



Rekomendacja nr 8/2023

z dnia 18 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Ofev (nintedanib)

w ramach 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)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w programie lekowym „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)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie [redacted] oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ograniczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji nintedanibu w nowym programie lekowym w leczeniu pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem (PF-ILD) w przebiegu chorób objętych ww. programem. Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie immunomodulujące, m.in.: prednizon, metyloprednizolon, mykofenolan mofetylu, metotreksat, azatioprynę, cyklofosamid. Nintedanib byłby stosowany jako terapia uzupełniająca do aktualnie stosowanego leczenia.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu stosowania nintedanibu (NIN) i terapii standardowej (SoC) ze stosowaniem SoC.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii wykazano dla: zmniejszenia spadku FVC (natężonej pojemności życiowej), mniejszego ryzyka spadku FVC względem wartości wejściowych o >5% i o >10% wartości należytnej lub wyjściowej oraz wydłużenia czasu do wystąpienia progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należytnej) lub zgonu. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego.

Wnioskowanie o efekcie jest ograniczone krótkim czasem obserwacji (52 tygodnie), a także faktem, iż wyniki analizy pochodzą z pojedynczego badania (INBUILD).

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. Oszacowany ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności. Należy mieć na uwadze, że leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym, która przebiega z włóknieniem (PF-ILD) jest długotrwałe.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Ofev, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów NIN w rozpatrywanym rynku leków. Wynik analizy wpływu na budżet nie odzwierciedla docelowych wydatków na refundację, gdyż PF-ILD może dotyczyć nawet 9 tys. osób.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za zasadne. [redacted]

Sugeruje się połączenie programów dotyczących leczenia pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc lub z chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem (proponowany program lekowy, B.87. oraz B.135.).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];

w programie lekowym: „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)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1173.0, Nintedanib.

Ofev (nintedanib) jest aktualnie refundowany w programach lekowych B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1) oraz B.135. Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10: M34, J.99.1).

Problem zdrowotny

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) to choroba wynikająca z uszkodzenia komórek otaczających pęcherzyki płucne, co prowadzi do uogólnionego zapalenia, bliznowacenia oraz włóknienia płuc.ILD występuje u części pacjentów w przebiegu ponad 200 jednostek chorobowych o znanej lub nieznannej etiologii.

U 13–52% chorych zILD rozwija się choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*). Wspólną cechą diagnostyczną PF-ILD jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych obecnie opcji leczenia. Niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, w przebiegu której występuje PF-ILD, postępujące włóknienieILD, które wykazują podobieństwa w obrazie klinicznym oraz podstawowych mechanizmach patogenetycznych są zgrupowane razem jako PF-ILD, co ma szczególne znaczenie dla celów badań klinicznych oraz potencjalnego leczenia.

PF-ILD może występować u części pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, do których należą:

- sarkoidoza – choroba polegająca na tworzeniu guzków zapalnych (ziarniniaków) powstających na skutek nieprawidłowej pracy komórek układu odpornościowego, zlokalizowanych najczęściej w węzłach chłonnych śródpiersia i płuc (sarkoidoza płucna), ale także zajmujących inne narządy; sarkoidoza płucna objawia się powiększeniem węzłów chłonnych we wnękach płuc oraz zmianami miąższu płuc i występuje jako choroba zasadnicza lub współwystępuje np. z sarkoidozą węzłów chłonnych,
- zapalenie płuc z nadwrażliwości – zwane inaczej alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, grupa chorób o podłożu immunologicznym, wywołanych nadwrażliwością na pył organiczny wdychany z powietrza, do których zaliczane jest m.in. płuco rolnika lub płuco pracujących przy przerobie grzybów,
- ILD w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym, czyli chorób wywołanych na skutek wytwarzania przeciwciał przeciwko własnemu organizmowi, do których należą:
 - reumatoidalne zapalenie stawów (RA, ang. *rheumatoid arthritis*) – choroba objawiająca się bólem, sztywnością oraz obrzękiem stawów na skutek procesu zapalnego rozpoczynającego się wewnątrz stawu i prowadzącego do zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawu; poza zwyrodnieniem stawów choroba sprzyjająca uszkodzeniom wielu narządów, m.in. płuc,
 - zapalenie skórno-wielomięśniowe – choroba charakteryzująca się samoistnym, przewlekłym zapaleniem mięśni i zmianami zapalnymi w obrębie skóry, a także zaburzeniami w obrębie innych narządów, m.in. zmianami zapalnymi w płucach,
 - zespół suchości (Sjögrena) – choroba objawiająca się zapaleniem i uszkodzeniem gruczołów wydzielania zewnętrznego (głównie łzowych i ślinowych) oraz występowaniem zmian zapalnych w narządach (m.in. nacieków zapalnych w obrębie płuc),
 - toczeń rumieniowaty – choroba objawiająca się zajęciem procesem zapalnym wielu układów i narządów (głównie skóry, stawów i nerek, ale także płuc),
 - inne lub nieokreślone układowe choroby tkanki łącznej, w tym mieszana choroba tkanki łącznej,
- zapalenie płuc inne niż IPF (idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc),
- niesklasyfikowana śródmiąższowa choroba płuc, inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc (np. rozlane zwłóknienie płuc, zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych z nieznanymi przyczynami).

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta, w Polsce na śródmiąższową chorobę płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD) choruje ok. 9 000 pacjentów, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi ok. 24/100 000 osób. PF-ILD występuje m.in.: u ok. 10-20% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; ok. 30% chorych na mieszane choroby tkanki łącznej; ok. 10-15% chorych na sarkoidozę.

Śmiertelność PF-ILD szacowana jest na podobną, jak w przypadku IPF i wynosi 4–5 lat przeżycia od momentu diagnozy. Wśród podtypów PF-ILD istnieje duża zmienność odnośnie do rokowania np. pacjenci z przewlekłym zapaleniem płuc z nadwrażliwości wydają się mieć lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z IPF. Należy jednak pamiętać, że rozwój ILD w przebiegu choroby podstawowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta, np. rozwój ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z medianą przeżycia wynoszącą 3–10 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano terapię standardową (SoC ang. *standard*

of care), która obejmuje: azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Aktualnie finansowane opcje leczenia u pacjentów z PF-ILD, innym niż IPF, są refundowane we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nintedanib to drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R).

Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ofev jest wskazany u dorosłych w leczeniu:

- idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF);
- innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym;
- choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc ILD).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono randomizowane podwójnie zaślepienie badanie pierwotne III fazy:

- INBUILD – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w porównaniu z terapią standardową (SoC) u dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD). Liczba pacjentów: NIN 332, SoC 331; Okres obserwacji: 52 tyg.,

oraz trwające otwarte jednoramienne przedłużenie badania INBUILD – INBUILD-ON, w którym pacjenci otrzymują nintedanib (liczba pacjentów: NIN-NIN 212, SoC-NIN 222).

Na tej podstawie przeprowadzono porównanie bezpośrednio NIN z terapią standardową (SoC), na którą składały się: GKS w niskich dawkach, GKS w wysokich dawkach, leki immunosupresyjne przeciwko ILD, w tym mykofenolan mofetylu i rytuksymab.

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane RoB2. Ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Wiarygodność badania jednoramiennego INBUILD-ON, oceniono na 6/8 pkt w skali NICE, ze względu na brak stwierdzenia, czy pacjenci byli włączani kolejno do badania oraz braku analizy wyników w warstwach.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- INBUILD - spadek FVC¹ w okresie 52 tyg. (ml/rok);
- INBUILD-ON - bezpieczeństwo terapii (częstość zdarzeń niepożądanych ogółem).

Skuteczność

NIN + SoC vs PLC + SoC (porównanie bezpośrednie)

Terapia nintedanibem jest terapią dodaną do SoC.

Wyniki badania INBUILD dla 52 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących terapię nintedanibem w porównaniu do grupy otrzymującej PLC+SoC uzyskano dla:

- średniego spadku FVC (mniejszy u pacjentów stosujących NIN) [NIN+SoC vs PLC+SoC -80,8 vs -187,8; MD [95% CI]= 107,0 [65,4; 148,5]] ;
- mniejszego ryzyka absolutnego spadku FVC względem wartości wejściowych o >5% wartości należnej [NIN+SoC vs PLC+SoC 43% vs 55%; OR [95% CI]= 0,63 [0,46; 0,85]];
- mniejszego ryzyka absolutnego spadku FVC względem wartości wejściowych o >10% wartości należnej [NIN+SoC vs PLC+SoC 28% vs 37%; OR [95% CI]= 0,68 [0,49; 0,95]];
- zmniejszenia ryzyka spadku FVC o >5% względem wartości wyjściowych [NIN+SoC vs PLC+SoC 52% vs 69%; OR [95% CI]= 0,50 [0,36; 0,68]];
- zmniejszenia ryzyka spadku FVC o >10% względem wartości wyjściowych [NIN+SoC vs PLC+SoC 41% vs 49%; OR [95% CI]= 0,70 [0,52; 0,96]];
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu w finalnej analizie wyników, obejmującej cały okres trwania badania INBUILD, u pacjentów którzy ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania INBUILD-ON [NIN+SoC vs PLC+SoC 14% vs 20%; HR [95% CI]= 0,67 [0,46; 0,98]];
- wydłużenia czasu do wystąpienia progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu [NIN+SoC vs PLC+SoC 40% vs 55%; HR [95% CI]= 0,66 [0,53; 0,83]].

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami stosującymi NIN oraz SoC w zakresie:

- absolutnej zmiany zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO);
- przeżycia całkowitego.

Bezpieczeństwo

Wykazano różnice istotne statystycznie między analizowanymi grupami na korzyść PLC+SoC w zakresie:

- ≥ 1 redukcji dawki leku;
- ≥ 1 tymczasowych przerw terapii;
- przedwczesnych zaprzestań terapii;
- występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (z wyjątkiem progresjiILD);
- AE prowadzących do zaprzestania terapii;
- AE prowadzących do trwałej redukcji dawki leku;

a także na korzyść NIN - dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

¹ natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)

Częstość występowania biegunek, nudności, wymiotów, zmniejszonego apetytu, spadku masy ciała oraz bólów brzucha była IS wyższa w grupie przyjmującej nintedanib.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (progresja ILD).

Wyniki nie wskazują jednoznacznie na częstość zaprzestania terapii w poszczególnych grupach. W części A badania (pierwsze 52 tyg. obserwacji) stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść PLC+SoC dla całkowitej liczebności zaprzestania terapii oraz dla liczebności zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jednakże w analizie finalnej (wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego) różnice nie były istotne statystycznie.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD):

- Koppurapu 2021 - badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność stosowania terapii przeciwfibrotycznej u pacjentów z włókniejącą ILD;
- Narvaez 2020 - seria przypadków, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu jako terapii ratunkowej u pacjentów ze stwierdzoną PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W badaniu Koppurapu 2021 stwierdzono, że stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD innym niż IPF (liczba pacjentów: 12), zmniejsza tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC przed zastosowaniem NIN wynosił -388,3 ml/rok, natomiast po zastosowaniu NIN roczny spadek wynosił -57,3 ml/rok.

W badaniu Narvaez 2020 wskazywano, że dodanie NIN do terapii immunosupresyjnej przyczyniło się do poprawy lub stabilizacji czynności płuc oraz stabilizacji czynności płuc w zakresie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). U części pacjentów (3 z 6 dla których wyniki były dostępne) odnotowano poprawę, definiowaną jako wzrost wartości FVC względem wartości początkowych o >10%. Jeden pacjent przerwał leczenie NIN z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz astenii o poważnym nasileniu.

ChPL Ofev

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: biegunka, nudności, bóle brzucha, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Komunikaty EMA, FDA

Odnaleziono komunikaty EMA, FDA informujące o wystąpieniu potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (w tym nintedanibem). FDA opublikowała komunikat o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsułek.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest krótki czas obserwacji (52 tyg.) w odnalezionym badaniu klinicznym, a także bardzo niewielka liczba dowodów naukowych dla analizowanego problemu zdrowotnego, pomimo znacznej liczebności populacji dotkniętej chorobą.

Należy zwrócić też uwagę na specyficzne kryteria włączenia do badania INBUILD, które dotyczyły węższych stanów klinicznych niż te, z którymi będą mieć do czynienia lekarze w praktyce klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (25 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Nintedanib (NIN) jako terapię dodaną do SoC porównano ze stosowaniem SoC.

Uwzględniono 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.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie nintedanibu i SoC w miejsce SoC jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR, w wariancie [REDACTED] znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariantach [REDACTED]

Nintedanib znajduje się wtedy

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był dłuższy niż objęty w badaniu.

Ponadto w leczeniu pacjentów z PF-ILD brakuje jednoznacznego schematu postępowania, co stwarza rozbieżności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia u poszczególnych pacjentów i wpływa na strukturę modelu ekonomicznego.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

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

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty leków (NIN i SoC); koszty monitorowania w programie lekowym; koszty procedur medycznych; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia zaostrzeń choroby oraz koszty opieki terminalnej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji;

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją leku Ofev to [redacted]

Koszty nintedanibu w wariantcie [redacted] wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania prognozowanych udziałów NIN oraz założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek. Horyzont czasowy nie prezentuje wpływu na budżet do momentu ustalenia równowagi rynkowej i populacji, która ostatecznie byłaby włączona do programu lekowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające dla zniwelowania ryzyka [redacted] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej. Wymagane jest więc [redacted].

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP 2022);
- American Thoracic Society (ATS 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021);
- George 2020.

Odnalezione wytyczne kliniczne (PTChP 2022, ATS 2022 oraz George 2020) zalecają stosowanie nintedanibu (lub innej terapii przeciwfibrotycznej) w PF-ILD innym niż IPF w przypadku nieskuteczności terapii immunosupresyjnej lub terapii celowanej dla choroby podstawowej. NICE 2021 zaleca stosowanie nintedanibu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (opcja leczenia w przewlekłej postępującej chorobie śródmiąższowej płuc u dorosłych).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (NICE 2021, SMC 2021, HAS 2021, IQWiG 2020/2021, CADTH 2021, PBAC 2021) dotyczących finansowania nintedanibu w ocenianym wskazaniu. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej.

W CADTH 2021 wskazano na dodatkowe warunki objęcia refundacją (diagnoza PF-ILD potwierdzona przez specjalistę ds. śródmiąższowych chorób płuc; poziom FVC $\geq 45\%$ wartości należnej; kontynuacja leczenia nintedanibem tylko w przypadku braku poważnej progresji choroby, tj. braku bezwzględnie spadku FVC o $\geq 10\%$ wartości należnej w ciągu roku; ocena stanu klinicznego pacjenta co 12 mies.; obniżenie kosztu leku).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ofev (nintedanib) jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.718.2022.13.WMO, PLR.4500.719.2022.13.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444; Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468 w ramach 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 8/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 8/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach 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)”
2. Raport nr OT.4231.58.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach 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)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 4 stycznia 2023 r.