niezależne).....	29
Tabela 3.	Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC dla NIN + SoC – analiza podstawowa (modele niezależne).....	29
Tabela 4.	Parametry liniowego modelu efektów mieszanych dla wartości %FVC – analiza wrażliwości (model ogólny), scenariusz E.....	30
Tabela 5.	Statystyki ekstrapolacji wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby – AIC, BIC.....	31
Tabela 6.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia.....	33
Tabela 7.	Maksymalna liczba ostrych zaostrzeń w trakcie trwania życia pacjenta.....	34
Tabela 8.	Statystyki ekstrapolacji przerwania leczenia NIN - AIC, BIC.....	35
Tabela 9.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii NIN.....	36
Tabela 10.	Parametry AIC oraz BIC w podejściu klasycznym modelowania przeżycia całkowitego.....	37
Tabela 11.	Poprawność dopasowania modeli przeżycia całkowitego w podejściu Bayesowskim.....	40
Tabela 12.	Mediany czasu przeżycia całkowitego w podejściu Bayesowskim.....	41
Tabela 13.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite.....	43
Tabela 14.	Częstość Występowania zdarzeń niepożądanych z badania INBUILD.....	43
Tabela 15.	Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl.....	44
Tabela 16.	Współczynniki regresji liniowej opisującej użyteczność stanu zdrowia pacjenta z PF-ILD - normy polskie.....	45
Tabela 17.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	46
	47
Tabela 19.	Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w terapii PF-ILD – ostatnia terapia włóknienia płuc, zlecona przez lekarza do stosowania po opisywanej wizycie lub hospitalizacji*.....	48
Tabela 20.	Terapie stosowane w badaniu INBUILD w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu.....	49
Tabela 21.	Udziały terapii SoC w populacji docelowej – analiza podstawowa i analiza wrażliwości.....	50
Tabela 22.	Rozkład dawek NIN.....	51
	51
Tabela 24.	Dawkowanie prednizonu – analiza podstawowa.....	53
Tabela 25.	Masa ciała pacjentów w badaniu INBUILD [4].....	54
Tabela 26.	Dawkowanie leków – analiza wrażliwości.....	54
	55
	56
	56
	56
Tabela 31.	Wartości dotyczące hospitalizacji pacjentów przyjęte w analizie.....	57
	58
Tabela 33.	Częstotliwość wizyt w ośrodku w 2019 r. – raport PEX Pharmasequence.....	58
Tabela 34.	Częstość wizyt specjalistycznych – wartości przyjęte w analizie.....	59
	59
Tabela 36.	Częstość tlenoterapii – wartości przyjęte w analizie.....	60

[REDACTED]	[REDACTED]	61
Tabela 38.	Liczba przeszczepów płuc w Polsce – dane Poltransplant	61
[REDACTED]	[REDACTED]	61
Tabela 40.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC	62
Tabela 41.	Cena cyklofosfamidu podawanego dożylnie – katalog chemioterapii [15]	63
Tabela 42.	Koszt podania leków w ramach chemioterapii	63
Tabela 43.	Koszt leczenia cyklofosfamidem / cykl – porównanie kosztów	63
Tabela 44.	Koszty na cykl substancji czynnych wchodzących w skład SoC	64
Tabela 45.	Koszty SoC na cykl – analiza podstawowa i analiza wrażliwości	64
[REDACTED]	[REDACTED]	67
[REDACTED]	[REDACTED]	67
[REDACTED]	[REDACTED]	68
Tabela 49.	Wybrane kryteria punktacji TISS-28 dla pacjentów z PF-ILD	68
Tabela 50.	Koszt za osobodzień hospitalizacji na OAiIT	69
[REDACTED]	[REDACTED]	70
[REDACTED]	[REDACTED]	71
Tabela 53.	Koszt hospitalizacji na oddziale specjalistycznym – wartości przyjęte w analizie	71
Tabela 54.	Koszt monitorujących wizyt specjalistycznych	72
Tabela 55.	Koszt za osobodzień tlenoterapii	72
[REDACTED]	[REDACTED]	72
Tabela 57.	Koszt leczenia ostrych zaostrzeń	73
Tabela 58.	Zdarzenia niepożądane związane z biegunką raportowane do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – badanie INBUILD	74
Tabela 59.	Odsetek pacjentów z biegunką w stopniu co najmniej 3 wśród wszystkich pacjentów, u których wystąpiła biegunka – badanie INBUILD	74
Tabela 60.	Koszt leczenia łagodnych zdarzeń niepożądanych	74
Tabela 61.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020	74
Tabela 62.	Koszt leczenia biegunki 3. stopnia zaczerpnięty z publikacji Ługowska 2012	75
Tabela 63.	Średni koszt leczenia biegunki	75
Tabela 64.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie	75
Tabela 65.	Liczba dni pobytu w szpitalu, w hospicjum i domu w ostatnim roku życia pacjenta – Hatzianreu 2008	76
Tabela 66.	Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury dla hospicjum stacjonarnego i domowego	76
Tabela 67.	Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury dla pobytu w szpitalu	77
Tabela 68.	Koszt opieki terminalnej – koszt przyjęty w analizie podstawowej	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	87
Tabela 76.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	89
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	95
Tabela 79.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami CADTH 2021 – QALY	98

Tabela 80.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami CADTH 2021 – LY	98
Tabela 81.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami PBAC 2021 – QALY	99
Tabela 82.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami PBAC 2021 – LY	99
Tabela 83.	Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Westerink 2020	99
Tabela 84.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	118
Tabela 85.	Średni koszt ze wszystkich dostępnych procedur wycenionych dla pacjentów dorosłych na OAiT [18]	121
Tabela 86.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	124
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	124
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	125
Tabela 89.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	127
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed	127
Tabela 91.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed – dodatkowe przeszukanie	129
Tabela 92.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	130
Tabela 93.	Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC [zł]	132

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Czas do zaostrzenia choroby (TTFAE) dla NIN + SoC – ekstrapolacja	32
Wykres 2.	Czas do zaostrzenia choroby (TTFAE) dla placebo + SoC – ekstrapolacja	33
Wykres 3.	Czas do przerwania leczenia NIN - ekstrapolacja	35
Wykres 4.	Przeżycie całkowite NIN + SoC w podejściu klasycznym – ekstrapolacja	38
Wykres 5.	Przeżycie całkowite placebo + SoC w podejściu klasycznym – ekstrapolacja	39
Wykres 6.	Przeżycie całkowite NIN + SoC w podejściu Bayesowskim – ekstrapolacja	40
Wykres 7.	Przeżycie całkowite placebo + SoC w podejściu Bayesowskim – ekstrapolacja	41
Wykres 8.	Ekstrapolacja przeżycia całkowitego – analiza podstawowa	42
	81
	82
	83
	84
	85
	86
	87
	88
Wykres 17.	Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywą Kaplana-Meiera z publikacji Nasser 2021a	101
Wykres 18.	Zestawienie krzywej przeżycia całkowitego dla SoC z modelu ekonomicznego z krzywą Kaplana-Meiera z publikacji Nasser 2021b	102

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura dostosowywanego modelu ekonomicznego.....	18
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	127
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	128
Rysunek 4. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – dodatkowe przeszukanie.....	129

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 84.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2022 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (Rozdz. 3.9)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
§ 5.6		
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	
	<p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p>	Rozdz. 4
	<p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	
§ 5.7		
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.2.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Rozdz. 5.1	
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 5.1	
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 5.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5	
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Rozdz. 2.5	
§ 5.11		
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.2	

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

Aneks A.

A.1. Procedury OAiT dla pacjentów dorosłych

Tabela 85.
Średni koszt ze wszystkich dostępnych procedur wycenionych dla pacjentów dorosłych na OAiT [18]

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktów	Koszt świadczenia
5.53.01.0005019	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	851	1 zł	851 zł
5.53.01.0005020	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 20 pkt	914	1 zł	914 zł
5.53.01.0005021	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 21 pkt	978	1 zł	978 zł
5.53.01.0005022	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 22 pkt	1 044	1 zł	1 044 zł
5.53.01.0005023	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 23 pkt	1 112	1 zł	1 112 zł
5.53.01.0005024	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt	1 182	1 zł	1 182 zł
5.53.01.0005025	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 25 pkt	1 254	1 zł	1 254 zł
5.53.01.0005026	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 26 pkt	1 328	1 zł	1 328 zł
5.53.01.0005027	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 27 pkt	1 405	1 zł	1 405 zł
5.53.01.0005028	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 28 pkt	1 484	1 zł	1 484 zł
5.53.01.0005029	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 29 pkt	1 566	1 zł	1 566 zł
5.53.01.0005030	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 30 pkt	1 652	1 zł	1 652 zł
5.53.01.0005031	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 31 pkt	1 740	1 zł	1 740 zł
5.53.01.0005032	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt	1 832	1 zł	1 832 zł
5.53.01.0005033	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 33 pkt	1 927	1 zł	1 927 zł
5.53.01.0005034	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 34 pkt	2 027	1 zł	2 027 zł
5.53.01.0005035	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 35 pkt	2 131	1 zł	2 131 zł
5.53.01.0005036	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 36 pkt	2 239	1 zł	2 239 zł

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktów	Koszt świadczenia
5.53.01.0005037	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 37 pkt	2 352	1 zł	2 352 zł
5.53.01.0005038	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38 pkt	2 470	1 zł	2 470 zł
5.53.01.0005039	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 39 pkt	2 594	1 zł	2 594 zł
5.53.01.0005040	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 40 pkt	2 722	1 zł	2 722 zł
5.53.01.0005041	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 41 pkt	2 857	1 zł	2 857 zł
5.53.01.0005042	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 42 pkt	2 998	1 zł	2 998 zł
5.53.01.0005043	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 43 pkt	3 145	1 zł	3 145 zł
5.53.01.0005044	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 44 pkt	3 298	1 zł	3 298 zł
5.53.01.0005045	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 45 pkt	3 459	1 zł	3 459 zł
5.53.01.0005046	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 46 pkt	3 627	1 zł	3 627 zł
5.53.01.0005047	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 47 pkt	3 803	1 zł	3 803 zł
5.53.01.0005048	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt	3 987	1 zł	3 987 zł
5.53.01.0005049	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 49 pkt	4 179	1 zł	4 179 zł
5.53.01.0005050	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 50 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005051	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 51 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005052	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 52 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005053	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 53 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005054	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 54 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005055	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 55 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005056	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 56 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005057	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 57 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005058	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 58 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005059	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 59 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005060	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 60 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktów	Koszt świadczenia
5.53.01.0005061	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 61 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005062	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 62 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005063	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 63 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005064	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 64 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005065	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 65 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005066	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 66 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005067	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 67 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005068	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 68 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005069	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 69 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005070	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 70 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005071	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 71 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005072	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 72 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005073	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 73 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005074	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 74 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005075	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 75 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005076	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 76 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
5.53.01.0005077	Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 77 pkt	4 380	1 zł	4 380 zł
Średni koszt				3 234,11 zł

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Przeszukania dokonano 11 stycznia 2022 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 86). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 87, Tabela 88).

Tabela 86.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

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

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Ofev OR nintedanib OR Vargatef OR "BIBF 1120" OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR G6HRD2P839 OR 42F62RTZ4G	1 303	669
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 709 917	66 014
#3	#1 AND #2	73	16

Data przeszukania: 11 stycznia 2022 r.

Tabela 88.

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

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Ofev		7	1
	nintedanib	-	7	1
	Łącznie niepowtarzające się		8	1
NICE	Ofev	Guidance category: <i>Technology appraisal guidance</i>	2	0
	nintedanib		10	1
	Łącznie niepowtarzające się		-	10
ISPOR	nintedanib	Value in Health	16*	0
		Conference Presentations	28	2**
	Łącznie niepowtarzające się		-	44
CADTH	Ofev	Result type: <i>Reports</i>	2	1
	nintedanib		2	1
	Łącznie niepowtarzające się		2	1
CRD	Ofev	-	0	0
	nintedanib		7	0
PBAC	nintedanib	Public Summary Documents by Product	7	1***
SMC	Ofev	-	4	1
	nintedanib		6	1
	Łącznie niepowtarzające się		6	1
Łącznie (niepowtarzające się)			84	6

Data przeszukania: 11 stycznia 2022 r.

* Przy aktualizacji przeszukania w bazie ISPOR brak wyników przy filtrze „Value in Heal h”

** Pozycja zduplikowana względem wyszukiwania w bazie Cochrane

*** Włączono dwa raporty z bazy PBAC dotyczące tego samego wniosku refundacyjnego – drugi raport jest uzupełnieniem pierwszego

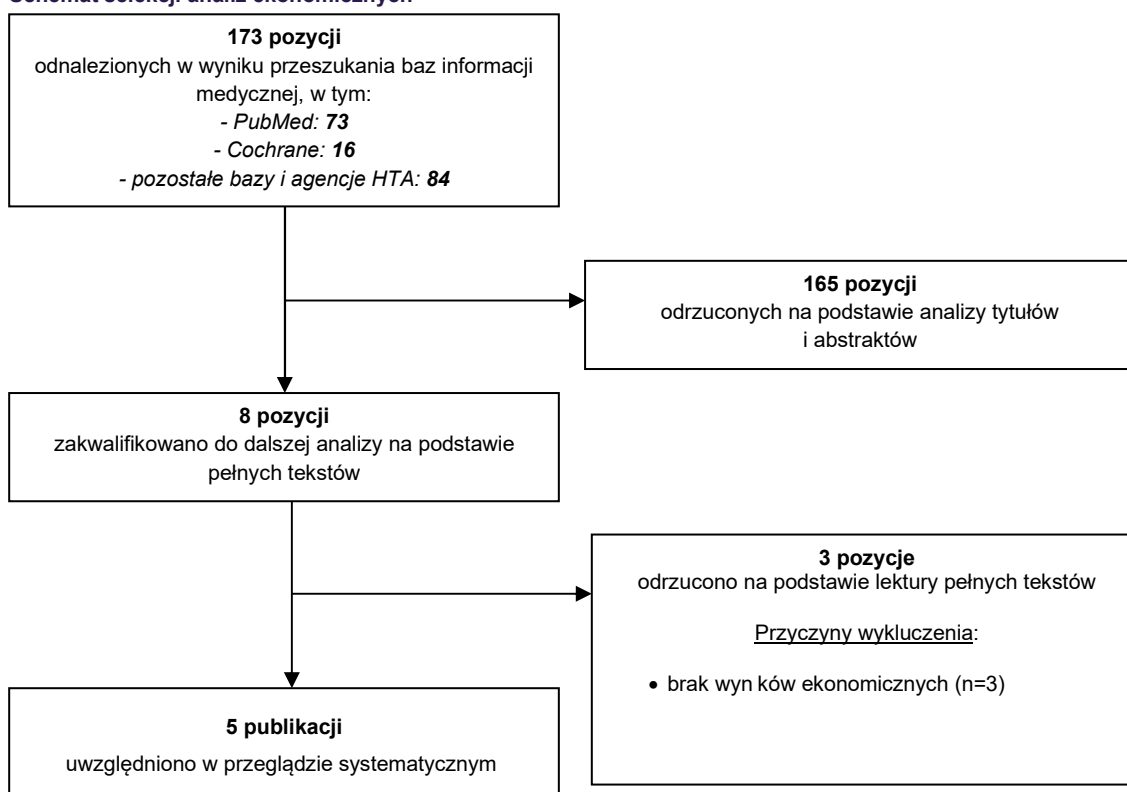
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 173 pozycje: 73 oraz 16 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 84 pozycje w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 8 analiz. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Analizę ekonomiczną Westerink 2020 [51] odnaleziono w dwóch bazach – na stronie Cochrane oraz na stronie bazy ISPOR. Powyższa analiza w formie abstraktu konferencyjnego dotyczy pacjentów z PF-ILD w Holandii, zawiera założenia modelu ekonomicznego i raportuje wyniki inkrementalne, w tym QALY oraz ICUR. Z bazy PubMed zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów również publikację Hamblin 2021 [56], która dotyczyła pacjentów z PF-ILD. Publikacja ta zawierała jednak jedynie dane kosztowe dla populacji pacjentów zILD związanym z chorobami układowymi tkanki łącznej, została

zatem wyłączona z dalszej analizy. Na stronie AOTMiT odnaleziono zlecenie nr 317/2020 [57] dotyczące zasadności finansowania produktu leczniczego Ofev® (nintedanib) we wskazaniu przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W materiałach do zlecenia zamieszczone dokumenty zawierają dane epidemiologiczne oraz wyniki badania klinicznego INBUILD, natomiast brak jest wyników ekonomicznych. Również pozycja Rohr 2020 [58] odszukana na stronie ISPOR nie zawierała danych ekonomicznych – przegląd systematyczny efektywności terapii stosowanych wśród pacjentów z PF-ILD w formie abstraktu. W bazie NICE (TA747) odszukana pozycja dotyczy nintedanibu w leczeniu PF-ILD (z wykluczeniem IPF) [59]. Raport zakończono 17 listopada 2021 r. i udostępniono dokumenty *Final appraisal document* [25] *Final appraisal determination committee papers* [23] oraz *Appraisal consultation committee papers* [24], które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Na stronie CADTH w przeglądach refundacyjnych odnaleziono kompletny raport odnośnie nintedanibu we wskazaniu PF-ILD [47]. Dokumentacja zawiera opis i założenia modelu ekonomicznego, dane wejściowe oraz prezentuje otrzymane wartości inkrementalne, m.in.: QALY, ICUR, koszty. Również na stronie SMC znajdują się raport dotyczący nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z PF-ILD innym niż IPF zawierający dane z analizy ekonomicznej, w tym założenia modelu i inkrementalne wartości ICUR [48]. Ponadto, podczas przeszukania australijskiej agencji PBAC odnaleziono raport (z marca 2021 roku oraz jego uzupełnienie z września 2021 roku) dotyczący terapii nintedanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z PF-ILD podsumowujący ocenę wniosku refundacyjnego. Raport ten zawiera między innymi zestawienie wyników analizy ekonomicznej nintedanibu w porównaniu z BSC w postaci QALY oraz LY [49, 50].

W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z PF-ILD przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 89, Tabela 90). Przeszukania dokonano 10 stycznia 2022 r.

Tabela 89.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

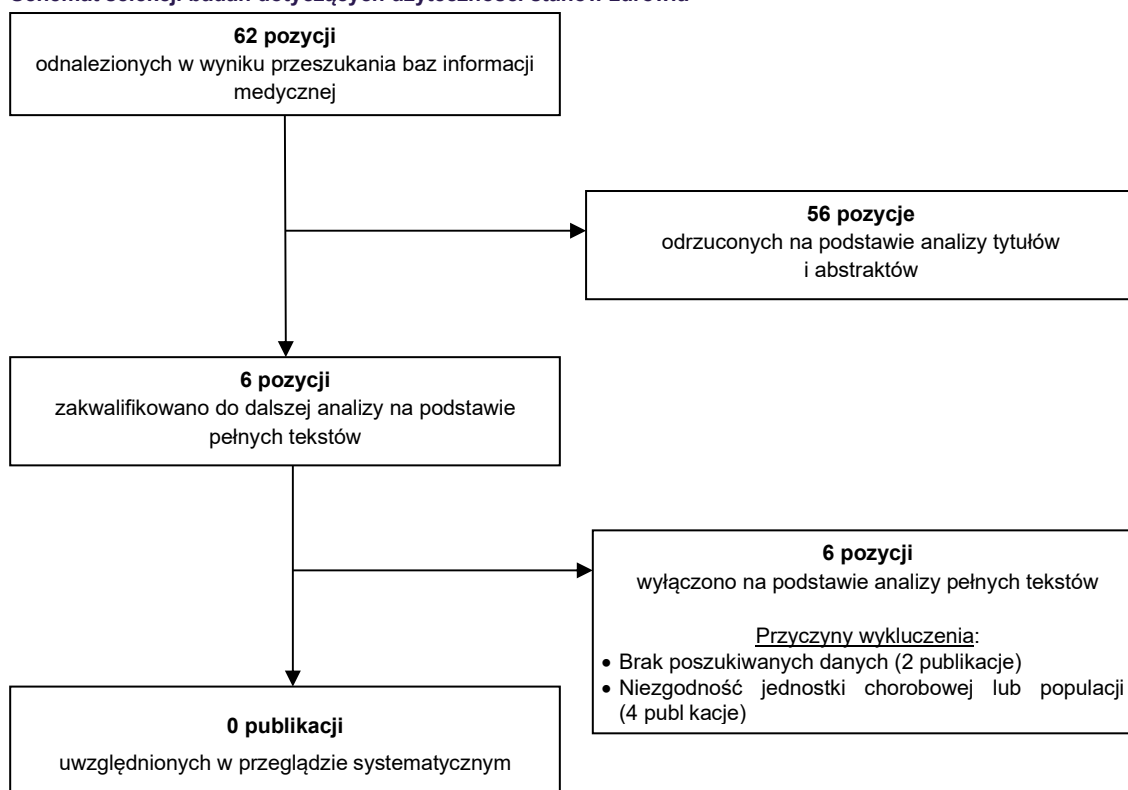
Tabela 90.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((progressive phenotype) AND (fibrosing interstitial lung diseases)) OR ("PF-ILD") OR ((progressive) AND (Interstitial Lung Disease))	12 019

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	138 152
#8	#1 AND #2	62
Data przeszukania: 10 stycznia 2022 r.		

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej (Rysunek 3). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 62 publikacje. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 56 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono wszystkie pozycje. Zatem nie uwzględniono danych z żadnej publikacji.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W związku z brakiem odnalezienia informacji na temat użyteczności u pacjentów z PF-ILD dokonano dodatkowego przeszukania dotyczącego użyteczności stanów zdrowia. W przeszukaniu tym rozszerzono kryteria włączenia o populację z chorobą śródmiąższową płuc ogółem, mając na uwadze, że w treści wyszukanych publikacji mogą znajdować się dane użyteczności wyszczególnione dla populacji pacjentów z postępującą postaciąILD. Szczegółową strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 91).

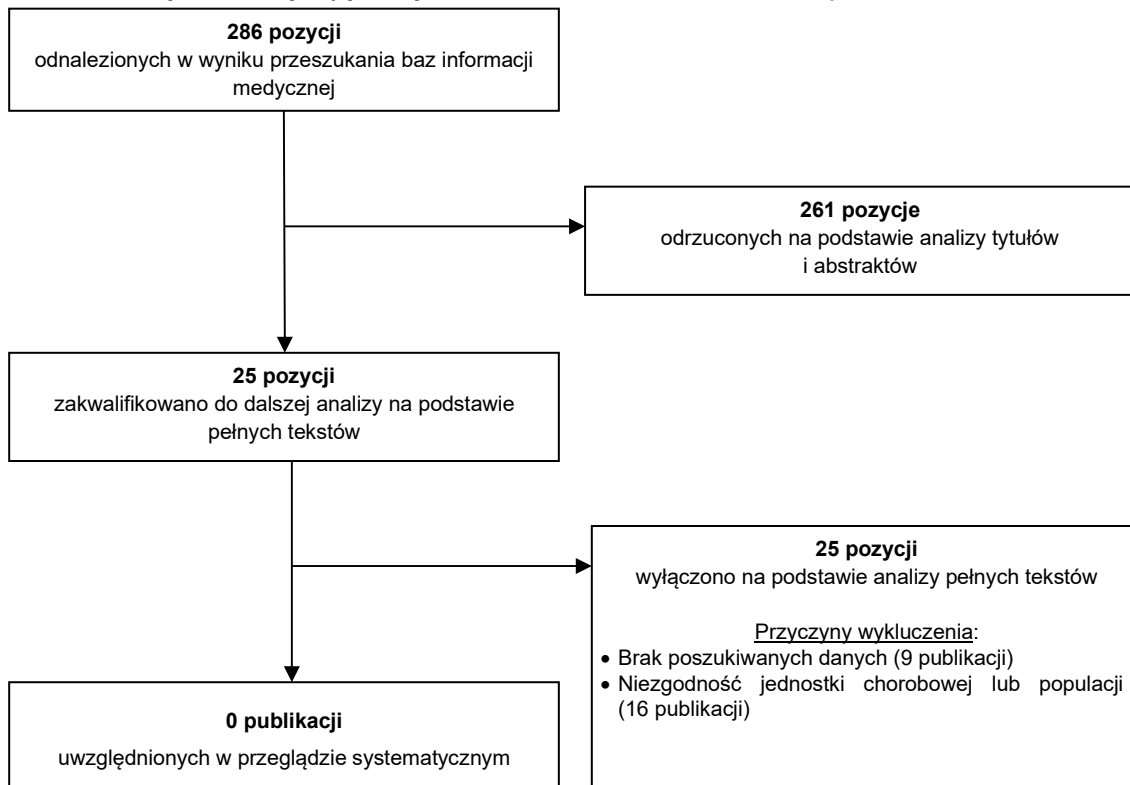
Tabela 91.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed – dodatkowe przeszukanie

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Interstitial Lung Disease	90 991
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	138 152
#8	#1 AND #2	286

Data przeszukania: 10 stycznia 2022 r.

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach dodatkowego przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej (Rysunek 4). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 286 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 261 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 25 pozycji. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono wszystkie pozycje. W analizie zatem nie uwzględniono danych z żadnej publikacji.

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – dodatkowe przeszukanie



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 92.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
							<p>Analiza złożona do CADTH:</p> <p><u>QALY:</u> NIN+BSC: 3,04 BSC: 1,95 Różnica QALY: 1,09</p> <p><u>Koszty:</u> NIN+BSC: 179 829 USD BSC: 46 552 USD Różnica w kosztach: 133 277 USD</p> <p><u>ICUR:</u> 122 391 USD</p> <p>Wyniki po korekcie CADTH</p> <p><u>QALY:</u> NIN+BSC: 2,85 BSC: 1,93 Różnica QALY = 0,92;</p> <p><u>Koszty:</u> NIN+BSC: 190 135 USD BSC: 47 550 USD Różnica kosztów = 142 585 USD;</p> <p><u>ICUR:</u> 154 688 USD;</p> <p><u>LY:</u> NIN+BSC: 4,44 BSC: 3,06 Różnica LY = 1,38</p>
CADTH 2021 [47]	Kanada	PF-ILD	NIN + BSC vs BSC	Model mikrosymulacyjny, CUA	25 lat, 1 miesiąc	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
SMC 2021 [48]	Szkocja	PF-ILD (inne niż IPF)	NIN vs BSC	Kohortowy model Markowa, CUA	Dożywotni, 3 miesiące	bd	ICUR = 44 013 £

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
PBAC 2021 [49, 50]	Australia	PF-ILD	NIN vs Placebo + BSC	Model mikrosymulacyjny, CUA	15 lat, 1 miesiąc	bd	<u>QALY:</u> NIN: 2,41 Placebo + BSC: 1,64 Różnica QALY: 0,77 <u>LY:</u> NIN: 3,74 Placebo + BSC: 2,63 Różnica LY: 1,11
Westerink 2020 [51]	Holandia	PF-ILD	NIN vs UC (ang. <i>usual care</i>)	Model mikrosymulacyjny, CUA	20 lat	4% dla kosztów; 1,5% dla efektów zdrowotnych	Różnica QALY = 0,97; Różnica kosztów = 57 198 EUR; ICUR = 59 002 EUR
NICE 2021 [23–25]	Wielka Brytania	PF-ILD (inne niż IPF)	NIN vs BSC	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 3 miesiące	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	ICUR < £20 000 ICER < £20 000

bd – brak danych, BSC – *Best Supportive Care*

A.4. Koszty jednostkowe leków w ramach SoC

Tabela 93.
Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład SoC [zł]

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Azathioprinum													
Azathioprine Vis	50 mg	50 tabl.	5909990232819	ryczałt	22,03	23,13	29,02	27,13	5,09	23,93	0,010	0,012	24412500
Azathioprine Vis	50 mg	30 tabl.	5909990232826	ryczałt	13,61	14,29	18,50	16,28	5,42	13,08	0,009	0,012	1414500
Imuran	50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	ryczałt	43,09	45,24	54,26	54,26	3,56	50,70	0,010	0,011	27355000
Methotrexatum													
Ebetrexat	20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	ryczałt	16,49	17,31	22,27	22,27	3,20	19,07	2,543	2,969	0
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 1,5 ml	5909990735303	ryczałt	292,90	307,55	326,97	326,97	5,12	321,85	2,682	2,725	5520
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 1,25 ml	5909990735273	ryczałt	244,08	256,28	274,55	274,55	4,27	270,28	2,703	2,746	71200
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 1 ml	5909990735242	ryczałt	195,26	205,02	222,14	222,14	3,41	218,73	2,734	2,777	86120
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 0,75 ml	5907626702040	ryczałt	146,45	153,77	169,19	169,19	3,20	165,99	2,767	2,820	58500
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 0,5 ml	5907626701920	ryczałt	97,63	102,51	115,63	115,63	3,20	112,43	2,811	2,891	12240
Ebetrexat	20 mg/ml	4 amp.-strz. a 0,375 ml	5907626701869	ryczałt	73,22	76,88	88,31	88,31	3,20	85,11	2,837	2,944	1710
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990928125	ryczałt	894,24	938,95	972,22	972,22	15,36	956,86	2,658	2,701	59040

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791521	ryczałt	722,84	758,98	788,79	788,79	12,80	775,99	2,587	2,629	696750
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791477	ryczałt	578,28	607,19	633,54	633,54	10,24	623,30	2,597	2,640	703920
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791392	ryczałt	433,71	455,40	478,29	478,29	7,68	470,61	2,615	2,657	647415
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791347	ryczałt	289,14	303,60	323,02	323,02	5,12	317,90	2,649	2,692	124470
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791286	ryczałt	216,85	227,69	245,38	245,38	3,84	241,54	2,684	2,726	26363
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,55 ml	5909990922772	ryczałt	794,77	834,51	866,05	866,05	14,08	851,97	2,582	2,624	11550
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,45 ml	5909990922765	ryczałt	650,27	682,78	710,86	710,86	11,52	699,34	2,590	2,633	44820
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,35 ml	5909990922758	ryczałt	505,76	531,05	555,67	555,67	8,96	546,71	2,603	2,646	74199
Metex	50 mg/ml	12 amp.-strz. po 0,25 ml	5909990922741	ryczałt	361,26	379,32	400,48	400,48	6,40	394,08	2,627	2,670	50950
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz. po 0,2 ml	5055565730911	ryczałt	24,80	26,04	32,00	29,69	5,51	26,49	2,649	3,200	220
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz. po 0,25 ml	5055565730959	ryczałt	31,00	32,55	39,38	37,12	5,46	33,92	2,714	3,150	1638
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz. po 0,6 ml	5055565731130	ryczałt	596,16	625,97	652,32	652,32	10,24	642,08	2,675	2,718	7440
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,6 ml	5055565731123	ryczałt	298,08	312,98	332,40	332,40	5,12	327,28	2,727	2,770	1080
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz. po 0,6 ml	5055565731116	ryczałt	74,39	78,11	89,53	89,08	3,65	85,88	2,863	2,984	210

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	ryczałt	43,39	45,56	54,11	51,96	5,35	48,76	2,786	3,092	1173
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	ryczałt	496,80	521,64	545,68	545,68	8,53	537,15	2,686	2,728	132300
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	ryczałt	248,40	260,82	279,09	279,09	4,27	274,82	2,748	2,791	13200
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	ryczałt	61,99	65,09	75,36	74,23	4,33	71,03	2,841	3,014	875
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	ryczałt	55,79	58,58	68,27	66,81	4,66	63,61	2,827	3,034	203
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	ryczałt	397,44	417,31	439,04	439,04	6,83	432,21	2,701	2,744	134160
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	ryczałt	198,72	208,66	225,78	225,78	3,41	222,37	2,780	2,822	16320
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	ryczałt	49,59	52,07	61,19	59,39	5,00	56,19	2,810	3,060	480
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	ryczałt	298,08	312,98	332,40	332,40	5,12	327,28	2,727	2,770	98865
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	ryczałt	37,20	39,06	46,75	44,54	5,41	41,34	2,756	3,117	75
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	ryczałt	198,72	208,66	225,78	225,78	3,41	222,37	2,780	2,822	16910
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	ryczałt	99,36	104,33	117,45	117,45	3,20	114,25	2,856	2,936	4780
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	ryczałt	149,04	156,49	171,91	171,91	3,20	168,71	2,812	2,865	15975
Methofill	50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	ryczałt	149,04	156,49	171,91	171,91	3,20	168,71	2,812	2,865	2520

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Methofill	50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	ryczałt	74,52	78,25	89,67	89,08	3,79	85,88	2,863	2,989	870
Methofill	50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	ryczałt	18,60	19,53	24,49	22,27	5,42	19,07	2,543	3,265	8
Methofill SD	25 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346980	ryczałt	439,78	461,77	485,80	485,80	8,53	477,27	2,386	2,429	88900
Methofill SD	15 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346867	ryczałt	314,88	330,62	350,04	350,04	5,12	344,92	2,874	2,917	80520
Methofill SD	30 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991347048	ryczałt	527,73	554,12	580,47	580,47	10,24	570,23	2,376	2,419	4800
Methofill SD	20 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346928	ryczałt	351,82	369,41	391,14	391,14	6,83	384,31	2,402	2,445	86960
Namaxir	30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	ryczałt	290,52	305,05	324,47	324,47	5,12	319,35	2,661	2,704	0
Namaxir	25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	ryczałt	239,76	251,75	270,02	270,02	4,27	265,75	2,658	2,700	79350
Namaxir	20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	ryczałt	189,54	199,02	216,14	216,14	3,41	212,73	2,659	2,702	90800
Namaxir	15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	ryczałt	139,32	146,29	161,71	161,71	3,20	158,51	2,642	2,695	79440
Namaxir	10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	ryczałt	90,18	94,69	107,81	107,81	3,20	104,61	2,615	2,695	17320
Namaxir	7,5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	ryczałt	66,42	69,74	81,16	81,16	3,20	77,96	2,599	2,705	4380
Methylprednisolonum													
Medrol	4 mg	30 tabl. (blister)	5909990683123	ryczałt	6,48	6,80	9,23	8,03	4,40	4,83	0,040	0,077	278760
Medrol	16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215	ryczałt	32,40	34,02	42,81	42,81	11,38	31,43	0,039	0,054	209600
Meprelon	16 mg	30 tabl.	5909990835539	ryczałt	21,06	22,11	28,47	28,47	6,83	21,64	0,045	0,059	63360
Meprelon	8 mg	30 szt.	5909990834464	ryczałt	10,80	11,34	15,41	15,41	3,41	12,00	0,050	0,064	418560
Meprelon	4 mg	30 tabl.	5909990834501	ryczałt	5,40	5,67	8,10	8,03	3,27	4,83	0,040	0,068	426960

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Metypred	16 mg	30 tabl.	5909990316618	ryczałt	24,51	25,74	32,10	32,10	6,83	25,27	0,053	0,067	6219840
Metypred	4 mg	30 tabl.	5909990316519	ryczałt	6,46	6,78	9,21	8,03	4,38	4,83	0,040	0,077	12672000
Mycophenolas mofetil													
CellCept	500 mg	50 tabl.	5909990707515	ryczałt	107,68	113,06	124,20	77,47	49,93	74,27	0,003	0,005	183300000
CellCept	250 mg	100 kaps.	5909990707614	ryczałt	107,68	113,06	124,20	77,47	49,93	74,27	0,003	0,005	38325000
CellCept	1 g / 5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	ryczałt	209,24	219,70	232,84	108,46	127,58	105,26	0,003	0,007	6230000
Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord)	500 mg	50 szt.	5909990750993	ryczałt	63,18	66,34	77,47	77,47	3,20	74,27	0,003	0,003	156200000
Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord)	250 mg	100 szt.	5909990754472	ryczałt	63,18	66,34	77,47	77,47	3,20	74,27	0,003	0,003	22175000
Mycophenolate mofetil Sandoz 250	250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10)	5909990074563	ryczałt	62,64	65,77	76,90	76,90	3,20	73,70	0,003	0,003	2800000
Mycophenolate mofetil Sandoz 500	500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990715268	ryczałt	70,20	73,71	84,84	77,47	10,57	74,27	0,003	0,003	42575000
Myfenax	250 mg	100 kaps.	5909990638185	ryczałt	66,80	70,14	81,27	77,47	7,00	74,27	0,003	0,003	23625000
Myfenax	500 mg	50 tabl.	5909990638208	ryczałt	66,80	70,14	81,27	77,47	7,00	74,27	0,003	0,003	130175000
Prednisonum													
Encorton	5 mg	100 szt.	5909990641192	ryczałt	22,45	23,57	29,60	29,60	5,33	24,27	0,049	0,059	7104000
Encorton	20 mg	20 szt.	5909990405411	ryczałt	21,60	22,68	27,95	23,68	8,54	19,41	0,049	0,070	7775600

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg	Sprzedaż 01.2021-12.2021 [mg]
Encorton	10 mg	20 szt.	5909990405312	ryczałt	16,20	17,01	20,34	11,84	11,70	8,64	0,043	0,102	6080200
Encorton	5 mg	20 szt.	5909990641185	ryczałt	9,72	10,21	12,09	5,92	9,37	2,72	0,027	0,121	1963000
Encorton	1 mg	20 szt.	5909991289416	ryczałt	7,45	7,82	8,20	1,18	8,20	0,00	0,000	0,410	58240