

Liečivo nintedanib (Ofev) na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

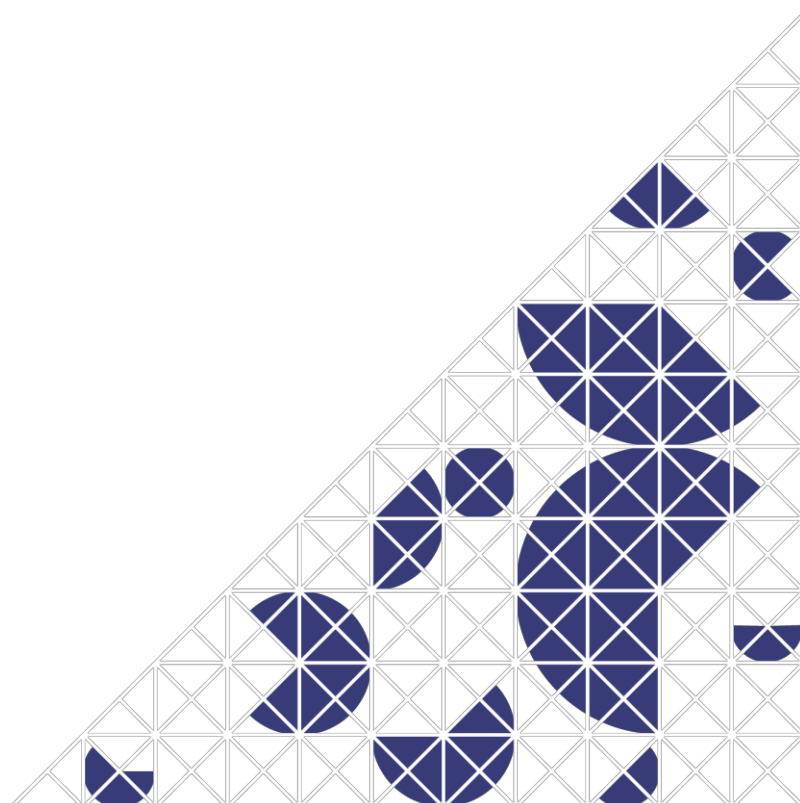
Číslo žiadosti:
26410, 26411

ATC skupina:
L01EX09

ŠÚKL kód:
3085B, 3083B

Publikované dňa:
24.02.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 19B /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť.....	24
4.3. Bezpečnosť.....	32
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	41
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	41
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	41
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	56
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	56
6.2. Základný scenár predložený DR	56
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	60
7.1. Etická analýza	60
7.2. Organizačné aspekty	61
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	61
7.4. Právne aspekty.....	62
8. Zdroje	64
9. Apendix	68
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	68
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	71
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	73
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	74

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2 Prepokladaný počet pacientov liečených liekov Ofev v indikácii IPF podľa DR	15
Tabuľka 3 Kritériá na stanovenie diagnózy IPF bez chirurgickej biopsie.....	17
Tabuľka 4 Návrh úhrady lieku podaný vo FER držiteľom registrácie	21
Tabuľka 5 Prehľad relevantných klinických štúdií pre klinickú účinnosť	24
Tabuľka 6 Charakteristika populácie v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2	26
Tabuľka 7 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli mortalita	29
Tabuľka 8 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli ročná miera poklesu hodnoty FVC... 30	30
Tabuľka 9 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie..... 30	30
Tabuľka 10 Výsledky klinickej štúdie INMARK v ukazovateli adjustovaná zmena FVC.....	31
Tabuľka 11 Výsledky klinickej štúdie INMARK v ukazovateľoch počet pacientov s absolútnym poklesom FVC \geq 10% a progresia ochorenia.....	31
Tabuľka 12 Výsledky klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) v ukazovateli adjustované priemerné absolútne zmeny vo FVC	31
Tabuľka 13 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli kvalita života	32
Tabuľka 14 Výsledky klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) v ukazovateli kvalita života.....	32
Tabuľka 15 Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť	33
Tabuľka 16 Vedľajšie účinky v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2	35
Tabuľka 17 Vedľajšie účinky v štúdií INPULSIS-ON	36
Tabuľka 18 Vedľajšie účinky v štúdií NCT01979952 (fáza IIIb).....	37
Tabuľka 19 OR vzniku exacerbácií v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a TOMORROW.....	38
Tabuľka 20 Pomery šancí a konfidenčné intervaly použité vo farmakoekonomickom modeli.....	43
Tabuľka 21 Prehľad AIC v ukazovateli OS	44
Tabuľka 22 OR vzniku exacerbácií v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a TOMORROW.....	49
Tabuľka 23 Trojmesačné pravdepodobnosti poklesu pľúcnych funkcií (rameno BSC)	49
Tabuľka 24: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	50
Tabuľka 25 Výška úhrady pre liek Ofev navrhovaná DR	51
Tabuľka 26 Výsledky ekonomického modelu podľa DR	53
Tabuľka 27 Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	54
Tabuľka 28: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	55
Tabuľka 29 Odhadované počty pacientov podľa DR v rokoch 2023-2027	57
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	57
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	57
Tabuľka 32 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	58
Tabuľka 33 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia.....	59

Obrázky

Obrázok 1 Schématická dráha klinického manažmentu pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou podľa ATS/ERS/JSR/ALAT Clinical Practise Guideline	18
Obrázok 2 Dizajn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2.....	25
Obrázok 3 Dizajn klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb).....	28
Obrázok 4 Dizajn otvorenej pokračujúcej štúdie INPULSIS-ON.....	33
Obrázok 5 Kaplan-Meierove krivky prežitia pacientov s IPF v ramenách s nintedanibom a placebom v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON.....	38
Obrázok 6 Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidónom.....	39
Obrázok 7 Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC.....	39
Obrázok 8 Štruktúra farmako-ekonomického modelu predloženého DR	42
Obrázok 9 Porovnanie OS pre prirodzený vývoj ochorenia extrapolovaného pomocou parametrických funkcií s údajmi z observačných štúdií pre BSC	45
Obrázok 10 Krivka prežitia v ramenách s BSC a nintedanibom podľa DR	47
Obrázok 11 Krivka prežitia v ramenách s BSC a nintedanibom podľa NIHO	47
Obrázok 12 Kaplan-Meierove krivky prežitia pacientov s IPF v ramenách s nintedanibom a placebom v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON.....	48

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
BAL	broncho-alveolárna lavážna tekutina
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
CNS	centrálny nervový systém
	difúzna kapacita pre hladiny oxidu uhoľnatého, z angl. diffusing capacity for carbon monoxide
DLCO	
DR	držiteľ registrácie
EMA	Eruópska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
ECM	extracelulárna matrix
FER	farmako-ekonomický rozbor
GIT	gastrointertinálny trakt
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
ITT	intention to treat
ILD	intersticiálne pľúcne choroby, z angl. interstitial lung diseases
	intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom, z angl. progressive fibrosing
PF-ILD	interstitial lung diseases
KM	Kaplan-Meierové
CI	konfidenčný interval, z angl. confidence interval
QLF	kvantitatívna pľúcna fibróza
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject heading
BSC	najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NU	nežiaduce účinky
OZ	občianske združenie
FVC%Pred	percento referenčnej hodnoty FVC
HRCT	počítačová tomografia pľúc s vysokým rozlíšením
HR	pomer rizík, z angl. hazard ratio
OR	pomer šancí, z angl. odds ratio
	populácia, intervencia, komparátor, výsledky, z angl. population, intervention, comparator, outcomes
PICO	
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. randomized controlled trial
NMA	sieťová metaanalýza, z angl. network meta-analysis
FDA	Správa potravín a liečiv, z angl. U.S. Food and Drug Administration
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	verejné zdravotné poistenie
FVC	vitálna kapacita pľúc, z angl. forced vital capacity
RTG	vyšetrenie röntgenom
APF	z angl. Action for Pulmonary Fibrosis
ATS/ERS/JRS/ALAT	z angl. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Asociación Latinoamericana De Tórax
CADTH	z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ICUR	z angl. incremental cost utility ratio
IQWiG	z angl. Institute for Quality and Efficiency in Health Care
NICE	z angl. National Institute for Health and Care Excellence

QALY
SGRQ
ZP

z angl. quality adjusted life year
z angl. Saint George's Respiratory Questionnaire
zdravotné poisťovne

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Ofev v indikácii liečba pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za Ofev 150 mg a ■■■ eur za Ofev 100 mg, čo zodpovedá zľave ■■■ %. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- **zvážiť úpravu indikačného obmedzenia**, aby liečba nintedanibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odôvodnenie

- Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) patrí medzi ochorenia pľúc. Špecifická je zjazvením pľúcneho parenchýmu a nevratnej strate funkcie pľúc. Pacienti sú dýchaviční, majú kašeľ, zhoršujú sa im pľúcne funkcie a oxygenácia. Okrem toho sú vystavení riziku akútnej exacerbácie (náhla akcelerácia ochorenia), ktorá môže až v 85% prípadov viesť k smrti. Prejavmi ochorenia sú problémy s dýchaním aj pri aktivitách ako kráčanie po schodoch, rýchla chôdza a upratovanie. Pacienti s fibrózou pľúc, ktorí nedostávajú antifibrotickú liečbu, majú medián prežívania po diagnóze 2-3 roky. Odborníci predpokladajú zlepšuje pľúcnych funkcií, redukciu rizika exacerbácie, progresie ochorenia úmrtia, a zlepšenie kvality života pacientov.
- Aktuálne nie je na Slovensku v liečbe IPF kategorizované žiadne liečivo, hrazená liečba tak nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- V randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (RCTs) INPULSIS-1 a 2 nintedanib v porovnaní s placebom nepreukázal štatisticky signifikantný prínos v troch kľúčových ukazovateľoch - mortalita, morbidita (čas do prvej akútnej exacerbácie) a kvalita života. Zároveň preukázal štatisticky signifikantné zlepšenie v ukazovateli morbidity (úsilná vitálna kapacita) a dobrú tolerovateľnosť liečby.
 - Výsledky RCTs nepreukázali štatisticky signifikantný prínos nintedanibu v mortalite (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; p= 0,14). Avšak, predložené **dlhodobé krivky prežívania z patientskych registrov a z pokračovacej štúdie bezpečnosti preukazujú pozitívny vplyv nintedanibu na celkové prežívanie**. Túto argumentáciu akceptovali HTA inštitúcie NICE a SÚKL. Z toho dôvodu sme skonštatovali prínos nintedanibu v mortalite.
 - **Nintedanib viedol k lepším výsledkom v ukazovateli úsilná vitálna kapacita (FVC)**, ktorá predstavuje najspoľahlivejší a najrozšírenejší ukazovateľ funkcie pľúc. V ramene s nintedanibom došlo k ročnej miere poklesu poklesu FVC -113,6 ml a v ramene s placebom - 223,5 ml, čo predstavuje rozdiel -109,9 ml.
 - Nintedanib **zlepšil čas do prvej akútnej exacerbácie** v hodnotených RCT, prínos však nebol štatisticky signifikantný (HR 0,64; 95% CI, 0,39-1,05; P=0,08). Spojená analýza výsledkov II. a III. fázy klinického skúšania nintedanibu, ktorú DR využil vo farmako-ekonomickom modeli, však preukázala štatisticky signifikantný vplyv intervencie na predmetný ukazovateľ (OR 0,56; 95 % CI, 0,35-0,89, P neuvedené). HTA inštitúcie NICE a SÚKL akceptovali spojenú analýzu.
 - Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli kvalita života.
 - Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá a vedľajšie účinky liečby manažovateľné.
- **Nintedanib pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenia Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti**. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol nintedanib voči placebo ICUR na úrovni ■■■ eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota bola 54 128 eur / 1 QALY). **Požadovaná úhrada predstavuje ■■■% zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární** vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg. **Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární**.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme

preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY z ■■■ (v základnom scenári DR) na ■■■ (v nastavení NIHO). Zmeny, ktoré najviac znížili výsledok QALY, boli vykonané v súlade s hodnoteniami NICE pre indikácie idiopatická pľúcna fibróza a intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom, zároveň v súlade so štandardnými postupmi v hodnoteniach NIHO. V dôsledku poklesu inkrementálneho QALY klesla prahová hodnota pre porovnanie so štandardnou liečbou na 36 085,07 eur / 1 QALY.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje nintedanib voči najlepšej podpornej starostlivosti (BSC) ICUR vo výške 102,6-tisíc eur / 1 QALY. Aby liek Ofev bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., môže byť maximálna úhrada za jedno balenie Ofev v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■ eur za Ofev 150 mg a ■■■ eur za Ofev 100 mg, čo znamená zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg.

Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty vo výsledku ekonomického hodnotenia, najmä kvôli štatisticky nesignifikantným výsledkom z RCT a použitiu nepriamych dôkazov v modeli za prítomnosti priamych dôkazov. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v dlhodobom účinku nintedanibu na celkové prežívanie považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a neodporúčame preto dodatočnú zľavu.

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v indikácii IPF v tretí rok vo výške ■■■ eur**, čo zároveň pri nulových nákladoch na BSC predstavuje čistý dopad na rozpočet v treťom roku, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za stredne veľkú a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientov.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	07.09.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	08.09.2022 (v projektovom protokole k hodnoteniu bol uvedený chybný dátum začatia plynutia lehoty 01.09.2022)
Zverejnenie projektového protokolu	14.10.2022
Prerušenie konania (súčasťou žiadostí č. 26410, 26411 boli 2 indikácie)	21.12.2022-19.1.2023 (Dňa 20.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1 (v oboch indikáciách) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 19.01.2023) 25.01.2023-03.02.2023 (Dňa 24.01.2023 bola zverejnená výzva č. 2 (v oboch indikáciách) na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 03.02.2023)
Vydanie odporúčania	24.02.2023
Celkové trvanie hodnotenia	130

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo nintedanib (liek Ofev) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s idiopatickou pľúcnou fibrózou účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo nintedanib (liek Ofev) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nintedanib (liek Ofev)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatická pľúcna fibróza • MKCH-10¹: J84.1 • MeSH²: idiopathic pulmonary fibrosis <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), u ktorých je FVC \geq 50 % a DLCO \geq 30% referenčnej hodnoty. • Úspešnosť liečby sa musí pravidelne prehodnotiť po 6 mesiacoch liečby. Liečba sa ukončí, pokiaľ dôjde k progresii ochorenia definovanej ako pokles FVC \geq 10% absolútnych hodnôt a pokles DLCO \geq 15 % absolútnych hodnôt oproti hodnotám FVC a DLCO nameraným na predchádzajúcej 6 mesačnej kontrole (t.j. v 6. mesiaci sa hodnotí oproti stavu pred zahájením liečby, v 12. mesiaci oproti 6. mesiacu a v 18. mesiaci oproti 12. mesiacu a pod.) v troch po sebe nasledujúcich 6 mesačných obdobiach. • Liečba sa môže indikovať na Klinike pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB v Bratislave, na Klinike pneumológie a ftizeológie UN v Martine, v Špecializovanej nemocnici sv. Svorada Zobor v Nitre , na Oddelení pneumológie a ftizeológie NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch, na Klinike pneumológie a ftizeológie UN LP v Košiciach, na Oddelení pneumológie a ftizeológie FN s poliklinikou FD Roosevelta v Banskej Bystrici, na Pneumo-ftizeologickej ambulácii, ZAPA JJ s.r.o v Leviciach. Dospelí pacienti s idiopatickou pľúcnou fibrózou, u ktorých je FVC \geq 50 % a DLCO \geq 30% referenčnej hodnoty. • Navrhované preskripčné obmedzenie: TRN
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, ktorý má mať protizápalové a protifibrotické účinky v pľúcach. • Nintedanib sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 150 alebo 100 mg 2x denne. <p>MeSH: nintedanib, BIBF 1120</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Najlepšia podporná starostlivosť (BSC), čiže pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby dýchacej sústavy \(J00-J99\)](#)

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na idiopatickú pľúcnu fibrózu. <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) • Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL: SGRQ³ a dotazník.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

³ SGRQ = dotazník venujúci sa vplyvu ochorenia na celkové zdravie, každodenný život a vnímanú pohodu u pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest (z angl. Saint George's Respiratory Questionnaire; dotazník má 50 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Štandardné klinické postupy schválené MZ SR.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií, medicínskych databázach (PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- Vstupy od klinických odborníkov.
- Zverejnené rozhovory s pacientmi občianskeho združenia Nádej pre pľúca [65] a patientsky FDA report [26].

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁴, SÚKL⁵, IQWiG⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL, IQWiG).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; výsledky hodnotenia; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup anglickej organizácie Action for Pulmonary Fibrosis, spracovaný v hodnotení NICE, [1, Appendix G].
- Zverejnené rozhovory s pacientmi občianskeho združenia Nádej pre pľúca [65].

⁴ National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva

⁵ Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 20.10.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 28.10.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bolo nájdených päť relevantných klinických štúdií.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (JB) a kontrolované vedúcimi projektu (MP, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií bolo prebrané z hodnotenia NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 14.10.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (14.10.2022) oslovené relevantné lekárske spoločnosti. Kontaktovali sme hlavnú odborníčku MZ pre pneumológiu a ftizeológiu a Slovenskú pneumologickú a ftizeologickú spoločnosť. Vstup do hodnotenia poskytli dvaja odborníci. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 14.10.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, OZ Nádej pre pľúca, Abc za zdravé dýchanie). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. V hodnotení sme využili vstup anglickej organizácie Action for Pulmonary Fibrosis, spracovaný v hodnotení NICE [1, Appendix G].

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [2,3]

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) patrí do heterogénnej skupiny difúzných parenchýmových ochorení pľúc. Je definovaná ako špecifická forma chronickej, progresívnej fibrotizujúcej intersticiálnej pneumónie, vyskytujúca sa predovšetkým u starších dospelých. Príčina jej vzniku je neznáma. Medián prežívania pacientov je 2 – 3 roky od stanovenia diagnózy.

Cieľová populácia (A0007, A0023)

DR požaduje úhradu pre pacientov s IPF, u ktorých je FVC \geq 50 % a DLCO \geq 30% referenčnej hodnoty. Odvoláva sa na register EMPIRE, ktorého primárnym cieľom je odhadnúť incidenciu, prevalenciu a mortalitu IPF v strednej Európe, kde boli k 19.4.2022 zaevidované údaje o 242 slovenských pacientoch s IPF. Okrem toho sa DR odvoláva na údaje o uhradených liekoch z účtu poisťovne zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií. Tvrdí, že v roku 2021 sa liečilo 257 pacientov na IPF (146 pacientov liekom Ofev 60 x 150 mg, 81 pacientov liekom Ofev 60 x 100 mg a 30 pacientov liekom s obsahom pirfenidónu; Ofev je hrađený na základe výnimky ZP iba na indikáciu IPF). Upozorňuje, že uvedený počet pacientov nepredstavuje úplnú prevalenciu, ide iba o počet liečených pacientov a vzhľadom na spôsob prezentovania údajov môže viesť sčítanie počtu pacientov k nadhodnoteniu [4,5,6]. Držiteľ registrácie predpokladá po zaradení do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) k 1.3.2023 nasledujúci počet pacientov liečených liekom Ofev (Tabuľka 2). Počet pacientov DR určil na základe interných odhadov.

Tabuľka 2 Predpokladaný počet pacientov liečených liekom Ofev v indikácii IPF podľa DR

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet liečených pacientov**	■	■	■	■	■

* najskorší možný termín kategorizácie lieku OFEV je 1.3.2023

**kumulatívny počet pacientov liečených vždy ku koncu daného roku

Zdroj: [7,8]

NIHO pokladá uvedený odhad za veľmi neistý a nadhodnotený, z viacerých dôvodov:

- Register EMPIRE údaje o pacientoch zbiera údaje od roku 2014 [4], pričom z informácií v registri nie je zrejmé, či ide o kumulatívny počet pacientov alebo aktuálny počet pacientov, pričom na základe grafických zobrazení v sumárnom reporte sa prikláňame ku kumulatívnemu počtu. Z toho usudzujeme, že

pri mediáne prežívania 2-3 roky od stanovenia diagnózy môžu byť aktuálne počty pacientov výrazne odlišné. Podľa registra bolo na Slovensku v čase medzi 03/2012-05/2020 novodiagnostikovaných 149 pacientov.

- Za rovnako neistý pokladáme aj odhad 257 pacientov s diagnózou IPF liečených v roku 2021, keďže údaje z účtu poisťovňa od zdravotných poisťovní zasielanými do NCZI udávajú diagnózy: Alveolová a parietoalveolová choroba; Iná choroba interstícia pľúc s fibrózou; Iná choroba interstícia pľúc, bližšie určená; Choroba dýchacej sústavy, bližšie neurčená; Pľúcny opuch (pľúcny edém); Iná forma systémovej sklerózy; Choroba interstícia pľúc, bližšie neurčená; Sarkoidóza pľúc so sarkoidózou lymfatických uzlín. Hoci DR tvrdí, že Ofev je hrađený na základe výnimky ZP iba na indikáciu IPF, Iná forma systémovej sklerózy je zahrnutá v odlišnej indikácii. Počet týchto pacientov sa líši od počtu, ktorý uvádza DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER).
- DR uvádza v roku 2023 predpokladaný počet pacientov s IPF vhodných na liečbu liekom Ofev ■■■ pacientov, vo FER nie je dostatočne objasnené, aký je zdroj tohto výpočtu.

Odborník A aj B očakávajú na Slovensku 250-300 pacientov ročne.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [2,9,10]

Základom stanovenia diagnózy difúzných parenchýmových ochorení pľúc sú dôkladná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, funkčné vyšetrenie pľúc a rádiografické vyšetrenie – RTG snímka hrudníka a počítačová tomografia pľúc s vysokým rozlíšením. Medzi ťažkosťami prevláda progredujúca dýchavica a suchý dráždivý kašeľ. Klinické podozrenie na IPF vzniká pri zhoršujúcej sa dýchavičnosti v priebehu mesiacov, často spojenej so suchým kašľom.

- **Fyzikálne vyšetrenie.** Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, časté je paličkovanie prstov.
- **Anamnéza.** Dôležitá je anamnéza fajčenia, lieková, pracovná a environmentálna anamnéza a informácie týkajúce sa možných systémových ochorení.
- **RTG vyšetrenie.** Najčastejším nálezom na RTG snímke hrudníka je retikulárna kresba, nodulárne zmeny, neskôr obraz pokročilých fibrózných zmien (obraz medového plástu – honeycombing). Tieto nálezy môžu byť nájdené obojstranne bazálne a periférne, často je však nález nenápadný, alebo v počiatkových štádiách ochorenia aj negatívny.
- **Počítačová tomografia pľúc s vysokým rozlíšením (HRCT).** HRCT umožňuje posúdiť charakter, výskyt a rozsah patologických zmien na pľúcach, napr. nodulárnych, retikulárnych, honeycombing zmien.
- **Funkčné vyšetrenie pľúc.** Funkčné vyšetrenie pľúc je súčasťou diagnostiky ochorenia u každého pacienta s podozrením na difúzne parenchýmové ochorenie pľúc a u každého pacienta s nejasnou príčinou dýchavice. V rámci funkčných testov sa meria úsilná vitálna kapacita pľúc (FVC, z angl. forced vital capacity) a difúzna kapacita pre hladiny oxidu uhoľnatého (DLCO; z angl. diffusing capacity for carbon monoxide). FVC predstavuje maximálny objem vzduchu, ktorý vie pacient vydýchnuť po jednom maximálnom hlbokom nádychu. DLCO je test difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý a meria schopnosť organizmu prenášať kyslík z pľúc do krvi a oxid uhličitý z krvi do pľúc. 6-minútový test chôdze meria, koľko metrov je pacient schopný prejsť počas 6 minút. FVC a DLCO sa považujú za najdôležitejšie testy funkcie pľúc pre diagnostiku IPF. Rýchlosť poklesu FVC sa používa ako marker progresie ochorenia, pretože je spojená s mortalitou (pokles o 10 % FVC po 6 mesiacoch bol asociovaný s redukciami prežívania). DLCO meria ďalší fyziologický nedostatok (difúziu plynov) spojený s pľúcnou fibrózou (pokles DLCO > 15 % po 12 mesiacoch bol asociovaný s redukciami prežívania) a zistilo sa aj prepojenie DLCO s pľúcnou hypertenziou, dôležitou komorbiditou IPF. GAP index, ktorý kombinuje vek, pohlavie a zistenia FVC a DLCO, môže predpovedať úmrtnosť. Z funkčných testov pľúc je pre IPF typický nález reštrikčnej ventilačnej poruchy a redukcia difúznej kapacity pľúc.
- **Chirurgická biopsia.** Odobratie vzoriek z viacerých oblastí pľúc s histopatologickým vyšetrením. U mnohých pacientov vek a závažnosť funkčných zmien neumožňujú operačný zákrok. Diagnózu je možné stanoviť aj bez biopsie pľúc, ak sú splnené všetky veľké a aspoň 3 malé kritériá ATS/ERS/JRS/ALAT⁷ vid' Tabuľka 3.

⁷ American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Asociación Latinoamericana De Tórax

Tabuľka 3 Kritériá na stanovenie diagnózy IPF bez chirurgickej biopsie

Velké kritériá	Malé kritériá
<ul style="list-style-type: none"> • Vylúčenie novej liekovej toxicity, vonkajších toxov a systémového ochorenia ako príčiny intersticiálneho pľúcneho ochorenia • Abnormálne funkčné nálezy: reštrikčná porucha (redukovaná vitálna kapacita) a porucha výmeny plynov (zväčšený alveolo–arteriálny kyslíkový gradient, znížený artériový parciálny tlak kyslíka v klude alebo pri záťaži, alebo znížená DLCO) • Retikulárne abnormality obojstranne na bázach pľúc s minimálnymi ground glass opacitami (mliečnymi sklami, znakom alveolitídy) na HRCT • Transbronchiálna biopsia alebo bronchoalveolárna laváž nesvedčia o alternatívnej diagnóze 	<ul style="list-style-type: none"> • Vek nad 50 rokov • Pomalý nástup inak nevysvetliteľnej námahovej dýchavice • Trvanie ochorenia nad 3 mesiace • Inspiračný krepitus obojstranne na bázach pľúc („šušťanie celofánu“)

Zdroj: [10]

Štandardný postup pre IPF vypracovaný MZ SR uvádza okrem spomenutých diagnostík aj celulórnú analýzu broncho-alveolárnej lavážnej tekutiny (BAL), ktorá nie je pre samotné stanovenie diagnózy IPF nevyhnutná, ale je plne opodstatnená ako súčasť širšej diferenciálnej diagnostiky difúzných parenchýmových ochorení pľúc na potvrdenie alebo vylúčenie inej alternatívnej diagnózy. Okrem toho uvádzajú ešte vyšetrenia diferenciálneho krvného obrazu, CRP, sérového kreatinínu, transaminázy, GMT, ALP a skriningovú serologickú diagnostiku na prítomnosť systémového ochorenia (vyšetrenie reumatoidného faktora, antinukleárných protilátok a protilátok proti citrulinovaným peptidom. Keďže postihnutie pľúc môže predchádzať systémovým prejavom, tieto vyšetrenia treba v prítomnosti prejavov systémového ochorenia opakovať [11].

Odborníci A aj B potvrdili, že cesta pacienta v klinickej praxi je nasledujúca: Pri diagnóze ochorenia spolupracuje multidisciplinárny tím pneumológov, rádiológov a patológov skúsených v diagnostike intersticiálnych pľúcnych ochorení. Základom je detailná anamnéza (symptómy ako dýchavica, suchý kašeľ, krepitus), klinické vyšetrenie, sérologické testy, testy pľúcnych funkcií, RTG, HRCT. Individuálne môže byť potrebný 6 – min test chôdze, bronchoskopia, biopsia a histopatologické vyšetrenie.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [12, 13, 14, 15, 16]

V súčasnosti neexistuje liečba, ktorá by IPF vyliečila. Dostupné lieky sú schopné spomaliť progresiu ochorenia, ale ani jeden liek nezlepšuje alebo dokonca nestabilizuje funkciu pľúc. Súčasťou odporúčanej liečby pacientov je starostlivosť o seba, pričom pacient musí prestať fajčiť, pravidelne cvičiť, jesť zdravú, vyváženú stravu, očkovať sa proti chrípke a pneumokokom, izolovať sa od ľudí s infekciami hrudníka a prechladnutím. Okrem farmakologických intervencií sa diskutuje ventilácia, ktorá však je finančne nevýhodná, nemá žiadny prínos a zvyšuje úmrtnosť na ochorenie. Možná je aj transplantácia pľúc ako možnosť liečby pri pacientoch, ktorí nemajú kontraindikácie.

Medzinárodné odporúčania

Podľa **NICE** neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy na podporu používania akýchkoľvek liekov na zvýšenie prežitia ľudí s idiopatickou pľúcnou fibrózou. Schválené lieky na spomalenie progresie zahŕňajú pirfenidón a nintedanib. Pirfenidón (liek Esbriet) má EMA registráciu, je indikovaný dospelým na liečbu miernej až stredne závažnej idiopatickej pľúcnej fibrózy. Na Slovensku nie je kategorizovaný.

ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline odporúča vo farmakologickej liečbe pirfenidón a nintedanib. Liečba by podľa guideline mala zahŕňať:

- farmakologické aj nefarmakologické (suplementácia kyslíkom a/alebo pľúcna rehabilitácia) terapie
- vyšetrenie a prípadnú liečbu existujúcich komorbidít vrátane pľúcnej hypertenzie, gastroezofageálneho refluxu, obštrukčného spánkového apnoe a rakoviny pľúc
- zapojenie paliatívnej starostlivosti na pomoc pri zvládaní symptómov (kašeľ, dyspnoe a/alebo úzkosť)
- preskúmanie hodnôt a preferencií pacienta

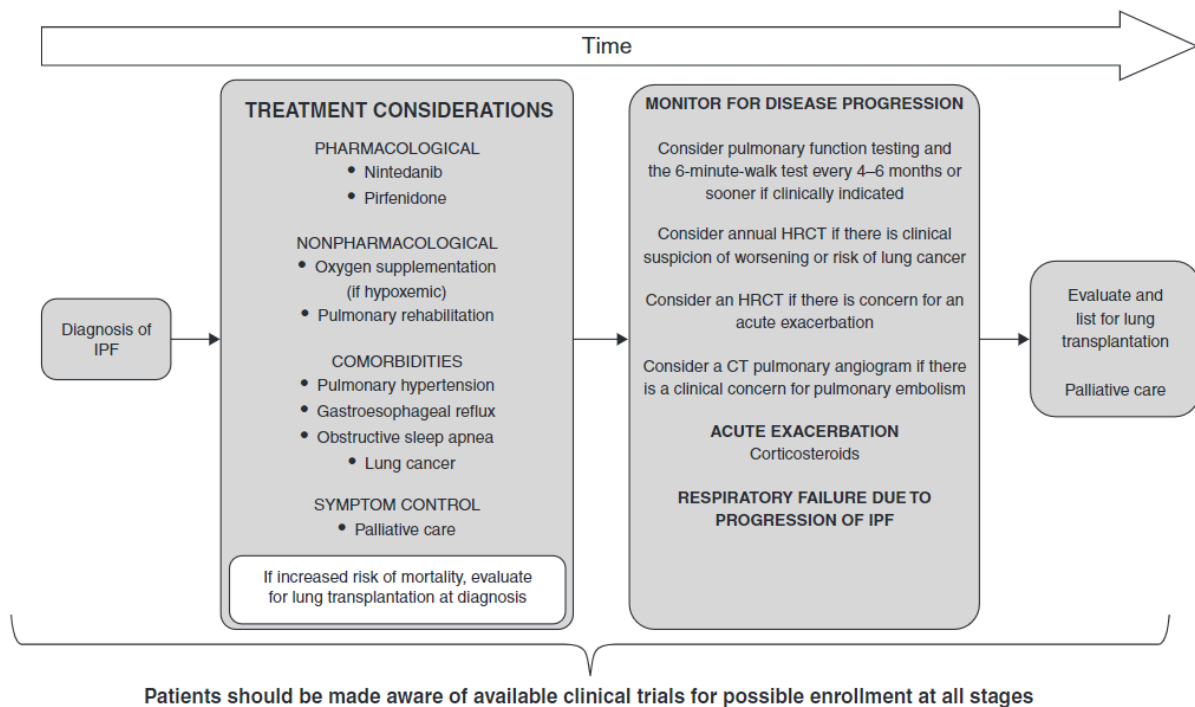
- pacienti so zvýšeným rizikom úmrtnosti by mali byť pri diagnóze navrhnutí transplantáciu pľúc
- vyšetrenie každých 3–6 mesiacov alebo častejšie na progresiu ochorenia
- akútne exacerbácie možno liečiť kortikosteroidmi
- mechanická ventilácia sa neodporúča u väčšiny pacientov s respiračným zlyhaním
- schému liečby podľa ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline uvádza Obrázok 1.

Klinická prax na Slovensku

Štandardné postupy MZ SR odporúčajú liečbu pirfenidónom alebo nintedanibom, ktoré sú na Slovensku registrované [11]. Lieky nie sú paušálne hrazené zo zdravotného poistenia, keďže nie sú kategorizované a zaradené v Zozname kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva SR.

Odborníci A a B špecifikovali v následnej liečbe nefarmakologické postupy ako suplementácia kyslíka, pľúcna rehabilitácia, paliatívna starostlivosť. Pacient je prípadne zaradený do transplantačného programu a môže absolvovať transplantáciu pľúc.

Obrázok 1 Schématická dráha klinického manažmentu pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou podľa ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practise Guideline



Zdroj: [14]

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [17]

Idiopatická pľúcna fibróza je v súčasnosti všeobecne považovaná za dôsledok viacerých vzájomne sa ovplyvňujúcich genetických a environmentálnych rizikových faktorov, ktoré vedú k opakovaným lokálnym mikropoškodeniam alveolárneho epitelu. Z environmentálnych faktorov sú to hlavne fajčenie a environmentálne expozície ako kovový a drevený prach. Väčšie riziko prinášajú aj vírusové ochorenia. Veľkú úlohu zohráva genetická predispozícia. IPF je bežnejšia u mužov a je zriedkavá u ľudí mladších ako 50 rokov (medián veku pri diagnóze je približne 65 rokov).

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [3,17,18,19,20,21]

Poškodenie alveolárneho epitelu a abnormálne hojenie rán vedú progresívnemu zjazveniu pľúcneho parenchýmu a nevratnej strate funkcie pľúc. Zhoršenie sa prejavuje zväčšením dýchavičnosti, kašľa, expektoráciou v priebehu posledného mesiaca, zhoršujú sa pľúcne funkcie a oxygenácia. Pacienti s IPF zomierajú na respiračné zlyhanie, často počas akútnej exacerbácie alebo na následky inej komorbidity, ako sú kardiovaskulárne ochorenie, rakovina pľúc alebo tromboembólia. Ochorenie je rezistentné na liečbu, hoci niektoré lieky vedú k spomaleniu zhoršovania pľúcnych funkcií. Medián prežívania pacientov je 2 – 3 roky od stanovenia diagnózy, pravdepodobnosť života 5 rokov od diagnózy sa pohybuje od 20% do 40%.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [22, 23]

IPF je chronické intersticiálne ochorenie pľúc charakterizované fibrózou, zápalom a deštrukciou pľúcnej architektúry. Poškodenie alveolárneho epitelu a abnormálne hojenie rán sú kľúčové faktory rozvoja. Symptómy na začiatku ochorenia môžu byť mierne alebo abstinujúce, zvyčajne sa ochorenie prejaví nešpecifickým symptómom námahovej dyspnoe (ťažké dýchanie pri fyzickej aktivite) so suchým kašľom alebo bez neho. Tieto počiatkové symptómy sa zvyčajne pripisujú starnutiu, kondícii alebo iným komorbiditám, ako je pľúcny emfyzém alebo kardiovaskulárne ochorenie. Nedostatok špecifických symptómov a koexistencia iných porúch oneskorujú diagnostiku, čo má negatívny vplyv na prežívanie pacientov. Keď sa v pľúcach vytvorí viac jazvového tkaniva, príznaky sa zhoršujú. Dýchavičnosť pri námahe typicky progreduje v priebehu mesiacov až rokov, a ako choroba postupuje, pacienti majú zhoršené dýchanie pri každodenných činnostiach, ako sú sprchovanie, obliekanie, telefonovanie alebo jedenie. Ďalšie bežné príznaky pľúcnej fibrózy zahŕňajú únavu a slabosť, nepríjemné pocity v hrudníku, stratu chuti do jedla a stratu hmotnosti. V dôsledku nedostatku kyslíka v krvi môžu mať niektorí ľudia v dôsledku periférnej pyroxie tzv. paličkovité prsty. Tento symptóm nie je špecifický pre pľúcnu fibrózu alebo idiopatickú pľúcnu fibrózu a vyskytuje sa pri iných ochoreniach pľúc, srdca a pečene a môže byť prítomný aj pri narodení.

Klinický priebeh ochorenia sa môže značne líšiť, od pomalej progresie počas mnohých rokov až po akútnu exacerbáciu, rýchlu stratu funkcie pľúc a skorú smrť. Pri akútnom prejave sa počas niekoľkých dní až týždňov

výrazne zhorší dýchanie, často sprevádzané horúčkou a príznakmi podobnými chrípke. Akútna exacerbácia je náhla akcelerácia ochorenia, ktorá nemá presnú definíciu. Je potrebné ju odlíšiť od iných akútnych príhod, ako je infekcia, pľúcna embólia, pneumotorax a srdcové zlyhanie, ktoré sa všetky môžu u pacientov s IPF prejavovať veľmi podobným spôsobom. Kritéria akútnej exacerbácie sú súbežná diagnóza IPF s nevysvetliteľným zhoršením alebo rozvojom dyspnoe do 30 dní a novou abnormalitou a/alebo konsolidáciou zaznamenanou HRCT. Akútna exacerbácia môže v 85% prípadoch viesť k smrti počas alebo po exacerbácii [24].

Odborník B uviedol, že akútne exacerbácie postihujú 5%-20% pacientov s IPF, významne zhoršujú prognózu ochorenia a mortalita počas hospitalizácie je až 60% a do 6 mesiacov po hospitalizácii viac ako 90%.

OZ Nádej pre pľúca [25] zverejnila rozhovory s pacientami, ktorí tvrdia, že v živote sa museli po diagnostike ochorenia obmedzovať, mali problémy s dýchavičnosťou aj pri aktivitách ako schody, rýchla chôdza, upratovanie. Ochorenie predstavuje psychickú záťaž pre pacientov, ich rodinu, blízkych a priateľov. FDA [26] v patientskom reporte uviedli, že najhoršie symptómy sú kašeľ (ovplyvnený fyzickou aktivitou, počasím, rozprávaním a prejavovaním emócií ako smiech alebo plač, častou dňa, vdýchnutím cigaretového dymu, silnými vôňami, prehltaním, nepohodlím v oblasti hrudníka), strácanie dychu a únava. Podľa reportu pacienti opísali fyzický, sociálny a emocionálny vplyv ochorenia na každodenný život, vrátane manažmentu pracovného a domáceho života, vplyvu na zamestnanie a kariéru, vzdania sa záľub, nepríjemné situácie na verejnosti hlavne pri záchvatoch kašľa, izolácie a vplyvu na osobné vzťahy.

3.2.2. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001)

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy. Má inhibovať procesy, ktoré sú súčasťou iniciácie fibrotickej patogenézy, uvoľňovania profibrotických mediátorov z monocytov periférnej krvi a aktivované makrofágy. Nintedanib by mal inhibovať fundamentálne procesy orgánovej fibrogenézy, proliferácie a migrácie fibroblastov a ich transformácie na aktívny fenotyp myofibroblastov ako aj sekrécie extracelulárnej hmoty. Má mať protizápalové a protifibrotické účinky v pľúcach, koži, srdci, obličkách a pečeni a viesť k inhibícii apoptózy dermálnych mikrovaskulárnych endotelových buniek a oslabiť pľúcne vaskulárne remodelovanie [27].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia Ofev vo forme tabliet určených na perorálne užívanie v 2 silách lieku:

- Balenie so 60 tabletami v sile 100 mg
- Balenie so 60 tabletami v sile 150 mg [7,8].

Odporúčaná dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denne (dokopy 300 mg), podávaná s odstupom približne 12 hodín. Dávka 100 mg dvakrát denne (dokopy 200 mg) sa odporúča u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg dvakrát denne [27].

Komparátory (B0001)

V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na idiopatickú pľúcnu fibrózu. DR preto za komparátora zvolil pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. Predložený komparátor akceptujeme.

3.2.3. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [27]

Liečbu majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou ochorení, pre ktoré je liek Ofev schválený. Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnotených liekov predpokladáme, že liečivá budú administrované predovšetkým v domácom prostredí.

Odborníci A a B uviedli, že hodnotené liečivo môže administrovať pneumológ v indikačných centrách v SR, pričom liečba je perorálna a pacient je liečený ambulantne.

3.2.4. Registrácia technológie (A0020) [28]

Liek Ofev s liečivom nintedanib bol registrovaný v Európskej liekovej agentúre (EMA, z angl. european medicine agency) pod číslom EMEA/H/C/003821 dňa 15. januára 2015 a dátum posledného predĺženia registrácie je 23. septembra 2019. Je schválený v nasledovných indikáciách:

- Ofev je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).
- Ofev je tiež indikovaný dospelým na liečbu iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (Interstitial Lung Diseases, ILD) s progresívnym fenotypom.
- Ofev je indikovaný dospelým na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD).

Tento produkt nemá orphan dezignáciu v predmetnej indikácii. Pôvodne mal orphan dezignáciu pre indikácie liečba idiopatickej pľúcnej fibrózy (od 26. 4. 2013) a liečba systémovej sklerózy (od 26.8.2016). Ofev nemá orphan dezignáciu od mája 2020.

3.2.5. Navrhovaná indikácia (A0001) [7,8]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

L01EX09 Ofev 100 mg (60 kusov)

L01EX09 Ofev 150 mg (60 kusov)

Hradenú liečbu môže indikovať pneumológ u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), u ktorých je FVC \geq 50 % a DLCO \geq 30% referenčnej hodnoty. Úspešnosť liečby sa musí pravidelne prehodnotiť po 6 mesiacoch liečby. Liečba sa ukončí, pokiaľ dôjde k progresii ochorenia definovanej ako pokles FVC \geq 10% absolútnych hodnôt a pokles DLCO \geq 15 % absolútnych hodnôt oproti hodnotám FVC a DLCO nameraným na predchádzajúcej 6 mesačnej kontrole (t.j. v 6. mesiaci sa hodnotí oproti stavu pred zahájením liečby, v 12. mesiaci oproti 6. mesiacu a v 18. mesiaci oproti 12. mesiacu a pod.) v troch po sebe nasledujúcich 6 mesačných obdobiach.

Liečba sa môže indikovať na Klinike pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB v Bratislave, na Klinike pneumológie a ftizeológie UN v Martine, v Špecializovanej nemocnici sv. Svorada Zobor v Nitre, na Oddelení pneumológie a ftizeológie NÚTPCHaHCH vo Vyšných Hágoch, na Klinike pneumológie a ftizeológie UN LP v Košiciach, na Oddelení pneumológie a ftizeológie FN s poliklinikou FD Roosevelta v Banskej Bystrici, na Pneumo-ftizeologickej ambulácii, ZAPA JJ s.r.o v Leviciach.

Navrhovaná indikácia je oproti EMA indikácii zúžená o presnejšie stanovenie funkčných parametrov.

Odborník B uviedol, že žiadne indikácie nad rámec SPC v súčasnosti nie sú používané.

3.2.6. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu liek Ofev nasledovne (Tabuľka 4):

Tabuľka 4 Návrh úhrady lieku podaný vo FER držiteľom registrácie

	Ofev 150 mg x 60 kapsúl	Ofev 100 mg x 60 kapsúl
Navrhovaná UZP	■	■
Maximálna cenu lieku vo verejnej lekární	2 158,14 €	1 187,74 €
Výška zľavy	■	■

UZP = úhrada zdravotných poisťovní

Zdroj: [7,8]

V Anglicku NICE vydali 01/2016 hodnotenie, v ktorom nintedanib odporúčajú ako možnosť na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy v prípade dodržania dohodnutej zľavy, u pacientov, kde je FVC medzi 50-80% referenčnej hodnoty. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov [29]. V 02/2023 odporučili nintedanib na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy aj u pacientov nad 80% referenčnej hodnoty [30].

V Českej republike je liečivo kategorizované v indikácii: „Nintedanib je hrazen u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza idiopatické plicní fibrózy s hodnotou FVC (usilovná vitální kapacita) v rozmezí 50 – 90 %, mají hodnotu transfer faktoru (TLCO) větší nebo rovnou 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Úspěšnost terapie musí být

pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby. Léčba bude ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění definované jako pokles FVC o 10 % a více absolutních hodnot a pokles TLCO o 15 % a více absolutních hodnot oproti hodnotám FVC a TLCO naměřeným na předchozí kontrole (tj. v 6 měsíci bude provedeno hodnocení oproti stavu před zahájením léčby, ve 12 měsíci oproti 6 měsíci a v 18 měsíci oproti 12 měsíci).⁸ [31].

V minulosti sa DR na žiadal o kategorizáciu liečiva nintedanib (liek Vargatef) v indikácii v kombinácii s docetaxelom na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým, metastatickým alebo lokálne rekurentným nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Liek vstúpil do kategorizácie v 07/2016. Liek bol odstránený zo Zoznamu kategorizovaných liekov v roku 2018 po tom, čo zdravotné poisťovne súdnou cestou rozporovali preukázanie nákladovej efektívnosti lieku.

3.2.7. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [7,8]

DR očakáva, že liečivo nintedanib významne redukuje progresiu ochorenia, riziko akútnej exacerbácie IPF a riziko úmrtia zo všetkých príčin.

Odborníci A a B považujú za relevantný prínos technológie zlepšenie pľúcnych funkcií (FVC), redukciu symptómov, zníženie rizika akútnej exacerbácie IPF, spomalenie progresie ochorenia, zníženie respiračnej mortality a zlepšenie kvality života.

⁸ SUKL.cz; citované 10/2022; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210305&tab=prices>

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

V randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách INPULSIS-1 a 2 nintedanib v porovnaní s placebom nepreukázal štatisticky významný prínos v troch kľúčových ukazovateľoch - mortalita, čas do prvej akútnej exacerbácie a kvalita života. Zároveň preukázal štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli úsilná vitálna kapacita a dobrú tolerovateľnosť liečby.

- Výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií (INPULSIS-1 a 2) nepreukázali štatisticky významný prínos nintedanibu v mortalite (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; p= 0,14). Pri mediáne sledovania 52 týždňov zomrelo v ramene s nintedanibom 5,5% pacientov a v ramene s placebom 7,8% pacientov (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; p= 0,14). Avšak, predložené **dlhodobé krivky prežívania z patientskych registrov a z pokračovacej štúdie bezpečnosti (INPULSIS-ON) preukazujú pozitívny vplyv nintedanibu na celkové prežitie**. Túto argumentáciu akceptovali HTA inštitúcie NICE a SÚKL. Z toho dôvodu sme skonštatovali prínos nintedanibu v mortalite.
- **Nintedanib viedol k lepším výsledkom v ukazovateli úsilná vitálna kapacita (FVC)**, ktorá predstavuje najspoľahlivejší a najrozšírenejší ukazovateľ funkcie pľúc. V ramene s nintedanibom došlo k ročnej miere poklesu poklesu FVC -113,6 ml a v ramene s placebom -223,5 ml, čo predstavuje rozdiel -109,9 ml.
- Nintedanib **zlepšil čas do prvej akútnej exacerbácie** v hodnotených klinických štúdiách, prínos však nebol štatisticky významný (HR 0,64; 95% CI, 0,39-1,05; P=0,08). V štúdiu INPULSIS-1 nedošlo k štatisticky významným zmenám, kým v štúdiu INPULSIS-2 bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie. V nesúlade medzi štúdiami evidujeme malú mieru neistoty. Spojená analýza výsledkov II. a III. fázy klinického skúšania nintedanibu (TOMORROW, INPULSIS-1 a 2), ktorú DR využil vo farmako-ekonomickom modeli, preukázala štatisticky významný vplyv intervencie na ukazovateľ (OR 0,56; 95 % CI, 0,35-0,89, P neuvedené). HTA inštitúcie NICE a SÚKL akceptovali spojenú analýzu.
- Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli kvalita života.
- Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá a vedľajšie účinky liečby manažovateľné.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Pri hodnotení klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené tieto parametre:

- Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival). OS predstavuje čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny počas 52 týždňov.
- Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC). Vypočítaná bola z meraní získaných počas 52 týždňov liečby.
- Čas do prvej akútnej exacerbácie. Akútne exacerbácie boli definované ako udalosti spĺňajúce všetky nasledujúce kritériá: nevysvetliteľné zhoršenie alebo rozvoj dýchavičnosti do 30 dní, nové difúzne pľúcne infiltráty na RTG snímke hrudníka a/alebo HRCT alebo parenchymálne abnormality bez pneumotoraxu alebo pleurálneho výpotku (nové ground glass opacity) od poslednej kontroly. Príčiny akútneho zhoršenia vrátane infekcie, ľavostranného srdcového zlyhania, pľúcnej embólie alebo akejkoľvek identifikovateľnej príčiny akútneho poškodenia pľúc mali byť vylúčené. Exacerbácie hlásené skúšajúcim boli posúdené výborom.
- Kvalita života – meraná pomocou dotazníka SGRQ (z angl. Saint George's Respiratory Questionnaire), venujúci sa vplyvu ochorenia na celkové zdravie, každodenný život a vnímanú pohodu u pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest. Zahŕňa tri oblasti (príznaky, aktivita a vplyv). Celkové skóre a skóre pre každú oblasť sa pohybujú od 0 do 100, pričom vyššie skóre naznačuje horšiu kvalitu života súvisiacu so zdravím.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s ochorením idiopatická pľúcna fibróza, ktorým bol liek podávaný liek Ofev. Komparátorom v štúdiu mohlo byť v súlade s PICO placebo. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 5). Ako relevantné klinické štúdie boli identifikované štúdie INPULSIS-1 [32] a INPULSIS-2 [33], ktoré DR predložil vo farmako-ekonomickom rozbere. Okrem toho boli identifikované ďalšie 2 štúdie INMARK [34] a NCT01979952 (fáza IIIb klinického skúšania nintedanibu) [35].

Tabuľka 5 Prehľad relevantných klinických štúdií pre klinickú účinnosť

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT01335464	INPULSIS-1	nintedanib	placebo	513 (z toho 309 v ramene s nintedanibom)	10/2013
NCT01335477	INPULSIS-2	nintedanib	placebo	548 (z toho 329 v ramene s nintedanibom)	10/2013
NCT02788474	INMARK	nintedanib	placebo	346 (z toho 116 v ramene s nintedanibom)	08/2017
NCT01979952	fáza IIIb	nintedanib	placebo	113 (z toho 56 v ramene s nintedanibom)	10/2016

Zdroj: [32,33,34,35]

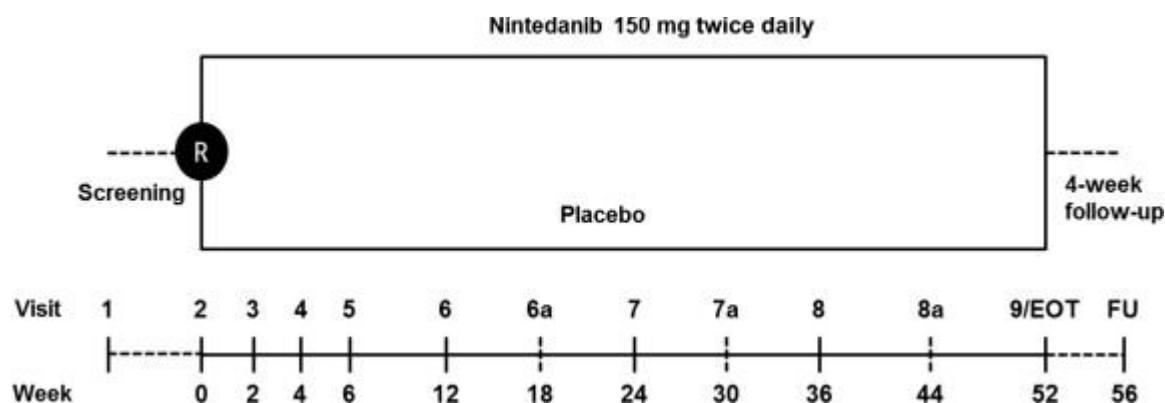
Popis klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (hlavné štúdie v predloženej farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdií [32,33]

- INPULSIS-1 a INPULSIS-2 sú 52-týždňové, dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrolované štúdie hodnotiace účinok perorálneho nintedanibu, 150 mg dvakrát denne, na každoročný pokles úsilnej vitálnej kapacity u pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF). Štúdie sa uskutočnili v 205 centrách v 24 krajinách.

- Dizajn štúdií vid' Obrázok 2.

Obrázok 2 Dizajn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2



Zdroj: [36]

Kritériá zaradenia pacientov do štúdií [32,33]

- Vek ≥ 40 rokov
- IPF diagnostikovaná podľa ATS/ERS/JRS/ALAT IPF⁹ smernice pre diagnostiku a manažment IPF, do 5 rokov
- Kombinácia výsledkov počítačovej tomografie s vysokým rozlíšením (HRCT) a chirurgickej pľúcnej biopsie (ak je k dispozícii) v súlade s diagnózou IPF podľa hodnotenia centrálnych recenzentov
- DLCo (upravené na Hb): 30 % - 79 % referenčnej hodnoty
- FVC ≥ 50 % referenčnej hodnoty
- Kritériá vylúčenia pacientov zo štúdie:
 - Aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu
 - Bilirubín $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu
 - Relevantná obštrukcia dýchacích ciest (t.j. FEV1/FVC pred bronchodilatáciou $< 0,7$)
 - Pacient, u ktorého je pravdepodobná transplantácia pľúc počas štúdie (účasť na transplantácii pred začatím štúdie je prijateľná)
 - Infarkt myokardu do 6 mesiacov
 - Nestabilná angína do 1 mesiaca
 - Riziko krvácania (genetická predispozícia; fibrinolýza alebo plná dávka terapeutickú antiagregačnej alebo vysokodávkovú antiagregačnej liečby; anamnéza hemoragickej príhody CNS do 12 mesiacov; hemoptýza alebo hematúria alebo aktívne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy alebo veľké poranenie alebo chirurgický zákrok do 3 mesiacov)
 - Trombotické riziko (dedičná predispozícia; anamnéza trombotickej príhody (vrátane mŕtvice a prechodných ischemických atakov) v priebehu 12 mesiacov
 - Medzinárodný normalizovaný pomer > 2 , predĺženie protrombínového času (PT) a parciálneho tromboplastínového času (PTT) > 50 % nad hornou hranicou normálu)
 - N-acetylcysteín, prednizón > 15 mg/deň alebo ekvivalent podaný do 2 týždňov od návštevy 1
 - Pirfenidón, azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín A prijaté do 8 týždňov od návštevy 1

Hlavné ukazovatele štúdií [32,33]

- Primárnym ukazovateľom štúdií bola ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC), vypočítaná z meraní získaných počas 52 týždňov liečby.
- Sekundárne ukazovatele, ktoré sú súčasťou PICO tohto hodnotenia, sú: zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) v 52. týždni; čas do prvej akútnej exacerbácie IPF; OS.

⁹ American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Asociación Latinoamericana De Tórax

Opis populácie [37]

- V nasledujúcej tabuľke (Tab. 6) je zobrazená základná charakteristika pacientov v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2. Priemerný vek pacientov v oboch štúdiách bol 66,85; zastúpenie mužov bolo 79,25%; zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov bolo 72,1% a priemernú FVC mali 79,5% referenčnej hodnoty.

Tabuľka 6 Charakteristika populácie v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2

	INPULSIS-1 (n=513)	INPULSIS-2 (n=548)	Súhrnná charakteristika
Priemerný vek populácie (roky)	66,9	66,8	66,9
Zastúpenie mužov v štúdiách (%)	80,6	78,0	79,3
Zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov v štúdiách (%)	76,0	68,2	72,1
Percento referenčnej hodnoty FVC (%)	80	79,1	79,5

n= počet pacientov

Zdroj: [37]

Čas analýzy dát [37]

- Dĺžka liečby bola 52 týždňov v oboch štúdiách.
- Medián trvania liečby bol 11,9 mesiacov.

Popis klinickej štúdie INMARK

Základná charakteristika štúdie [34]

- 12-týždňová, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s 2 ramenami, po ktorej nasledovala fáza s jedným aktívnym ramenom v trvaní 40 týždňov hodnotiaca účinok perorálneho nintedanibu 150 mg dvakrát denne na zmenu biomarkerov obratu extracelulárnej matrix (ECM) u pacientov s IPF a na poruchu FVC. Štúdia sa uskutočnila v 78 centrách v 13 krajinách.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [34]

- Vek ≥ 40 rokov pri návšteve 1
- Klinická diagnóza idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) za posledné 3 roky od návštevy 0 na základe ATS/ERS/JRS/ALAT IPF smernice pre diagnostiku a manažment IPF
- Skenovanie počítačovou tomografiou hrudníka s vysokým rozlíšením (HRCT) vykonané do 18 mesiacov od návštevy 0
- Kombinácia výsledkov HRCT a chirurgickej pľúcnej biopsie (ak je k dispozícii) v súlade s diagnózou IPF podľa hodnotenia centrálnych recenzentov
- FVC ≥ 80 % referenčnej hodnoty pri návšteve 1.
- Kritériá vylúčenia pacientov zo štúdie:
 - Aspartátaminotransferáza (AST), alanínaminotransferáza (ALT) $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu pri návšteve 1
 - Bilirubín $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu pri návšteve 1
 - Pacienti so základným chronickým ochorením pečene (Child Pugh A, B alebo C porucha funkcie pečene)
 - Relevantná obštrukcia dýchacích ciest, t. j. prebronchodilatačný FEV1/ FVC $< 0,70$
 - Anamnéza infarktu myokardu do 6 mesiacov od návštevy 1 alebo nestabilná angína do 1 mesiaca od návštevy 1
 - Riziko krvácania (genetická predispozícia; fibrinolýza alebo plná dávka terapeutickú antikoagulačnej alebo vysokodávkovej antiagregačnej liečby; anamnéza hemoragickej príhody CNS do 12 mesiacov pred návštevou 1; anamnéza hemoptýzy alebo hematúrie alebo aktívne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy alebo veľké poranenie alebo chirurgický zákrok do 3 mesiacov pred návštevou 1; medzinárodný normalizovaný pomer > 2 pri návšteve 1; protrombínový čas (PT) a parciálny trombotplastínový čas (PTT) > 150 % nad hornou hranicou normálu pri návšteve 1
 - Plánovaná veľká operácia v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov, vrátane transplantácie pľúc, veľkej brušnej alebo veľkej črevnej chirurgie
 - Anamnéza trombotickej príhody (vrátane mŕtvice a prechodného ischemického ataku) do 12 mesiacov od návštevy 1
 - Klírens kreatinínu < 30 ml/min vypočítaný podľa vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta pri návšteve 1

- Liečba nintedanibom, pirfenidónom, azatioprínom, cyklofosfamidom, cyklosporínom, akýmkoľvek iným experimentálnym liekom, n-acetylcysteínom, prednizónom/prednizolónom >15 mg denne alebo >30 mg každé 2 dni ALEBO použitím iných systémových kortikosteroidov, ako aj akýchkoľvek experimentálnych liekov v priebehu 4 týždňov pred návštevou 2
- Známa alergia na nintedanib, arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek inú zložku skúšaného lieku
- Predchádzajúce prerušenie liečby nintedanibom z dôvodu neznášanlivosti/nežiaducich účinkov považovaných za súvisiace s liekom
- Ochorenie alebo stav, ktorý podľa názoru skúšajúceho môže zasahovať do testovacích postupov alebo vystaviť pacienta riziku, keď sa zúčastňuje skúšania
- Zneužívanie alkoholu alebo drog, ktoré by podľa názoru ošetrojúceho lekára narúšalo liečbu a ovplyvnilo by schopnosť pacienta zúčastniť sa štúdie
- Pacienti, ktorí nie sú schopní porozumieť a dodržiavať akékoľvek študijné postupy, ako je napríklad domáca spirometria, vrátane vyplnenia dotazníkov, ktoré si sami zadali, bez pomoci
- Ženy, ktoré sú tehotné, dojčia, plánujú otehotnieť počas skúšania alebo pacientky s pozitívnym tehotenským (β -HCG) testom pri návšteve 1 a/alebo návšteve 2
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nie sú ochotné alebo schopné používať vysoko účinné metódy antikoncepcie podľa Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (ICH) M3, ktorých výsledkom je nízka miera zlyhania menej ako 1 % ročne, ak sa používajú dôsledne a správne
- Pacienti s akútnou exacerbáciou IPF alebo akoukoľvek infekciou dýchacích ciest počas štyroch týždňov pred návštevou 1 alebo počas skríningového obdobia
- Pacienti, ktorí sa zúčastňujú alebo sa zúčastnili na inom klinickom skúšaní so skúšaným liekom/liečivami v priebehu jedného mesiaca pred návštevou 1, a pacienti, ktorí boli predtým zaradení do tejto štúdie

Hlavné ukazovatele štúdie [34]

- Primárnym ukazovateľom štúdie bola rýchlosť zmeny v krvnom C-reaktívnom proteíne degradovanom matricovou metaloproteinázou-1/8 (CRPM) počas 12 týždňov liečby.
- Sekundárne ukazovatele, ktoré sú súčasťou PICO tohto hodnotenia, je percento pacientov s progresiou ochorenia, definované poklesom absolútnej FVC ≥ 10 % alebo úmrtím do 52. týždňa

Opis populácie [38]

- Priemerný vek populácie bol 70,4 rokov.
- Zastúpenie mužov v populácii bolo 76,5%.
- Zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov bolo 73%.
- Priemerné FVC bolo 97,3% referenčnej hodnoty.

Čas analýzy dát [38]

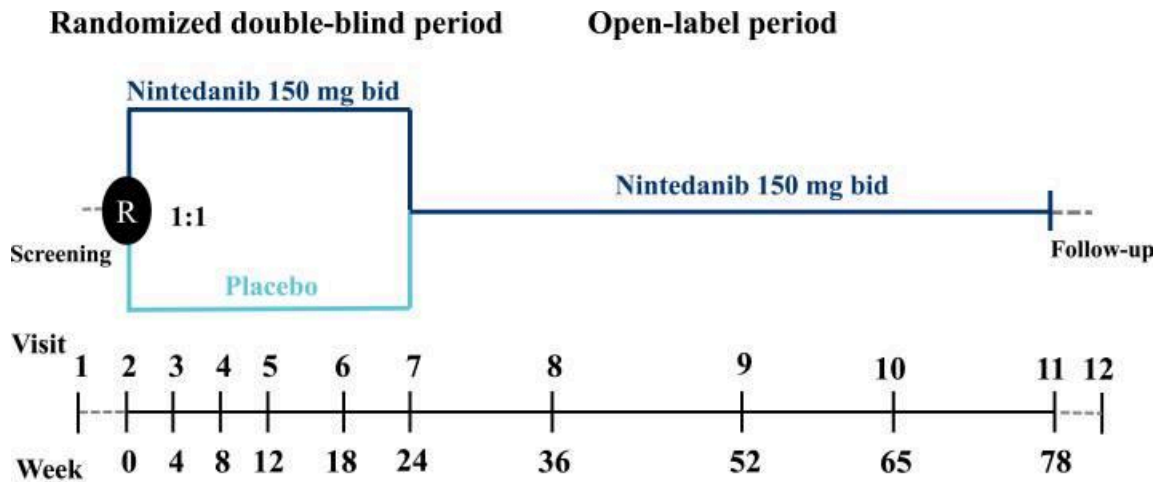
- Medián trvania liečby nintedanibom alebo placebom v randomizovanom dvojito zaslepenom období bol 12 týždňov.
- Medián vystavenia skúšanému lieku počas celého liečebného obdobia bol 52 týždňov.

Popis klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb)

Základná charakteristika štúdie [35]

- Šestmesačná dvojito zaslepená randomizovaná placebom kontrovaná štúdia, po ktorej nasledovala konverzia ramena s placebom na perorálny nintedanib 150 mg dvakrát denne.
- Dizajn štúdie je zobrazený na Obrázku 3.

Obrázok 3 Dizajn klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb)



R, randomization.

Following a protocol amendment, the original 12-month placebo-controlled period was reduced to 6 months. Some patients who were enrolled early received double-blind treatment for ≥ 6 months. Mean (SD) exposure to nintedanib and placebo over the double-blind period was 6.7 (2.9) and 6.7 (3.0) months, respectively.

Zdroj: [41]

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [35]

- Vek ≥ 40 rokov pri návšteve 1
- IPF diagnostikovaná na základe ATS/ERS/JRS/ALAT IPF smernice pre diagnostiku a manažment IPF do 5 rokov a opätovne potvrdená po uplatnení usmernení z roku 2011 (P11-07084), ak bola diagnostikovaná > 2 roky a do 5 rokov od návštevy 1. Diagnóza musí byť potvrdená počítačovou tomografiou hrudníka s vysokým rozlíšením (HRCT) vykonanou do 24 mesiacov od návštevy 1. Všetky výsledky HRCT hlásené ako možné alebo nekonzistentné so zvyčajnou intersticiálnou pneumóniou musia byť patologicky potvrdené
- DLCo (upravené na Hb): 30 % - 79 % referenčnej hodnoty
- FVC ≥ 50 % referenčnej hodnoty pri návšteve 1 a 2
- Kritéria vylúčenia pacientov zo štúdie:
 - Aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu
 - Bilirubín $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu
 - Riziko krvácania:
 - fibrinolýza alebo plná dávka terapeutickkej antikoagulačnej liečby (napr. antagonistov vitamínu K, dabigatranu, heparínu, hirudínu) alebo vysokodávkovej antiagregačnej liečby. Výnimky: profylaktická nízka dávka heparínu alebo preplach heparínu podľa potreby na udržiavanie zavedeného intravenózneho zariadenia (napr. enoxaparín 4 000 IU s.c. denne) a profylaktické použitie protidoštičkovej liečby (napr. kyselina acetylsalicylová do 325 mg/deň alebo klopidogrel po 75 mg/d alebo ekvivalentné dávky inej protidoštičkovej liečby)
 - anamnéza hemoragickej príhody CNS do 12 mesiacov
 - hemoptýza alebo hematúria alebo aktívne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy alebo veľké poranenie alebo chirurgický zákrok do 3 mesiacov
 - Medzinárodný normalizovaný pomer > 2 , predĺženie protrombínového času (PT) a parciálneho tromboplastínového času (PTT) $> 150\%$ nad hornou hranicou normálu
 - Plánovaná veľká operácia v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov, vrátane transplantácie pľúc, veľkej brušnej alebo veľkej črevnej chirurgie
 - Riziko trombózy
 - známa dedičná predispozícia k trombóze
 - anamnéza trombotickej príhody (vrátane mŕtvice a prechodného ischemického ataku) do 12 mesiacov
 - Súčasné alebo plánované použitie akéhokoľvek experimentálneho lieku v priebehu štúdie

- Predchádzajúca liečba nintedanibom v rámci klinickej štúdie počas predchádzajúcich 3 mesiacov a prerušenie liečby nintedanibom v rámci štúdie z dôvodu nežiaducej udalosti
- Známa precitlivosť na skúšaný liek alebo jeho zložku
- Choroba alebo stav, ktorý podľa názoru skúšajúceho môže ohroziť pacienta z dôvodu účasti v tomto skúšaní alebo obmedziť schopnosť pacienta zúčastniť sa tohto skúšania. Pacienti budú vylúčení, ak počas 6-minútového titračného testu chôdze potrebujú viac ako 12 l/min kyslíka, nie sú chodiaci alebo vyžadujú chodítko alebo palicu. Pacienti, ktorí nemôžu dokončiť 6-minútový titračný test chôdze, sú z účasti vylúčení.
- Zneužívanie alkoholu alebo drog, ktoré by podľa názoru vyšetrovateľa narúšalo účasť na skúšaní.
- Tehotné ženy alebo ženy, ktoré dojčia alebo môžu otehotnieť, nepoužívajú dve účinné metódy antikoncepcie (jednu bariérovú a jednu vysokoúčinnú bezbariérovú) aspoň 1 mesiac pred klinickým skúšaním a/alebo sa nezaviažu používať ju do 3 mesiace po ukončení liečby.

Hlavné ukazovatele štúdie [35]

- Primárnym ukazovateľom štúdie je relatívna zmena v skóre kvantitatívnej pľúcnej fibrózy (QLF) zistená pomocou HRCT po 6 mesiacoch.
- Sekundárne ukazovatele, ktoré sú súčasťou PICO tohto hodnotenia, sú absolútna zmena vo FVC počas 6 mesiacoch, zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) v 52. týždni, OS

Opis populácie [39]

- Priemerný vek populácie bol 67,5 rokov.
- Zastúpenie mužov bolo 72,65%.
- Zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov bolo 72,6%.
- Priemerné FVC bolo 78,15% referenčnej hodnoty.

Čas analýzy dát [39]

- Dĺžka trvania liečby bola 6,7 mesiacov nintedanibom alebo 6,7 mesiacov placebom v randomizovanom dvojito zaslepenom období.
- Maximálna dĺžka liečby bola 12,1 mesiacov v skupine s nintedanibom a 11,3 mesiacov v skupine liečenej placebom, potom nintedanibom.

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

Výsledky štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 [37]:

- V ramene s liečivom nintedanib bol nižší počet úmrtí než v ramene s placebom. Podiel pacientov, ktorí zomreli z akejkoľvek príčiny počas 52-týždňového obdobia liečby, bol 5,5 % v skupine s nintedanibom a 7,8 % v skupine s placebom (pomer rizika v skupine s nintedanibom 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; P= 0,14). Rozdiel medzi ramenami bol štatisticky nesignifikantný. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) sú k dispozícii v Tabuľke 7.

Tabuľka 7 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli mortalita

	Nintedanib 150 mg (n=638)	Placebo (n=423)
Podiel úmrtí (%)	5.5	7.8
HR	0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; P= 0,14	

n= počet pacientov

Zdroj: [37]

Výsledky štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) [39]

- Žiadny pacient nezomrel v skupine s nintedanibom a traja pacienti (5,3 %) zomreli v skupine s placebom.

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 [37]:

- V oboch štúdiách bola adjustovaná ročná miera poklesu hodnoty FVC významne nižšia v skupine s nintedanibom ako v skupine s placebom. V INPULSIS-1 bola miera -114,7 ml za rok v skupine s nintedanibom v porovnaní s -239,9 ml za rok v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 125,3 ml za rok (95 % CI, 77,7-172,8 P<0,001). V INPULSIS-2 bola miera -113,6 ml za rok v skupine s nintedanibom v porovnaní s -207,3 ml za rok v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 93,7 ml za rok (95 % CI, 44,8-142,7; P<0,001). Súhrnná analýza oboch štúdií preukázala pokles -113,6 ml za rok v skupine s nintedanibom a -223,5 ml za rok v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 109,9 ml (95 % CI, 75,9-144,0). Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 8.

Tabuľka 8 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli ročná miera poklesu hodnoty FVC

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Súhrnné výsledky	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml)	-114,7	-239,9	-113,6	-207,3	-113,6	-223,5
Rozdiel (ml)*	-125,3 (95 % CI, 77,7-172,8 P<0,001)		-93,7 (95 % CI, 44,8-142,7; P<0,001)		-109,9 (95 % CI, 75,9-144,0)	

*Rozdiel v ročnej miere poklesu hodnôt FVC medzi skupinami
n= počet pacientov

Zdroj: [37]

- V INPULSIS-1 nebol medzi skupinami s nintedanibom a placebom žiadny štatisticky významný rozdiel v čase do prvej akútnej exacerbácie (HR 1,15; 95 % CI, 0,54-2,42; P=0,67) a podiel pacientov s aspoň jednou akútnou exacerbáciou bol podobný v skupine s nintedanibom (6,1%) a placebom (5,4%). V INPULSIS-2 došlo k štatisticky významnému predĺženiu času do prvej akútnej exacerbácie v skupine s nintedanibom v porovnaní so skupinou s placebom (HR 0,38; 95 % CI, 0,19-0,77; P=0,005) a podiel pacientov s aspoň jednou akútnou exacerbáciou bol nižší v skupine s nintedanibom (3,6%) ako v skupine s placebom (9,6%). V súhrnnej analýze nebol medzi skupinami s nintedanibom a placebom štatisticky významný rozdiel v čase do prvej akútnej exacerbácie. Nintedanib je numericky favorizovaný, keďže podiel pacientov s aspoň jednou akútnou exacerbáciou hlásenou skúšajúcim bol 4,9% v skupine s nintedanibom a 7,6% v skupine s placebom (HR 0,64; 95% CI, 0,39-1,05; P=0,08). Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 9.

Tabuľka 9 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Súhrnné výsledky	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Podiel pacientov s aspoň 1 akútnou exacerbáciou (%)	6,1	5,4	3,6	9,6	4,9	7,6
HR	1,15; 95 % CI, 0,54-2,42; P=0,67		0,38; 95 % CI, 0,19-0,77; P=0,005		0,64; 95% CI, 0,39-1,05; P=0,08	

n= počet pacientov

Zdroj: [37]

Výsledky štúdie INMARK [38]:

- Adjustovaná miera zmeny FVC počas 12 týždňov bola 5,9 ml/rok v skupine s nintedanibom a -70,2 ml/rok v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 76,1 ml (95 % CI, 31,7 až 120,4; p=0,0008). Upravená miera zmeny FVC počas 52 týždňov bola -88,8 ml/rok v skupine s nintedanibom a -104,1 ml/rok (17,0) u pacientov liečených placebom a následne nintedanibom (rozdiel 15,3 ml/rok [95 % CI -42,5 až 73,0]; p=0,60). Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 10.

Tabuľka 10 Výsledky klinickej štúdie INMARK v ukazovateli adjustovaná zmena FVC

	12-týždňová analýza		52-týždňová analýza	
	Nintedanib (n=116)	Placebo (n=230)	Nintedanib (n=116)	Placebo, potom nintedanib (n=230)
Adjustovaná miera zmeny FVC (ml)	5,9	-7,20	-88,8	-104,1
Rozdiel (ml)*	76,1; 95% CI, 31,7-120,4; p=0,0008		15,3; 95% CI -42,5-73,0; p=0,60	

*rozdiel v adjustovanej miere zmeny FVC medzi skupinami

n= počet pacientov

Zdroj: [38]

- Počas 52 týždňov malo 29 (25 %) pacientov v skupine s nintedanibom a 67 (29 %) pacientov liečených placebo, potom nintedanibom, absolútny pokles FVC o 10 % alebo viac (HR 0,87 [95 % CI 0,56 až 1,35]; p=0,44). Počas 52 týždňov sa progresia ochorenia pozorovala u 29 (25 %) pacientov v skupine s nintedanibom a u 70 (30 %) pacientov liečených placebo, potom nintedanibom (pomer pravdepodobnosti (OR) 0,77 [95 % CI 0,46 až 1,27], p = 0,3116) . Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 11.

Tabuľka 11 Výsledky klinickej štúdie INMARK v ukazovateľoch počet pacientov s absolútnym poklesom FVC \geq 10% a progresia ochorenia

	52-týždňová analýza	
	Nintedanib (n=116)	Placebo, potom nintedanib (n=230)
Počet pacientov s absolútnym poklesom FVC \geq 10% (%)	25	67
HR	0,87; 95% CI, 0,56-1,35; p=0,44	
Progresia ochorenia (%)	25	30
OR	0,77; 95 % CI 0,46-1,27; p = 0,3116	

n= počet pacientov

Zdroj: [38]

Výsledky štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) [39]

- Adjustované priemerné absolútne zmeny vo FVC v 6. mesiaci boli -14,2 ml v skupine s nintedanibom a -83,2 ml v skupine s placebo, čo predstavuje rozdiel 69,0 ml (95% CI: -8,7, 146,8). Adjustované priemerné absolútne zmeny vo FVC v 12. mesiaci boli -30,9 ml v skupine s nintedanibom a -94,1 ml v skupine pacientov liečených placebo, potom nintedanibom, čo predstavuje rozdiel 63.2 ml (95% CI: -39.9, 166.3). Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 12.

Tabuľka 12 Výsledky klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) v ukazovateli adjustované priemerné absolútne zmeny vo FVC

	6-mesačná analýza		12-mesačná analýza	
	Nintedanib (n=54)	Placebo (n=54)	Nintedanib (n=54)	Placebo, potom nintedanib (n=54)
Adjustovaná priemerná absolútna zmena vo FVC (ml)	-14,2	-83,2	-30,9	-94,1
Rozdiel (ml)*	-69,0 ml (95% CI: -8,7, 146,8)		-63.2 ml (95% CI: -39.9, 166.3)	

* rozdiel v adjustovanej priemernej absolútnej zmene vo FVC medzi skupinami

n= počet pacientov

Zdroj: [39]

Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 [37]:

- V INPULSIS-1 nebol medzi skupinami štatisticky významný rozdiel v adjustovanej priemernej zmene celkového skóre SGRQ od východiskovej hodnoty do 52. týždňa. V skupine s nintedanibom bol celkový počet bodov 4,34 a v skupine s placebo 4,39 bodov, čo predstavuje rozdiel -0,05 (95% CI, -2,50 až 2,40, P=0,97). V INPULSIS-2 došlo k štatisticky signifikantne menšiemu zvýšeniu celkového skóre SGRQ v 52. týždni (v súlade s menším zhoršením kvality života súvisiacej so zdravím) v skupine s nintedanibom ako v skupine s placebo. V skupine s nintedanibom bol celkový počet bodov 2,80 a v skupine s placebo

5,48 bodov, čo predstavuje rozdiel -2,69 (95% CI, -4,95 až -0,43; P=0,02). V súhrnnej analýze celkového skóre SGRQ nebol medzi skupinami s nintedanibom a placebom štatisticky významný rozdiel v upravenej priemernej zmene od východiskovej hodnoty do 52. týždňa. V skupine s nintedanibom bol celkový počet bodov 3,53 a v skupine s placebom 4,96 bodov, čo predstavuje rozdiel -1,43 bodu (95% CI, -3,09 až 0,23; P=0,09) []. Výsledky analýzy sú zhrnuté v Tabuľke 13.

Tabuľka 13 Výsledky klinických štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 v ukazovateli kvalita života

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Súhrnné výsledky	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Celkové SGRQ skóre (body)	4,34	4,39	2,8	5,48	3,53	4,96
Rozdiel (body)*	-0,05 (95% CI, -2,50 až 2,40, P=0,97)		-2,69 (95% CI, -4,95 až -0,43; P=0,02)		-1,43 (95% CI, -3,09 až 0,23; P=0,09)	

n= počet pacientov

Zdroj: [37]

Výsledky štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) [39]

- Na začiatku bolo priemerné celkové skóre SGRQ 35,8 v skupine s nintedanibom a 44,4 v skupine s placebom. Adjustované priemerné absolútne zmeny v celkovom skóre SGRQ oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 6. mesiaci boli -2,24 v skupine s nintedanibom a -2,19 v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel -0,05 (95 % CI: -4,89, 4,79). Adjustované priemerné absolútne zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 12. mesiaci boli -3,12 u pacientov, ktorí dostávali nintedanib počas 12 mesiacov a -1,13 u pacientov, ktorí dostávali placebo počas ≥6 mesiacov nasledoval otvorený nintedanib, čo predstavuje rozdiel -1,99 (95 % CI: -8,17, 4,19). Výsledky analýzy sú uvedené v Tabuľke 14.

Tabuľka 14 Výsledky klinickej štúdie NCT01979952 (fáza IIIb) v ukazovateli kvalita života

	6-mesačná analýza		12-mesačná analýza	
	Nintedanib (n=55)	Placebo (n=53)	Nintedanib (n=55)	Placebo, potom nintedanib (n=53)
Východiskové SGRQ skóre (body)	35,8	44,4	35,8	44,4
Adjustované priemerné absolútne zmeny oproti východiskovým hodnotám v celkovom skóre SGRQ (body)	-2,24	-2,19	-3,12	-1,13
Rozdiel (body)*	-0,05 (95 % CI: -4,89, 4,79)		1,99 (95 % CI: -8,17, 4,19)	

* rozdiel v adjustovanej priemernej zmene oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ medzi skupinami
n=počet pacientov

Zdroj: [39]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť nintedanibu v porovnaní s placebo bola hodnotená na základe 4 štúdií, INPULSIS-1 [32], INPULSIS-2 [33], INPULSIS-ON [40] a NCT01979952 (fáza IIIb) [35] (Tabuľka 15).

Tabuľka 15 Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT01335464	INPULSIS-1	nintedanib	placebo	513	10/2013
NCT01335477	INPULSIS-2	nintedanib	placebo	548	10/2013
NCT01619085	INPULSIS-ON	nintedanib	-	734	07/2017
NCT01979952	fáza IIIb	nintedanib	placebo	113	10/2016

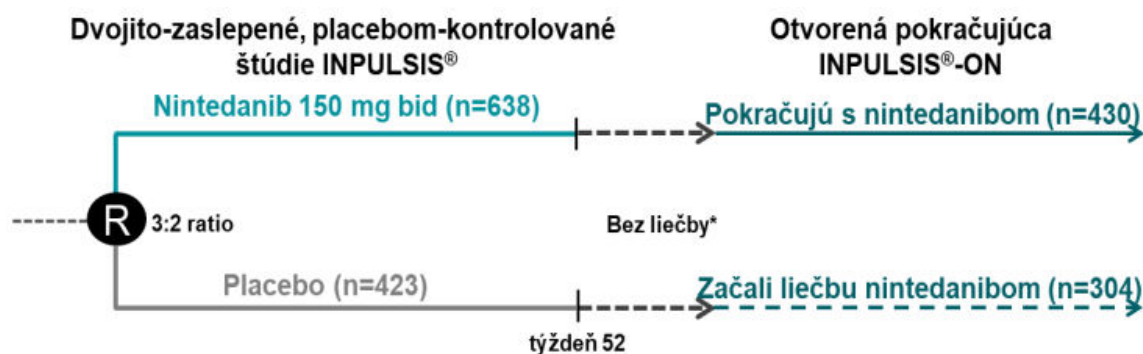
Zdroj:[32,33,35,40]

Popis klinickej štúdie INPULSIS-ON

Základná charakteristika štúdie [40]

- Otvorená predĺžená štúdia dlhodobej bezpečnosti perorálneho nintedanibu u pacientov s IPF. Štúdia sa uskutočnila v 24 krajinách.
- Pacienti užívajúci nintedanib 150 mg dvakrát denne alebo placebo na konci štúdie INPULSIS-1/INPULSIS-2 dostávali nintedanib 150 mg dvakrát denne v INPULSIS-ON.
- Podľa protokolu mohlo byť medzi INPULSIS-1/INPULSIS-2 a INPULSIS-ON obdobie bez liečby 4 až 12 týždňov.
- Dizajn štúdie je zobrazený na Obrázku 4.

Obrázok 4 Dizajn otvorenej pokračujúcej štúdie INPULSIS-ON.



bid = dávka 2x denne

Zdroj: [7]

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [40]

- Pacienti zo štúdií INPULSIS-1/INPULSIS-2, ktorí dokončili 52-týždňové obdobie liečby
- Kritériá vylúčenia pacientov zo štúdie:
 - Aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza > 1,5 x nad hornou hranicou normálu (pacienti, ktorí dokončili štúdiu INPULSIS-1/INPULSIS-2 s hodnotami transamináz > 1,5-násobku hornej hranice normálu, ale < 3-násobku hornej hranice normálu sa považujú za vhodných)
 - Bilirubín > 1,5 x nad hornou hranicou normálu
 - Riziko krvácania
 - Plánovaná veľká operácia v priebehu nasledujúcich 3 mesiacov, vrátane transplantácie pľúc, brušnej alebo črevnej chirurgie.
 - Tromboembolické príhody rozvinuté po ukončení štúdie INPULSIS-1/INPULSIS-2
 - Časové obdobie >12 týždňov medzi návštevou 9 v štúdiu INPULSIS-1 alebo INPULSIS-2 a návštevou 2 tejto štúdie.
 - Užívanie akéhokoľvek experimentálneho lieku po ukončení štúdie INPULSIS-1/INPULSIS-2 alebo plánované užívanie konkrétneho experimentálneho lieku v priebehu tohto skúšania.
 - Choroba alebo stav, ktorý podľa názoru skúšajúceho môže ohroziť pacienta z dôvodu účasti v tomto skúšaní alebo obmedziť schopnosť pacientov zúčastniť sa tohto skúšania.
 - Užívanie alkoholu alebo drog, ktoré by podľa názoru vyšetrovateľa narúšalo účasť na skúšaní.

- Tehotné ženy alebo ženy, ktoré dojčia alebo môžu otehotnieť, nepoužívajú dve účinné metódy antikoncepcie (jednu bariérovú a jednu vysokoúčinnú bezbariérovú) aspoň 1 mesiac pred návštevou 2 a/alebo sa nezaviažu používať ju do 3 mesiace po ukončení liečby.

Hlavné ukazovatele štúdie [40]

- Primárnym ukazovateľom štúdie je výskyt nežiaducich udalostí (NU).
- Štúdia nemá sekundárne ukazovatele.
- Exploračné koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali ročnú mieru poklesu FVC počas INPULSIS-ON vypočítanú počas 192 týždňov, absolútnu zmenu FVC (predpokladané ml a %) od východiskovej hodnoty do 192. týždňa, čas do prvej akútnej exacerbácie a čas do úmrtia.

Opis populácie [37,41]

- Populácia na začiatku INPULSIS-ON bola podobná populácii v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2.
- Zastúpenie mužov bolo 80 %.
- Priemerný vek populácie bol 67,2 rokov.
- Zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov bolo 72%.
- Priemerné FVC bolo 76,3% referenčnej hodnoty.

Čas analýzy dát [41]

- Od prvého podania lieku do konca liečebného obdobia + 28 dní, celkovo až 56,3 mesiacov plus 28 dní.
- Medián trvania liečby nintedanibom u všetkých pacientov liečených v INPULSIS-ON bol 31,5 mesiacov (rozsah 0,0–56,3). Medián celkovej expozície u pacientov liečených nintedanibom v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON bol 44,7 mesiacov (11,9–68,3).

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 [37]:

- V oboch štúdiách bol podiel pacientov so závažnými nežiaducimi účinkami podobný v skupine s nintedanibom a placebom. V INPULSIS-1 boli závažné nežiaduce udalosti hlásené u 31,1 % pacientov v skupine s nintedanibom a u 27,0 % pacientov v skupine s placebom; v INPULSIS-2 boli závažné nežiaduce udalosti hlásené 29,8 % pacientov v skupine s nintedanibom a 32,9 % pacientov v skupine s placebom.
- Najčastejšou nežiaducou udalosťou v skupinách s nintedanibom v oboch štúdiách bola hnačka. Medzi pacientmi v skupinách s nintedanibom, ktorí mali hnačku, bola väčšina hlásených udalostí miernej alebo strednej intenzity (93,7 % v INPULSIS-1 a 95,2 % v INPULSIS-2). Hnačka viedla k predčasnému vysadeniu experimentálneho lieku v INPULSIS-1 u 14 pacientov užívajúcich nintedanib (4,5 %) a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo a v INPULSIS-2 u 14 pacientov užívajúcich nintedanib (4,3 %) a 1 užívajúceho placebo (0,5 %).
- Medzi ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytovali u viac než 10% pacientov, patria nevoľnosť, zápal nosohltanu, kašeľ, progresia IPF, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, dýchavičnosť, znížená chuť do jedla, vracanie a strata hmotnosti.
- Spomedzi zriedkavých udalostí (výskyt u menej ako 2 % pacientov), ktoré mali potenciálny klinický význam, bol infarkt myokardu v INPULSIS-1 hlásený u 5 pacientov v skupine s nintedanibom (1,6 %) a u 1 pacienta v skupine s placebom (0,5 %) a v INPULSIS-2 u 5 pacientov v skupine s nintedanibom (1,5 %) a 1 pacienta v skupine s placebom (0,5 %).
- Vedľajšie účinky liečiva, ktoré sa vyskytli u viac než 10% pacientov, sú zosumarizované v Tabuľke 16.

Tabuľka 16 Vedľajšie účinky v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2

Vedľajší účinok	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Súhrnné výsledky	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
n (%)						
Hocijaký vedľajší účinok	298 (96,4)	181 (88,7)	311 (94,5)	198 (90,4)	609 (95,5)	379 (89,6)
Hocijaký vedľajší účinok, okrem progresie IPF	296 (95,8)	179 (87,7)	311 (94,5)	197 (90,0)	607 (95,2)	376 (88,9)
Najčastejšie vedľajšie účinky (nad 10% pacientov)						
Hnačka	190 (61,5)	38 (18,6)	208 (63,2)	40 (18,3)	398 (62,4)	78 (18,5)
Nevoľnosť	70 (22,7)	12 (5,9)	86 (26,1)	16 (7,3)	156 (24,4)	28 (6,6)
Zápal nosohltanu	39 (12,6)	34 (16,7)	48 (14,6)	34 (15,5)	87 (13,6)	68 (16,1)
Kašeľ	47 (15,2)	26 (12,7)	38 (11,6)	31 (14,2)	85 (13,4)	57 (13,5)
Progresia IPF	31 (10,0)	21 (10,3)	33 (10,0)	40 (18,3)	64 (10,0)	61 (14,3)
Bronchitída	36 (11,7)	28 (13,7)	31 (9,4)	17 (7,8)	67 (10,6)	45 (10,8)
Infekcia horných dýchacích ciest	28 (9,1)	18 (8,8)	30 (9,1)	24 (11,0)	58 (9,1)	42 (9,9)
Dýchavičnosť	22 (7,1)	23 (11,3)	27 (8,2)	25 (11,4)	49 (7,7)	48 (11,4)
Znížená chuť do jedla	26 (8,4)	14 (6,9)	42 (12,8)	10 (4,6)	68 (10,6)	24 (5,8)
Vracanie	40 (12,9)	4 (2,0)	34 (10,3)	7 (3,2)	74 (11,6)	11 (2,6)
Strata hmotnosti	25 (8,1)	13 (6,4)	37 (11,2)	2 (0,9)	62 (9,7)	15 (3,7)
Vážne vedľajšie účinky						
Vážne vedľajšie účinky vedúce k smrti, život ohrozujúce, vedúce k trvalým alebo klinicky významnej invalidite alebo práceneschopnosti, vyžadujúce dlhú hospitalizáciu, vedúce k vrodenej anomálii alebo vade, alebo boli považované za vážne z iných dôvodov	81 (26,2)	37 (18,1)	93 (28,3)	62 (28,3)	174 (27,3)	99 (23,2)
Fatálne vedľajšie účinky	12 (3,9)	10 (4,9)	25 (7,6)	21 (9,6)	37 (5,8)	31 (7,3)
Vedľajšie účinky vedúce k prerušeniu liečby						
Počet vedľajších účinkov vedúcich k prerušeniu liečby	65 (21,0)	22 (10,8)	58 (17,6)	33 (15,1)	123 (19,3)	55 (13,0)
Gastrointestinálne poruchy	26 (8,4)	3 (1,5)	21 (6,4)	2 (0,9)	47 (7,4)	5 (1,2)
Respiračné, hrudné, mediastinálne poruchy	12 (3,9)	10 (4,9)	8 (2,4)	18 (8,2)	20 (3,2)	28 (6,6)
Klinické laboratórne, rádiologické, fyziologické testy a fyzické vyšetrenia	10 (3,2)	1 (0,5)	8 (2,4)	1 (0,5)	18 (2,8)	2 (0,5)
Srdcové poruchy	5 (1,6)	4 (2,0)	2 (0,6)	3 (1,4)	7 (1,1)	7 (1,7)
Všeobecné ochorenia a stavy zahrňujúce štúdie administrácie lieku (bolesť hrudníka, únava, telesná slabosť, všeobecné zhoršenie fyzického zdravia)	8 (2,6)	3 (1,5)	2 (0,6)	1 (0,5)	10 (1,6)	4 (1,0)

n=počet pacientov

Zdroj: [37]

Výsledky štúdie INPULSIS-ON [41]

- Najčastejším nežiaducim účinkom bola hnačka. 20 (5 %) zo 430 pacientov, ktorí pokračovali v nintedanibe a 31 (10 %) z 304 pacientov, ktorí začali s nintedanibom, trvalo prerušilo nintedanib z dôvodu hnačky.
- Nežiaduca udalosť, ktorá najčastejšie viedla k trvalému prerušeniu liečby nintedanibom, bola progresia idiopatickej pľúcnej fibrózy (12% pacientov pokračujúcich v nintedanibe a 14% pacientov, ktorí začali liečbu nintedanibom).
- Podiel pacientov, ktorí mali aspoň jednu závažnú nežiaducu udalosť v INPULSIS-ON, bol podobný medzi pacientmi, ktorí pokračovali (70%) a ktorí začali s nintedanibom (68%).
- Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u viac než 10 pacientov zo 100 liečených počas celej štúdie, sú zobrazené v Tabuľke 17.

Tabuľka 17 Vedľajšie účinky v štúdiu INPULSIS-ON

Vedľajší účinok	Pokračujúci s nintedanibom (n=430)	Začali liečbu s nintedanibom (n=304)
	n (pomer vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli u viac než 10 pacientov zo 100 liečených počas celej štúdie)	
Hnačka	667 (60,1)	509 (71,2)
Bronchitída	166 (15,0)	101 (14,1)
Zápal nosohltanu	139 (12,5)	125 (17,5)
Progresia IPF	152 (13,7)	103 (14,4)
Kašeľ	133 (12,0)	94 (13,2)
Nevoľnosť	95 (8,6)	113 (15,8)
Infekcia horných dýchacích ciest	125 (11,3)	55 (7,7)
Dýchavičnosť	108 (9,7)	72 (10,1)
Vracanie	80 (7,2)	77 (10,8)
Strata hmotnosti	67 (6,0)	66 (9,2)
Znížená chuť do jedla	53 (4,8)	67 (9,4)
Bolesť brucha	34 (3,1)	49 (6,9)
	n(%)	
≥1 vedľajší účinok	422 (98)	301 (99)
≥1 vážny vedľajší účinok	240 (56)	172 (57)
≥1 vážny vedľajší účinok vedúci k smrti, život ohrozujúci, vedúci k trvalej alebo klinicky významnej invalidite alebo práceneschopnosti, vyžadujúci dlhú hospitalizáciu, vedúci k vrodenej anomálii alebo vade, alebo považovaný za vážny z iných dôvodov	300 (70)	206 (68)
	Vedľajšie účinky vedúce k trvalému prerušeniu liečby	
≥1 vedľajší účinok vedúci k trvalému prerušeniu liečby	172 (40)	141 (46)
Progresia IPF	51 (12)	43 (14)
Hnačka	20 (5)	31 (10)
Nevoľnosť	2 (<1)	6 (2)
Respiračné zlyhanie	8 (2)	2 (1)

n=počet pacientov

Zdroj: [41]

Výsledky štúdie NCT01979952 (fáza IIIb)[39]

- Počas 6 mesiacov sa nežiaduce udalosti vedúce k trvalému prerušeniu skúšanej liečby vyskytli u piatich pacientov (8,9 %) liečených nintedanibom a troch (5,3 %) liečených placebom. Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u štyroch pacientov (7,1 %) v skupine s nintedanibom a siedmich (12,3 %) v skupine s placebom. Nežiaduce udalosti vedúce k smrti boli hlásené u jedného pacienta (1,8 %) v skupine s nintedanibom a štyroch pacientov (7,0 %) v skupine s placebom.
- Počas 6 mesiacov bola hnačka hlásená u 38 pacientov (67,9 %) liečených nintedanibom a 18 pacientov (31,6 %) liečených placebom.

- Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u viac než 12% pacientov, sú zobrazené v Tabuľke 18.

Tabuľka 18 Vedľajšie účinky v štúdií NCT01979952 (fáza IIIb)

Vedľajší účinok	Nintedanib (n=56)	Placebo (n=57)
	n (%)	
Hocijaký vedľajší účinok	55 (98,2)	51 (89,5)
Najčastejšie vedľajšie účinky (nad 12% pacientov)		
Hnačka	38 (67,9)	18 (31,6)
Nevolnosť	16 (28,6)	11 (19,3)
Únava	10 (17,9)	6 (10,5)
Znížená chuť do jedla	9 (16,1)	4 (7,0)
Vracanie	9 (16,1)	2 (3,5)
Bolesť hlavy	7 (12,5)	6 (10,5)
Kašeľ	4 (7,1)	7 (12,3)
Hocijaký vážny vedľajší účinok	4 (7,1)	7 (12,3)
Fatálny vedľajší účinok	1 (1,8)	4 (7,0)
Hocijaký vedľajší účinok vedúci k prerušeniu liečby	5 (8,9)	3 (5,3)
Progresia IPF	0 (0,0)	3 (5,3)
Iné	5 (8,9)	0 (0,0)

n= počet pacientov

Zdroj: [39]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Liečbu nintedanibom má zahájiť lekár so skúsenosťou s liečbou ochorení, pre ktoré je liek Ofev určený [27]. Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnoteného lieku predpokladáme, že bude administrovaný predovšetkým v domácom prostredí. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, že by bolo nevyhnutné podávanie zdravotníckym pracovníkom alebo si administrácia vyžadovala mimoriadne zaškolenie. Intervencia je riziková z hľadiska potenciálnych chýb v dennom užívaní tabliet v domácom prostredí, obzvlášť v kombinácii s nežiadúcimi účinkami (napr. hnačkou).

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli mortalita pri 56-týždňovom sledovaní (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; P=0,14). V rámci výzvy číslo 1 (viď podkapitola 9.5) sme žiadali DR o doloženie krivky prežitia v ramene s nintedanibom na základe Kaplan-Meierových dát zo štúdií TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON (viď Obrázok 5Obrázok 12). Štúdia TOMORROW (NCT00514683) je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy II, ktorá mala vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť štyroch rôznych dávok nintedanibu u pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou pri dĺžke sledovania 52- týždňov [42]. Aj napriek tomu, že výsledok 56-týždňového sledovania zo štúdií INPULSIS-1 a 2 je štatisticky nesignifikantný, doložené krivky zo sledovania približne 5,9 roka v štúdiách TOMORROW, INPULSIS-1, 2 a INPULSIS-ON ukazujú pozitívny účinok nintedanibu na dlhodobé prežívanie pacientov s IPF (Obrázok 5). Podobný záver konštatovala aj štúdia Lancaster [43]. DR navyše v žiadosti pre ochorenie PF-ILD [7,8] poskytol dlhodobé observačné dáta z niekoľkých registrov pacientov s ochorením IPF (napr. EMPIRE, Európsky IPF register, Grécky register, Austrálsky register) pre BSC aj pre nintedanib, ktoré rovnako naznačujú dlhodobý prínos nintedanibu v prežívaní (viď Obrázok 6 a Obrázok 7). Akceptujeme potenciálny prínos nintedanibu v prežívaní, hoci kvôli absencii dlhodobých výsledkov z RCT je spojený s neistotou. Rovnakú argumentáciu akceptoval NICE [44] aj SÚKL [45].

Nintedanib preukázal prínosy v ukazovateľoch morbidity. Pacienti užívajúci nintedanib dosiahli lepšie výsledky v ukazovateli FVC, ktorý predstavuje najspolahlivejší a najrozšírenejší ukazovateľ funkcie pľúc v klinickej praxi. V ramene s nintedanibom došlo k ročnej miere poklesu poklesu FVC -113,6 ml a v ramene s placebo -223,5 ml, čo predstavuje rozdiel -109,9 ml.

Istú mieru neistoty hodnotíme v rozdielnych výsledkoch v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie kvôli nesúladi výsledku medzi štúdiami INPULSIS-1 a INPULSIS-2. V štúdiu INPULSIS-1 nedošlo k žiadnym štatisticky významným zmenám (HR 1,15; 95 % CI, 0,54-2,42; P=0,67), kým v štúdiu INPULSIS-2 bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie (HR 0,38; 95 % CI, 0,19-0,77; P=0,005). Súhrnná analýza ukázala štatisticky nesignifikantne lepšie výsledky (HR 0,64; 95 % CI, 0,39-1,05; P=0,08), čo prináša neistotu vo výsledku. Nie je jasné, prečo dve štúdie s rovnakým dizajnom a podobným počtom pacientov prebiehajúce v rovnakých centrách v tom istom čase dosiahli v sledovanom ukazovateli rozdielne výsledky. Spojenie výsledkov štúdií TOMORROW, INPULSIS-1 a INPULSIS-2 poukazuje na štatisticky významné zlepšenie času do prvej akútnej exacerbácie (OR (fixed effect) 0,56; 95 % CI, 0,35-0,89, P neuvedené), viď Tabuľka 19 [1, Evidence Review Group Report – ERRATUM, str. 61]. Z toho vyplýva, že nintedanib by mohol pomôcť pri oddialení času do akútnych exacerbácií a tým oddialiť progresiu ochorenia a smrť.

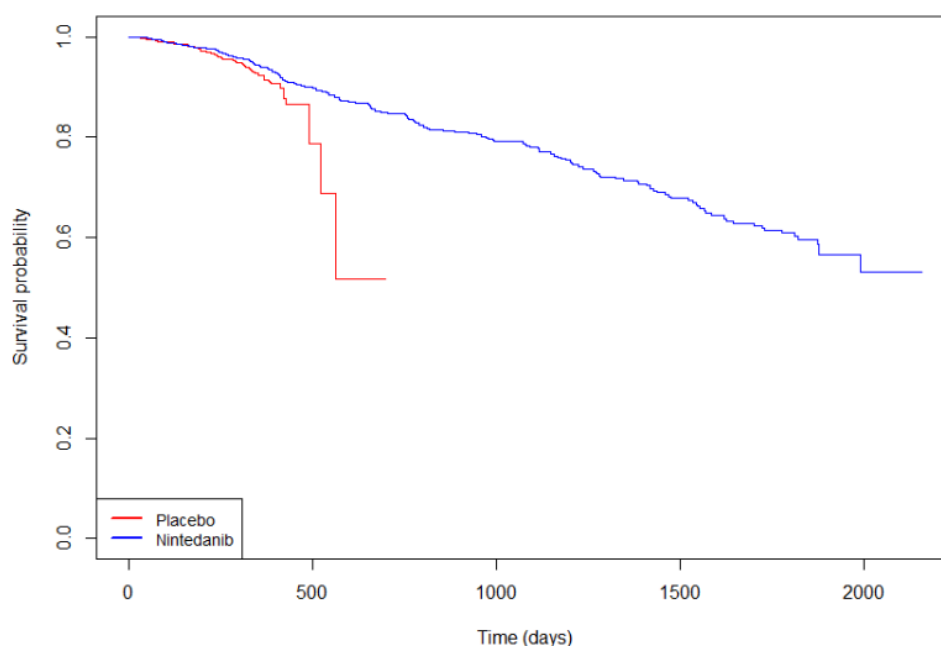
Tabuľka 19 OR vzniku exacerbácií v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a TOMORROW

Štúdia	OR	
INPULSIS-1	1,15 (95 % CI, 0,54-2,42; P=0,67)	0,64 (95 % CI, 0,39-1,05; P=0,08)
INPULSIS-2	0,38 (95 % CI, 0,19-0,77; P=0,005)	
TOMORROW		0,33 (95 % CI, 0,10-1,09; P neuvedené)
Spolu - fixed effect		0,56 (95 % CI, 0,35-0,89; P neuvedené)

Zdroj: [37; 1, Evidence Review Group Report – ERRATUM, str. 61]

Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli kvalita života. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Hocijaký vedľajší účinok malo 95,5% pacientov v ramene s nintedanibom a 89,6% pacientov v ramene s placebom, pričom najčastejším vedľajším účinkom bola hnačka.

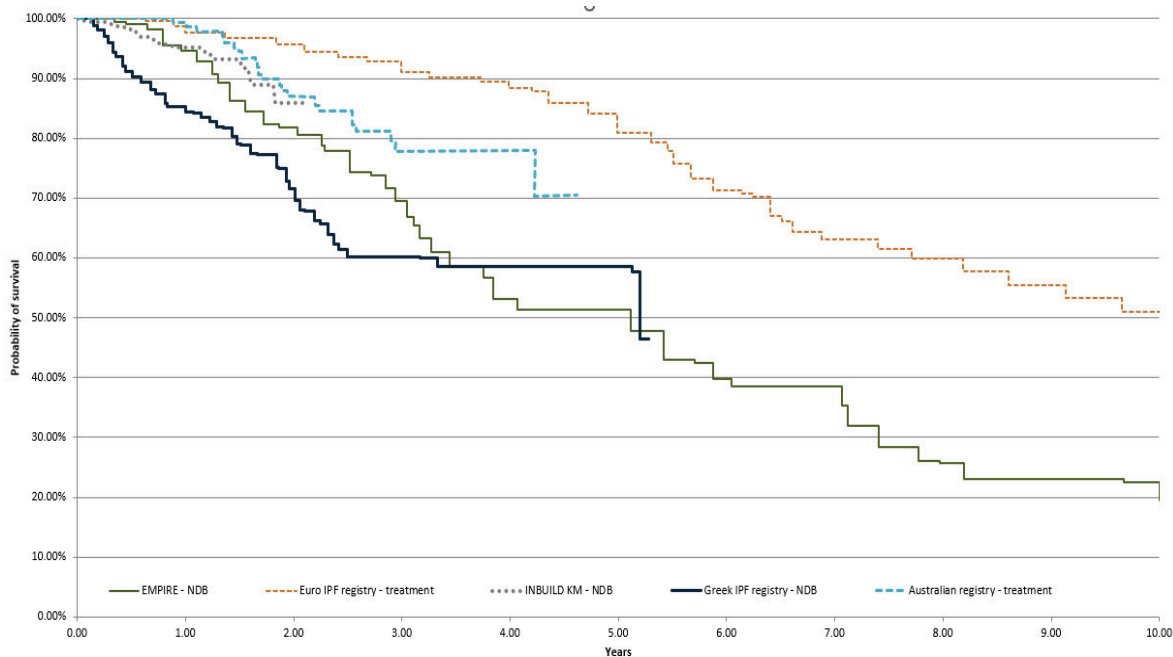
Obrázok 5 Kaplan-Meierove krivky prežitia pacientov s IPF v ramenách s nintedanibom a placebom v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON.



Údaje z randomizovaných štúdií a otvorených extenzií boli pre túto analýzu zhromaždené pomocou nasledujúcich cenzorských pravidiel: A) Pacienti s placebom, ktorí vstúpili do štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní v deň, keď prešli na nintedanib. B) Pacienti s nintedanibom a placebom, ktorí sa nezúčastnili štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní k dátumu posledného kontaktu zaznamenanom v RCT. C) Pacienti s nintedanibom a placebom (ktorí neprešli na nintedanib), ktorí vstúpili do štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní k dátumu posledného kontaktu zaznamenanom v INPULSIS-ON.

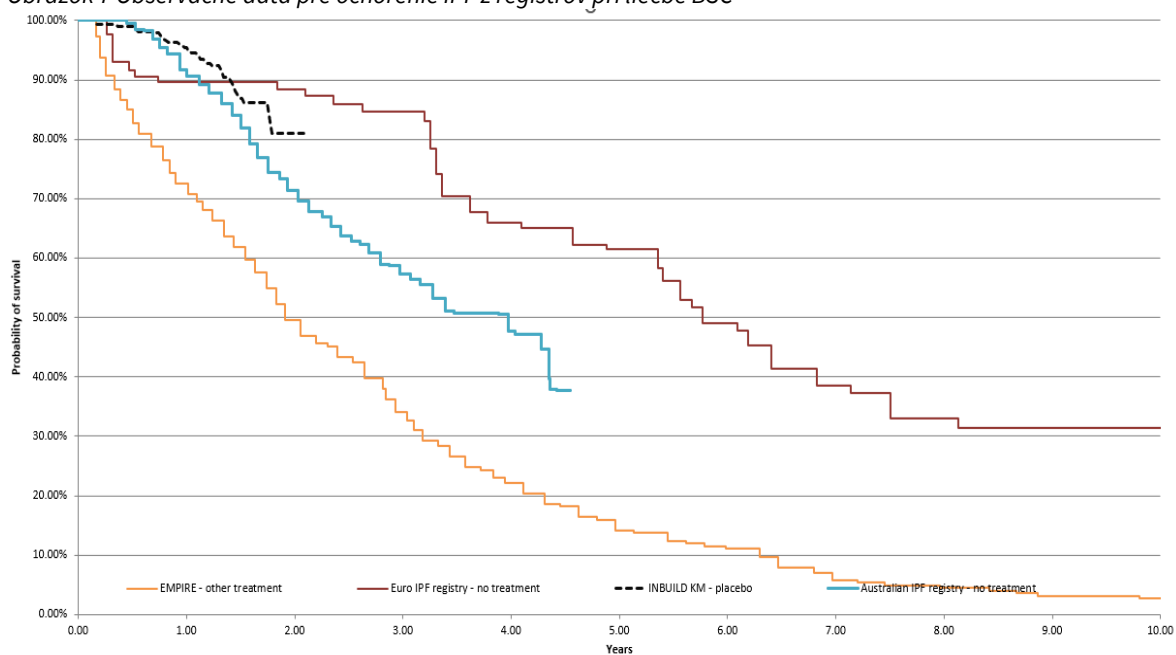
Zdroj: Odpoveď DR na výzvu číslo 1 a NICE [46, str.407 - 411]

Obrázok 6 Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidónom



Zdroj: ekonomický model pre PF-ILD [7,8] a NICE [46, str.407 - 411]

Obrázok 7 Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC



Zdroj: ekonomický model pre PF-ILD [7,8] a NICE [46, str.407 - 411]

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Randomizované, dvojito zaslepené štúdie INPULSIS-1, INPULSIS-2, INMARK a NCT01979952 (fáza IIIb) považujeme za vhodné na analýzu klinického prínosu nintedanibu oproti placebo.

V Anglicku NICE zhodnotil, že klinické skúšania INPULSIS-1 a INPULSIS-2 odrážajú klinickú prax. Výbor dospel k záveru, že štúdie poskytli vhodný základ pre jeho rozhodovanie a ukázali, že nintedanib je účinnejší ako placebo [29].

IQWiG v Nemecku vyhodnotilo v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a NCT01979952 (fáza IIIb) nízke riziko bias. Vyššiu mieru bias skonštatoval v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie v štúdiu INPULSIS-1 [47].

Externá validita

Výber populácie v štúdiách INPULSIS-1 a INPULSIS-2 považujeme za primeraný, nakoľko je v súlade s indikačným obmedzením požadujúcim DR a zodpovedá populácii pacientov v klinickej praxi na Slovensku. Štúdie používajú adekvátny komparátor. V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Nintedanib pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenia Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol nintedanib voči placebo ICUR na úrovni ■■■ eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota bola 54 128 eur / 1 QALY). **Požadovaná úhrada predstavuje ■■■% zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni** vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg. **Na dosiahnutie prahovej hodnoty by bola potrebná zľava ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.**

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY z ■■■ (v základnom scenári DR) na ■■■ (v nastavení NIHO). Zmeny, ktoré najviac znížili výsledok QALY, boli vykonané v súlade s hodnoteniami NICE pre indikácie idiopatická pľúcna fibróza a intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom, zároveň v súlade so štandardnými postupmi v hodnoteniach NIHO. V dôsledku poklesu inkrementálneho QALY klesla prahová hodnota pre porovnanie so štandardnou liečbou na 36 085,07 eur / 1 QALY.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje nintedanib voči najlepšej podpornej starostlivosti (BSC) ICUR vo výške 102,6-tisíc eur / 1 QALY. Aby liek Ofev bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., môže byť maximálna úhrada za jedno balenie Ofev v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■ eur za Ofev 150 mg a ■■■ eur za Ofev 100 mg, čo znamená zľavu ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg.

Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty vo výsledku ekonomického hodnotenia, najmä kvôli štatisticky nesignifikantným výsledkom z RCT a použitiu nepriamych dôkazov v modeli za prítomnosti priamych dôkazov. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v dlhodobom účinku nintedanibu na celkové prežívanie považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a preto neodporúčame dodatočnú zľavu.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

V rámci konaní ID 26411 a 26410 DR žiada o dve indikácie:

- dospelí pacienti s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD) hodnotené v Hodnotení číslo 19/A
- dospelí pacienti s intersticiálnou pľúcnou fibrózou (IPF) hodnotené v Hodnotení číslo 19/B

Máme za to, že použité modely majú viaceré aspekty spoločné alebo podobné (rovnaké zdravotné stavy v modeli, rovnaký spôsob prechodov medzi nimi, rovnaké projektovanie dlhodobého prínosu, podobné spracovanie utilít a disutilít) a sú navzájom porovnateľné. Do úvahy berieme porovnateľnosť priebehu ochorení IPF a PF-ILD,

potvrdenú NICE [44] a SUKL [45]. Podobnosť ochorení potvrdil aj odborník B. Z toho dôvodu budeme modely v hodnotení nákladovej efektívnosti v spoločných aspektoch porovnávať.

Pri výpočte nákladov v modeli DR použil úhradu ■■■ € za Ofev 150 mg a ■■■ € za Ofev 100 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% pre obe sily. Z uvedených úhrad spravil vážený priemer, pričom faktorom váhy je zastúpenie na trhu podľa údajov dostupných z NCZI.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

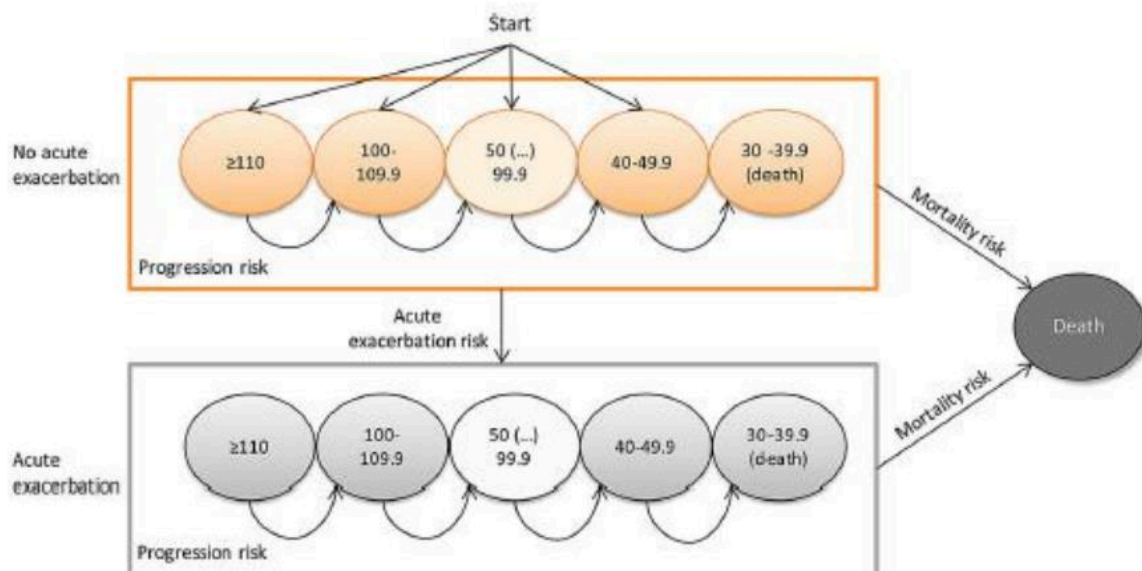
DR predložil Markovov model (viď Obrázok 8). Model je rozdelený na 2 časti: Pred akútnou exacerbáciou a Po akútnej exacerbácii. V oboch častiach je model rozdelený do 9 stavov podľa percenta referenčnej hodnoty FVC (FVC%Pred, z angl. percentage of forced vital capacity predicted value). Okrem toho pacient z ktoréhokoľvek stavu môže prejsť do stavu Smrť.

Pacienti do modelu vstupujú v časti Pred akútnou exacerbáciou v rôznych kategóriách FVC%Pred v percentuálnych podieloch na základe údajov z klinickej štúdie INPULSIS. Prechod pacientov medzi stavmi určujú 3 faktory: progresia ochorenia (presun do nižšej kategórie FVC%Pred, pričom presun je možný maximálne o jednu kategóriu), exacerbácia a smrť.

V predloženom farmako-ekonomickom modeli bolo OS, riziko výskytu akútnych exacerbácií, riziko poklesu pľúcnych funkcií, riziko prerušenia liečby a výskytu nežiaducich účinkov odhadnuté aplikáciou pomeru šancí (OR, z angl. odds ratio). Použité OR a ich CI intervaly vychádzajú zo sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20). V rámci NMA sa hodnotili OS, akútne exacerbácie a pokles funkcie pľúc. Ďalšie výsledky účinnosti analyzované v NMA, ktoré však neboli zahrnuté do modelu nákladovej efektívnosti, boli 6-minútový test chôdze a prežitie bez progresie [48]. Kritériá pre komparátor nintedanibu v NMA štúdií spĺňali pirfenidón, N-acetylcysteín a najlepšia podporná starostlivosť (BSC). Zo zahrnutých 12 klinických štúdií v NMA boli pre porovnanie nintedanibu s placebom relevantné štúdie TOMORROW, INPULSIS-1 a INPULSIS-2 [1, Evidence Review Group Report ,str. 25].

Dĺžka jedného cyklu sú 3 mesiace s korekciou na polovicu cyklu. Za komparátor bola považovaná BSC, teda stratégia bez aktívnej liečby ochorenia. Model v základom scenárii povoľoval prechod pacientov do stavu 30-39,9% FVC%Pred, ktorý predstavoval smrť pacienta.

Obrázok 8 Štruktúra farmako-ekonomického modelu predloženého DR.



Zdroj: [7,8]

Tabuľka 20 Pomery šancí a konfidenčné intervaly použité vo farmako-ekonomickom modeli

Ukazovateľ	OR	CI 95%
Celkové prežívanie	0,70	0,45-1,09
Akútna exacerbácia	0,56	0,35-0,89
Pokles pľúcnych funkcií	0,54	0,42-0,69
Závažná kardiovaskulárna udalosť	0,76	0,45-1,27
Závažná gastrointestinálna udalosť	2,35	1,05-5,88
Prerušenie liečby	1,42	1,08- 1,87

Zdroj: [7,8]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V základom scenári modelu nastával prechod pacientov do stavu 30-39,9% FVC%Pred, ktorý predstavoval smrť pacienta, pričom model povoľoval aj vypnutie nastavenia. Pri zapnutom nastavení boli nekonzistentné pravdepodobnosti smrti naprieč stavmi FVC%Pred do stavu Smrť (v ostatných stavoch FVC bolo riziko úmrtia rovnaké a líšilo sa tak len v stave 40-49,9% FVC%Pred). V hodnotení v rámci indikácie PF-ILD bolo nastavenie vypnuté [49] a neidentifikoval sme dôvod, pre ktorý by sa malo líšiť medzi indikáciami. V indikácii PF-ILD NICE uviedol, že tento aspekt by mal byť v ideálnom prípade zohľadnený v modeli, avšak akceptoval, že pri nastavení predloženého modelu úmrtia pro prechode do najnižšej kategórie FVC%Pred sú už zohľadnené v OS a mohlo by dôjsť k dvojitému započítaniu [46, str. 401]. Nastavenie sme preto v rámci indikácie IPF vypli. Vypnutie nastavenia vedie k presunu pacientov zo stavu 30-39,9%Pred do stavu Smrť a nižšiemu riziku progresie ochorenia do stavu Smrť zo štádia 40-49,9%Pred. Zmena nastavenia zvýšila ICUR o približne 1,3-tisíc eur/ 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Dĺžku cyklu 3 mesiace pokladáme za primeranú. V anglickom NICE [1, Evidence Review Group Report, str. 84] zhodnotili, že dĺžka cyklu bola v súlade s obdobiami pozorovania v štúdiách INPULSIS a zdá sa, že je dostatočne dlhá na zachytenie relevantných klinických udalostí. Stotožňujeme sa s názorom NICE.
- V rámci výzvy číslo 2 (viď podkapitola 9.5) sme žiadali DR registrácie o parametrizáciu celkového prežívania, predčasného ukončenia liečby, rizika exacerbácií, straty pľúcnej funkcie a vedľajších účinkov liečby zvlášť pre každé rameno na základe Kaplan-Meierových (KM) dát z klinickej štúdie namiesto výpočtu OR pre rameno s nintedanibom z NMA. DR nepredložil požadované údaje z dôvodu, že daná úprava by vyžadovala vytvorenie nového farmako-ekonomického modelu a DR nedisponuje takýmto farmako-ekonomickým modelom a príprava takéhoto modelu neprebíha a ani nie je zo strany držiteľa registrácie plánovaná. Zároveň dodáva, že štrukturálne predpoklady modelu (vrátane aplikácie OR z NMA) boli validované a uznané ako klinicky plauzibilné. Odôvodnenie akceptujeme, ale zároveň konštatujeme neistotu z využitia nepriameho porovnania namiesto individuálnych extrapolácií na základe KM dát, ktoré sú pri modeli s rovnakým komparátorom ako v klinickej štúdii štandardnou praxou. Zároveň berieme do úvahy, že krivky prežitia dodané v rámci výzvy číslo 1 ukazujú na vhodne zvolený typ extrapolácie a pozitívne riziko vznikajúce z použitých OR z NMA pri celkovom prežívaní (viac bude diskutované v časti 5.2.4). NICE vo svojom hodnotení podrobne analyzuje použitú NMA s rôznymi scenármi. Zameriaval sa najmä na porovnanie s pirfernidónom, v závere akceptoval výsledky NMA, vrátane výsledkov pre ramená s placebom a nintedanibom, a ich použitie v modeli [1]. Zároveň, celkový prínos nintedanibu v prežívaní oproti placebo bol v NMA štatisticky nesignifikantný (OR 0,70; CI 95% 0,45-1,09). Rovnako pri priamom porovnaní prežívania v štúdiách INPULSIS počas 52-týždňového obdobia liečby bol medzi skupinami štatisticky nesignifikantný rozdiel (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; P= 0,14). DR však poskytol spojené dlhodobé dáta v ramene s nintedanibom a observačné dáta z registrov, ktoré naznačujú dlhodobý prínos nintedanibu v prežívaní. Argumenty DR akceptovali NICE aj SÚKL (viac v časti 4.4.1.).

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek sa predpokladá 66,78 roka. Zvolený bol celoživotný časový horizont (50 rokov) a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa literatúry je medián veku pri diagnóze ochorenia približne 65 rokov [17]. Vek použitý v modeli zodpovedá klinickej praxi.
- V anglickom NICE hodnotení [1, Evidence Review Group Report, str. 84-85] bol použitý rovnaký celoživotný časový horizont (50 rokov), ktorý NICE vyhodnotili ako príliš dlhý. Časový horizont 30 rokov zhodnotili ako primeranejší. Konštatujeme, že v prípade zmeny nastavenia v modeli a úprave časového horizontu na 30 rokov bol vplyv na výsledok zanedbateľný.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti získal DR použitím OR na základe NMA, vid' Tabuľka 20. DR predpokladá, že pacienti sú v riziku výskytu nežiaducej udalosti (NU) celú dobu trvania liečby. Na základe viacerých kritérií (závažná NU, incidencia $\geq 5\%$, incidencia v ramene s aktívnou liečbou oproti kontrole vyššia 1,5-krát) zvolil dve závažné NU spoločne pre nintedanib a pirfenidón – závažnú kardiovaskulárnu udalosť a závažnú gastrointestinálnu udalosť. Relatívna bezpečnosť nintedanibu v porovnaní s placebom bola prevzatá z nepriameho porovnania a je vyjadrená pomerom šancí, vid' Tabuľka 20.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- Akceptujeme použitú NMA, bližšia diskusia je v podkapitole 5.2.1.
- V rámci číslo 2 (vid' podkapitola 9.5) sme žiadali DR registrácie o použitie nežiaducich účinkov samostatne pre nintedanib, bez použitia NMA štúdie. DR nepredložil požadované údaje z dôvodu, že boli zvolené komparátory BSC a v doplnkovom scenári liek Esbriet (liečivo pirfenidón), pričom DR nemá vedomosť o existencii priamej porovnávacej štúdie, ktorá by vyhodnocovala komparatívnu účinnosť a bezpečnosť lieku Ofev, lieku Esbriet a BSC v indikácii IPF. Odôvodnenie akceptujeme, ale zároveň konštatujeme neistotu z využitia nepriameho porovnania namiesto priameho porovnania zo štúdie. Liek Esbriet nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže v indikácii IPF nie je na Slovensku kategorizovaný.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

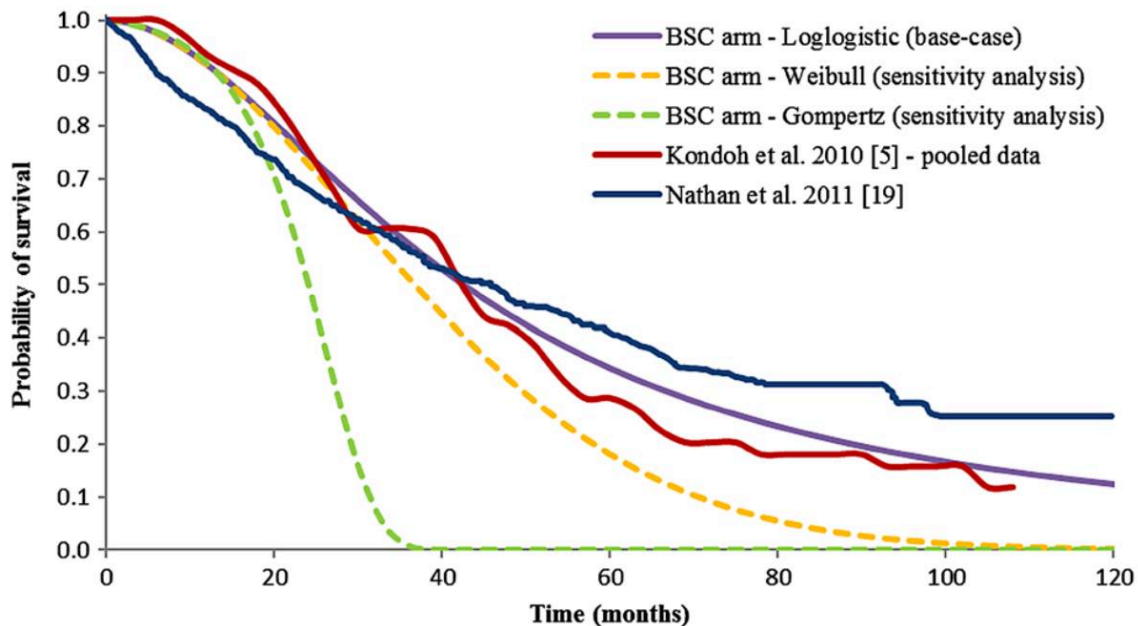
Na modelovanie celkového prežívania (OS) v ramene s placebom DR použil údaje zo štúdií TOMORROW (fáza II), INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (fázy III). Hoci na základe údajov Akaikeho informačného kritéria (AIC; vid' Tabuľka 21) najlepší fit predstavuje Gompertzov model, DR zvolil log-logistický model. Odôvodnil to porovnaním OS pre prirodzený vývoj ochorenia extrapolovaného pomocou parametrických funkcií s údajmi z observačných štúdií Kondoh *et al.* a Nathan *et al.* [50,51] (vid' Obrázok 9), kde najlepšia klinická plauzibilita nastáva pri log-logistickom modeli. V ramene s nintedanibom bolo celkové prežívanie vypočítané prostredníctvom OR 0,70 (CI 95% 0,45-1,09). Nastavenie modelu neumožňovalo zobrazenie kriviek jednotlivých parametrizácií aj s KM dátami. Samostatné KM dáta sú zobrazené nižšie, vid' Obrázok 12. V prípade výskytu akútnej exacerbácie DR v modeli predpokladá zvýšené riziko úmrtia, čo reflektoval použitím HR 1,40 za cyklus. V modeli nebola aplikovaná všeobecná mortalita.

Tabuľka 21 Prehľad AIC v ukazovateli OS

Model	exponential	weibull	gompertz	lognormal	log logistic
AIC	■	■	■	■	■

Zdroj: [7,8]

Obrázok 9 Porovnanie OS pre prirodzený vývoj ochorenia extrapolovaného pomocou parametrických funkcií s údajmi z observačných štúdií pre BSC



Zdroj: [7,8]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

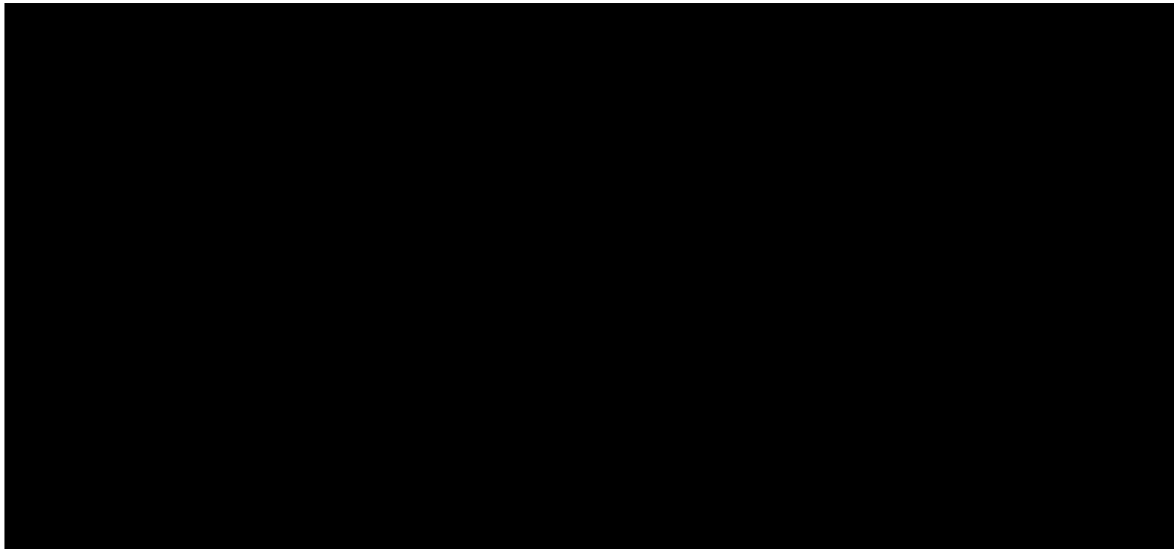
Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Zmeny v nastaveniach zvýšili ICUR o 6,7-tisíc eur oproti základnému scenáru. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v modeli predpokladá zvýšené riziko úmrtia v ramene s nintedanibom po akútnej exacerbácii, čo reflektoval použitím HR 1,40 za cyklus. Nastavenie **neakceptujeme**, HR sme upravili a nastavili na 1. Máme za to, že zvýšené riziko úmrtia po exacerbácii je už započítané v celkovom prežívaní a preto by jeho akceptovaním došlo k dvojitému započítaniu vplyvu exacerbácií. V predloženom ekonomickom modeli pre ochorenie PF-ILD nebola možnosť zvoliť vplyv exacerbácií na prežívanie. NICE uviedol, že tento aspekt by mal byť v ideálnom prípade zohľadnený v modeli, avšak akceptoval, že pri nastavení predloženého modelu je vplyv exacerbácií už zohľadnený v OS a mohlo by dôjsť k dvojitému započítaniu [46, str. 401]. Zmena nastavenia zvýšila ICUR o 3,2-tisíc eur oproti základnému scenáru.
 - Technická poznámka: Model v sebe zahŕňa možnosť vypnúť a zapnúť nastavenie „Maintain treatment effect,“ ktorý je v základnom scenári vypnutý. Po zapnutí nastavenia dochádza k výpočtom v kartách Cost Discount a MarkovMartices_CostDiscount, v ktorých nie je aplikované HR 1,40 za cyklus. V karte Cost Discount dochádza po zapnutí nastavenia k výpočtu hodnoty Discount pre jednotlivé cykly, ktorá počíta so zastúpením pacientov na ktorých bolo aplikované HR 1,40 za cyklus a bez neho. Vzniknutá hodnota sa následne v hárku ModelEngine násobí s nákladmi za lieky. Máme za to, že dané výpočty sú nejasné a nie je zrejmé, čo predstavuje vzniknutá hodnota. Z toho dôvodu sme sa rozhodli upraviť hodnotu HR 1,40 v hárku Control na hodnotu HR 1 a týmto spôsobom vypnúť dvojité započítanie vplyvu exacerbácií.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie všeobecnej mortality v modeli. Štandard modelov by malo byť zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia. Z toho dôvodu sme v rámci výzvy č.1 (viď podkapitola 9.5) žiadali DR o zohľadnenie limitácie parametrizovaného OS všeobecnou mortalitou. DR v odpovedi **neakceptoval** výzvu, čo odôvodnil tým, že vplyv všeobecnej mortality na výsledky analýzy bude zanedbateľný a prežívanie pacientov v modeli nie je nad úrovňou prežívania všeobecnej populácie na Slovensku. Ako dôkaz poslal grafy, ktorých krivky reflektovali všeobecnú mortalitu a OS v modeli. S odôvodnením nesúhlasíme, keďže prežívanie pacientov v modeli presahuje úroveň prežívania všeobecnej populácie na Slovensku a máme za to, že aj v dodaných grafov je viditeľné kríženie kriviek všeobecnej mortality a OS v modeli. Z toho dôvodu sme do modelu sme zapracovali všeobecnú mortalitu na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2021. V modeli sme nastavili maximálny vek 100 rokov, po ktorom majú pacienti 100% pravdepodobnosť úmrtia. Aktualizácia zvyšuje ICUR o približne 2,8-tisíc eur/ 1 QALY oproti základnému scenáru.

- NICE akceptoval log-logistický model, aj napriek tomu, že na základe AIC mal najlepší fit Gompertzov model. NICE uznal, že použitie Gompertzovho modelu podhodnotilo prežívanie pacientov v štúdií v porovnaní s observačnou štúdiou Kondoh *et al.* [50]. Okrem toho v spomenutej observačnej štúdií boli pacienti rozdelení na pacientov s a bez akútnych exacerbácií a po spojení dát mali log-logistický a log-normálny model najlepší fit založený na AIC. NICE akceptoval observačnú štúdiu Kondoh za adekvátnu na validáciu výsledkov klinických štúdií INPULSIS a log-logistický model za vhodný [1, Evidence Review Group Report, str. 89-92]. NIHO sa prikláňa k názoru NICE.
- Neistota spočíva v použití NMA na modelovanie ramena s nintedanibom namiesto individuálnych extrapolácií na základe KM dát. V ramene s nintedanibom bolo celkové prežívanie vypočítané prostredníctvom OR 0,70 (CI 95% 0,45-1,09). Pri priamom porovnaní v štúdiách INPULSIS počas 52-týždňového obdobia liečby bol medzi skupinami štatisticky nesignifikantný rozdiel (HR 0,70; 95 % CI, 0,43-1,12; P= 0,14). Štandardným postupom NIHO je neuznať štatisticky nesignifikantný výsledok, pričom zmena nastavenia na HR 1 by zvýšila ICUR o 239,4-tisíc eur oproti základnému scenáru. Krivky celkového prežívania pri DR aj NIHO nastavení modelu vid' Obrázok 10 a Obrázok 11. Pri celkovom prežívaní v hodnotení lieku Ofev sme zobrali do úvahy viaceré aspekty: hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií NICE [1, Evidence Review Group Report, str. 56-57, Evidence Review Group Report – ERRATUM, str. 58], CADTH [52], SUKL [53] a dáta z dlhodobého sledovania vplyvu nintedanibu na celkové prežívanie u pacientov s IPF.
 - NICE podrobne analyzovali použitú NMA štúdiu a akceptoval štatisticky nesignifikantný výsledok.
 - CADTH konštatoval neistotu relatívnej účinnosti nintedanibu oproti BSC v odhade celkového prežívania, ktorý nebol štatisticky signifikantný ani v priamom porovnaní, ani v NMA.
 - V ČR SÚKL konštatoval, že z výsledkov klinickej účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektivity nie je možné považovať nintedanib za nákladovo efektívny. Hodnotené liečivo malo stanovenú dočasnú úhradu z verejného zdravotného poistenia.
 - V rámci výzvy číslo 1 (vid' podkapitola 9.5) sme žiadali DR o doloženie krivky prežitia v ramene s nintedanibom na základe Kaplan-Meierových dát zo štúdií INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON (vid' Obrázok 12). Zároveň podobný spôsob prezentácie dlhodobého prežívania v ramene s nintedanibom pre ochorenie IPF použil DR aj v podaní v rámci ochorenia PF-ILD, pričom argumentáciu DR akceptoval NICE [54] aj SÚKL [45]. Doložené krivky potvrdzujú pozitívny účinok nintedanibu na dlhodobé prežívanie pacientov s IPF. Na základe porovnania kriviek vychádzajúcich z modelu po 56 týždňoch (cca 1,17 roka) sledovania (Obrázok 10 a Obrázok 11) a KM dát dodaných v rámci výzvy č. 2 po 5,9 roku (Obrázok 12), konštatujeme, že DR registrácie si zvolil konzervatívny scenár, ktorý znižuje možný pozitívny účinok nintedanibu na celkové prežívanie.
 - DR navyše v žiadosti pre ochorenie PF-ILD [7,8] poskytol dlhodobé observačné dáta z niekoľkých registrov pacientov s ochorením IPF (napr. EMPIRE, Európsky IPF register, Grécky register, Austrálsky register) pre BSC aj pre nintedanib, ktoré rovnako naznačujú dlhodobý prínos nintedanibu v prežívaní (viac v časti 4.4.1).

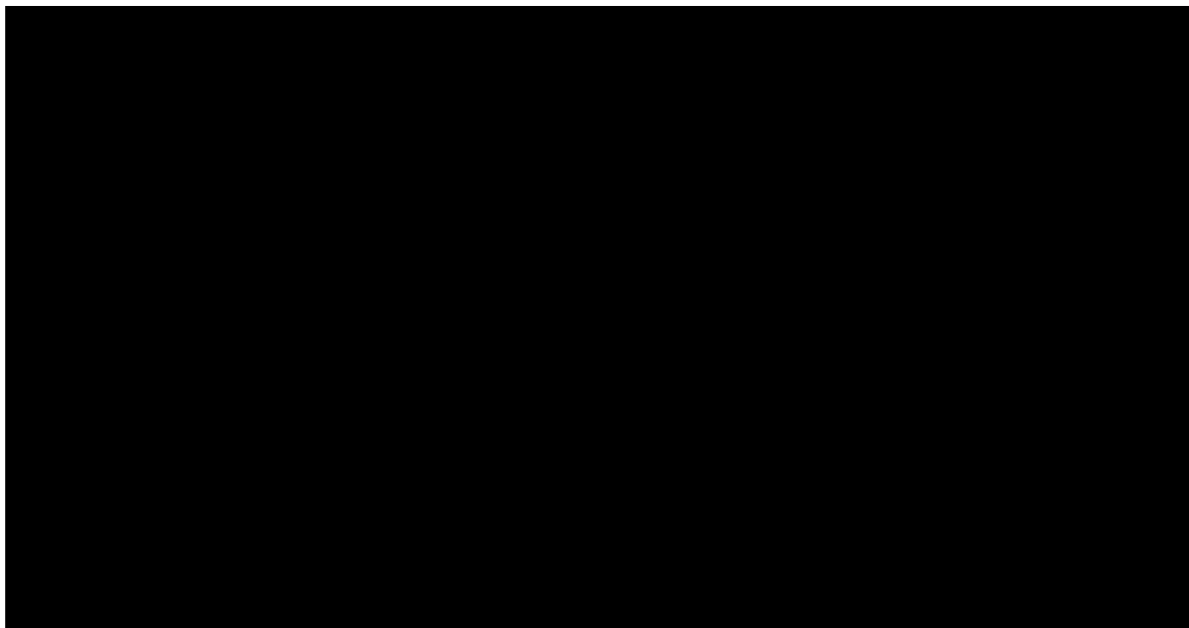
Z vyššie uvedených dôvodov sme sa rozhodli akceptovať použitie OR 0,7 v ramene s nintedanibom, pričom konštatujeme pozitívnu neistotu v dlhodobom účinku intervencie na celkové prežívanie.

Obrázok 10 Krivka prežitia v ramenách s BSC a nintedanibom podľa DR



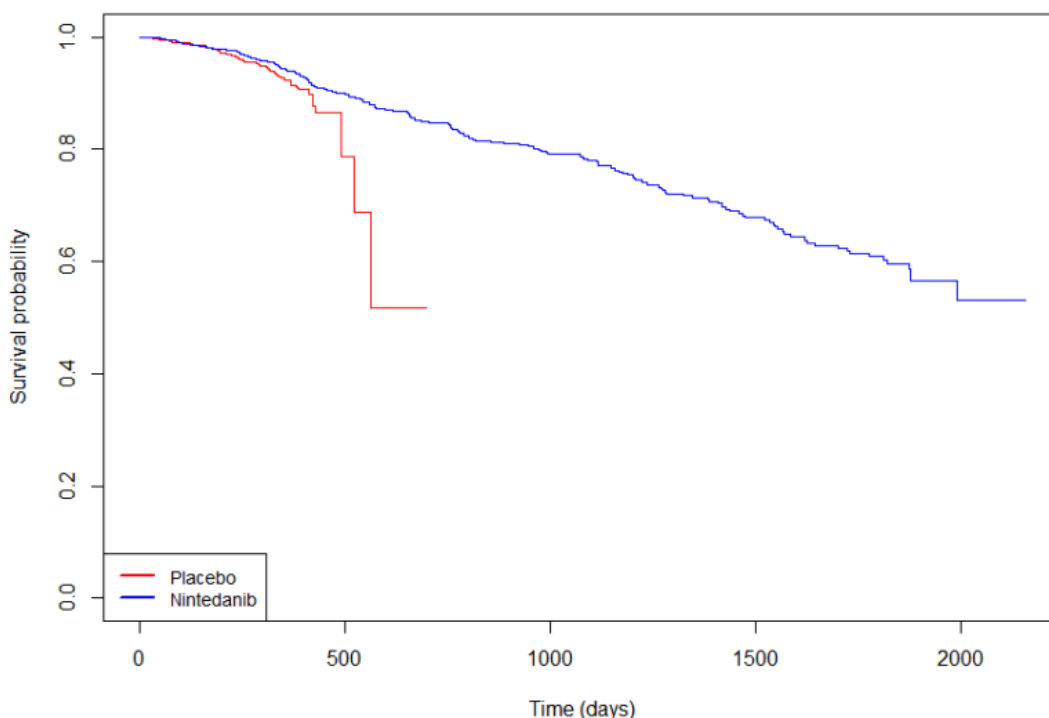
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 11 Krivka prežitia v ramenách s BSC a nintedanibom podľa NIHO



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 12 Kaplan-Meierove krivky prežitia pacientov s IPF v ramenách s nintedanibom a placebom v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON.



Údaje z randomizovaných štúdií a otvorených extenzií boli pre túto analýzu zhromaždené pomocou nasledujúcich cenzorských pravidiel: A) Pacienti s placebom, ktorí vstúpili do štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní v deň, keď prešli na nintedanib. B) Pacienti s nintedanibom a placebom, ktorí sa nezúčastnili štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní k dátumu posledného kontaktu zaznamenanom v RCT. C) Pacienti s nintedanibom a placebom (ktorí neprešli na nintedanib), ktorí vstúpili do štúdie INPULSIS-ON, boli cenzurovaní k dátumu posledného kontaktu zaznamenanom v INPULSIS-ON.

Zdroj: Odpoveď DR na výzvu číslo 1 a NICE [46, str. 407 - 411]

Exacerbácia

DR registrácie prevzal riziko výskytu exacerbácií v ramene s BSC zo štúdií INPULSIS. V základnom scénari uviedol hodnotenie exacerbácií podľa investigátora, čo zdôvodnil tým, že aj v reálnej praxi prítomnosť exacerbácie hodnotí práve lekár a nie zaslepená komisia (druhá možnosť). Riziko exacerbácie DR v ramene BSC odhadol pomocou parametrických funkcií, pričom predpokladá, že exponenciálna funkcia má najlepší fit a použil konštantné riziko pre vznik akútnych exacerbácií, po prepočte na 3-mesačný cyklus vo výške 1,97%. DR nepodporil toto tvrdenie AIC a BIC dátami ani vizuálnymi krivkami jednotlivých funkcií. Model neponúkal možnosť nastavenia inej parametrickej funkcie. V modeli DR nepredpokladá vyššie riziko opakovaných akútnych exacerbácií, ktorých riziku sú vystavení pacienti, ktorí prekonal prvú akútnu exacerbáciu. Na modelovanie ramena s nintedanibom DR v modeli aplikoval OR 0,56 (CI 95% 0,35-0,89) na základe NMA, viď Tabuľka 20.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neistota spočíva v neuvedení AIC a BIC dát a vizuálnych kriviek jednotlivých funkcií, čo vedie k nepreskúmateľnosti daných nastavení modelu. V Anglicku držiteľ registrácie použil rovnaké nastavenia ako v hodnotenom modeli: hodnotenie exacerbácií investigátorom, konštantné riziko vzniku akútnych exacerbácií, totožný pomer šancí a exponenciálnu funkciu. NICE nastavenie akceptoval [1, Evidence Review Group Report, str. 34, 93]. NIHO sa prikláňa k názoru NICE.
- Neistota spočíva v použití NMA na modelovanie ramena s nintedanibom namiesto individuálnych extrapolácií rizika v ramene s nintedanibom na základe KM dát. V ramene s nintedanibom bolo celkové prežívanie vypočítané prostredníctvom OR 0,56 (CI 95% 0,35-0,89). Pri priamom porovnaní v štúdiách

INPULSIS-1 a INPULSIS-2 počas 52-týždňového obdobia liečby bol medzi skupinami štatisticky nesignifikantný rozdiel (HR 0,62; CI 95% 0,38-1,04). Do modelu DR aplikoval na výpočet OR poolované výsledky zo štúdií TOMORROW, INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (viď Tabuľka 22) [37,1, Evidence Review Group Report – ERRATUM, str. 61]. Akceptujeme použitie OR vypočítané zo všetkých 3 spomínaných štúdií v súlade s NICE.

Tabuľka 22 OR vzniku exacerbácií v štúdiách INPULSIS-1, INPULSIS-2 a TOMORROW

Štúdia	OR	
INPULSIS-1	1,15 (95 % CI, 0,54-2,42; P=0,67)	0,64 (95 % CI, 0,39-1,05, P=0,08)
INPULSIS-2	0,38 (95 % CI, 0,19-0,77; P=0,005)	
TOMORROW		0,33 (95 % CI, 0,10-1,09)
Spolu - fixed effect		0,56 (95 % CI, 0,35-0,89)

Zdroj: [37,1, Evidence Review Group Report – ERRATUM, str. 61]

- Neistota spočíva v rovnakom riziku akútnej exacerbácie a opakovaných exacerbácií. NICE predpokladá, že pacienti, ktorí mali prvú akútnu exacerbáciu, majú vyššie riziko opakovanej exacerbácie oproti pacientom bez akútnej exacerbácie [29]. NIHO sa prikláňa k názoru NICE. DR zároveň v novšom podaní pri modelovaní ochorenia PF-ILD zapracoval rôzne riziká pre prvú a opakovanú exacerbáciu, pri odstránení tohto nastavenia podľa modelu IPF bol dopad na ICUR v modeli pre ochorenie PF-ILD zanedbateľný [49].

Progresia ochorenia

DR na predikciu progresie ochorenia v ramene s BSC (čiže stratu pľúcnych funkcií a prechod do nižšej kategórie FVC%Pred) využil logistický model, ktorý bral do úvahy niekoľko prediktorov pľúcnych ochorení. Logické a štatisticky významné výsledky pozoroval pri použití prediktorov stav FVC%Pred pred progresiou, užívanú liečbu a výskyt exacerbácie pred progresiou. DR preskúmal dve verzie regresného modelu, pričom v jednom bral do úvahy výskyt exacerbácie pred progresiou a v druhom tento prediktor vynechal. Pomocou týchto modelov určil 3-mesačnú pravdepodobnosť progresie do nižšej kategórie FVC%Pred, ktorá bola v prípade oboch modelov veľmi podobná (viď Tabuľka 23). DR preto v základnom scenári použil vzťah bez zohľadnenia exacerbácií. Na modelovanie ramena s nintedanibom DR aplikoval OR 0,54 (CI 95% 0,42-0,69) na základe NMA, viď Tabuľka 20.

Tabuľka 23 Trojmesačné pravdepodobnosti poklesu pľúcnych funkcií (rameno BSC)

Zdravotný stav na začiatku intervalu	Pri zohľadnení exacerbácie	Bez zohľadnenia exacerbácie
FVC%Pred 110 a viac	12,2%	11,3%
FVC%Pred 100-109,9	10,2%	9,4%
FVC%Pred 90-99,9	8,5%	7,9%
FVC%Pred 80-89,9	7,2%	6,6%
FVC%Pred 70-79,9	6,0%	5,6%
FVC%Pred 60-69,9	5,1%	4,7%
FVC%Pred 50-59,9	4,3%	3,9%
FVC%Pred 40-49,9	3,7%	3,3%

FVC = úsilná vitálna kapacita pľúc

Zdroj: [7,8]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použitie vzťahu bez zohľadnenia exacerbácií.
- Neistota spočíva v neuvedení AIC a BIC dát a vizuálnych kriviek jednotlivých funkcií, čo vedie k nepreskúmateľnosti daných nastavení modelu. V NICE držiteľ registrácie použil rovnaké nastavenia ako v hodnotenom modeli: model bez zohľadnenia exacerbácií, totožný pomer šancí a logistický model. NICE nastavenie považuje za primerané a akceptovali ho [1, Evidence Review Group Report, str. 94]. NIHO sa prikláňa k názoru NICE.
- Neistota spočíva v použití NMA na modelovanie ramena s nintedanibom namiesto individuálnych extrapolácií na základe KM dát.

Prerušenie liečby

DR použil na odhadnutie miery prerušenia liečby v dôsledku neznášanlivosti liečiva údaje zo štúdie INPULSIS pre rameno BSC, pričom mieru prerušenia pre nintedanib odhadol na základe NMA. DR využil exponenciálny model v ramene s BSC a na výpočet miery prerušenia liečby v ramene s nintedanibom aplikoval OR 1,42 (CI 95% 1,08- 1,87), vid' Tabuľka 20. Model zahŕňal aj nastavenie pre prerušenie liečby pri poklese FVC pod 50%/60%/70% referenčnej hodnoty, prípadne bez vplyvu referenčnej hodnoty, pričom základný scenár počítal bez vplyvu referenčnej hodnoty na prerušenie liečby. V základnom scenári nebol pacientom povolený presun medzi štádiami o viac než 10% referenčnej hodnoty FVC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neistota spočíva v neuvedení AIC a BIC dát a vizuálnych kriviek jednotlivých funkcií, čo vedie k nepreskúmateľnosti daných nastavení modelu. V NICE držiteľ registrácie použil rovnaké nastavenia ako v hodnotenom modeli: nastavenie bez prechodu o viac než 10% referenčnej hodnoty FVC, nastavenie bez vplyvu referenčnej hodnoty na prerušenie liečby, totožný pomer šancí a exponenciálny model. NICE nastavenie akceptovali [29,1, Evidence Review Group Report, str. 95]. NIHO sa prikláňa k názoru NICE.
- Neistota spočíva v použití NMA namiesto individuálnych extrapolácií na základe KM dát.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári v modeli predpokladá, že po ukončení liečby nintedanibom sa ihneď stratí jeho účinok a riziko smrti, progresie ochorenia a akútnej exacerbácie sú totožné s BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú analýzu uvádzame v bode nižšie:

- K vyprchaniu prínosu sme nenašli vyjadrenie v NICE ani SUKL hodnoteniach. Nastavenie považujeme za konzervatívne a vyprchanie prínosu nintedanibu akceptujeme. Pri indikácii PF-ILD NICE v svojom hodnotení a NIHO v hodnotení 19/A konštatovali, že prínos po ukončení liečby je nejasný [46, str. 7; 49].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 24). Hodnoty zbieral pomocou dotazníka EQ-5D pacientov zo štúdií INPULSIS a rozdelil ich podľa jednotlivých kategórií FVC%Pred. Pri akútnej exacerbácii došlo k poklesu utilít o -0,140 v prvý mesiac a -0,078 v nasledujúce mesiace. Z dôvodu závažnej gastrointestinálnej udalosti došlo k ročnému poklesu utilít -0,0057, z dôvodu závažnej kardiovaskulárnej udalosti k ročnému poklesu o -0,0165 a z dôvodu perforácie gastrointestinálneho traktu (GIT) k poklesu o -0,0098., ktorý sa v modeli rozpočítava medzi jednotlivé cykly. Údaje o dekremente utility pri akútnej exacerbácii a závažnej gastrointestinálnej udalosti DR získal zo štúdií INPULSIS a disutility pri ostatných nežiaducich udalostiach (závažná kardiovaskulárna udalosť a perforácia GIT) prevzal DR z literatúry [55]. DR v modeli neaplikoval vplyv veku na utilitu.

Tabuľka 24: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života (priemer a smerodajná odchýlka)	Zdroj
FVC%Pred 110 a viac	Rovnaká ako 90-99,9	Predpoklad
FVC%Pred 100-109,9	Rovnaká ako 90-99,9	Predpoklad
FVC%Pred 90-99,9	0,84 (0,18)	INPULSIS
FVC%Pred 80-89,9	0,81 (0,21)	INPULSIS
FVC%Pred 70-79,9	0,78 (0,22)	INPULSIS
FVC%Pred 60-69,9	0,77 (0,24)	INPULSIS
FVC%Pred 50-59,9	0,74 (0,23)	INPULSIS
FVC%Pred 40-49,9	0,66 (0,26)	INPULSIS

Zdroj: [7,8]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Zmena nastavení zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 3,7-tisíc eur. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme nezohľadnenie znižujúcich sa utilít s rastúcim vekom. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Model sme preto upravili. Pri zmene sme vychádzali z metodiky výpočtu uvedenej v štúdií Ara and Brazier [56], ktorú sme aplikovali aj pri predchádzajúcich NIHO hodnoteniach (napr. číslo 2B/2022 [57] a číslo 6/2022 [58]). Zastúpenie mužov v štúdií sme získali zo štúdie INPULSIS [37]. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 3,5-tisíc eur.
- Neakceptujeme mechanizmus počítania disutility vplyvom vedľajších účinkov v modeli, ktoré sú prepočítané na týždennú hodnotu v každom cykle. Po vzájomnej dohode s DR v rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme nastavenie upravili na mesačnú hodnotu v každom cykle. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 200 eur.
- Neistota spočíva vo výpočte disutility vplyvom exacerbácií v modeli, ktoré sú prepočítané na ročný rozdiel medzi disutilitou v 1. mesiaci a disutilitou v nasledujúcich mesiacoch, pričom výsledná hodnota vstupuje do jednotlivých cyklov. Z výpočtu nie je úplne zrejmá jeho logika. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme DR požiadali o objasnenie použitia disutilít v modeli, avšak vysvetlenie nepovažujeme za postačujúce. Akceptujeme pôvodné nastavenie, pričom zdôrazňujeme neistotu v spôsobe výpočtu disutilít vplyvom exacerbácií.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky

Pri výpočte nákladov v modeli DR použil úhradu ■■■ € za Ofev 150 mg a ■■■ € za Ofev 100 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% pre obe sily. Náklady na liečbu liekom Ofev DR určil ako vážený priemer nákladov pri použití balenia Ofev 60 x 150 mg (dávkovanie 150 mg dvakrát denne) a balenia Ofev 60 x 100 mg (dávkovanie 100 mg dvakrát denne), pričom faktor váhy predstavovala spotreba balení podľa údajov z NCZI (za Q42021- Q12021) [59]. Náklady na liečbu liekom OFEV v indikácii IPF sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).

Tabuľka 25 Výška úhrady pre liek Ofev navrhovaná DR

	Počet spotrebovaných balení	Navrhovaná ÚZP
Ofev 150 mg x 60 kapsúl	1 317 (67,64 %)	■■■
Ofev 100 mg x 60 kapsúl	630 (32,36 %)	■■■
Vážený priemer ^a	1 947 (100 %)	■■■

^a vážený priemer úhrad za silu 100 mg a 150 mg pričom faktorom váhy je zastúpenie na trhu podľa údajov dostupných z NCZI (počet uhradených balení podľa síl v percentách za 4Q2021-1Q2021 bol nasledovný: 100 mg 32,36 %, 150 mg 67,64 %)

Zdroj: [7,8,59]

DR v prípade BSC predpokladá nulový náklad, nakoľko toto rameno v modeli reprezentuje rameno placebo v štúdií INPULSIS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na hepatálne testy, ktoré DR získal z Databázy jednotkových nákladov zverejnenej MZ SR.
- Náklady na monitoring pacientov samostatne v závislosti od hodnoty FVC%Pred, v ktorej sa pacient aktuálne nachádza, akútne exacerbácie, nežiaduce účinky, oxygenoterapiu u pacientov s poklesom FVC%Pred pod 80 % a terminálne štádium, ktoré DR odhadol v rámci kvalitatívneho prieskumu pomocou metódy Delphi panel [7, 8].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Úpravy zvyšujú ICUR voči BSC o 1,5-tisíc eur / QALY. Podrobnosti uvádzame v diskusii nižšie:

- Neakceptujeme náklady na terminálne štádium, ktoré sú v modeli nejasne nastavené. Nie zrejme logika výpočtu koeficientu, ktorý sa aplikuje na počet pacientov naprieč cyklami. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 (viď podkapitola 9.5) sme DR požiadali o upresnenie objasnenie výpočtu v modeli, avšak vysvetlenie nepovažujeme za postačujúce. Z toho dôvodu sme použili nulové náklady na terminálne štádium v oboch ramenách. Keďže v modeli je aplikovaný celoživotný časový horizont a všetci pacienti v priebehu modelovania zomrú, pri použití nenulových nákladov sa medzi intervenciami líšia len z dôvodu diskontovania. Tento prístup sme aplikovali v hodnoteniach v minulosti (napr. číslo 09/2022 [60]). Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 1,5-tisíc eur / QALY.
- Neistota v modeli je spojená s rozdielmi medzi nákladmi na monitoring pacientov, akútne exacerbácie, nežiaduce účinky a terminálne štádium medzi indikáciami IPF a PF-ILD (napr. náklady za zdravotnú starostlivosť pri akútnej exacerbácii pre indikáciu IPF je 2 716,49 € na 3 mesiace, pre indikáciu PF-ILD je 1 803,76 €/udalosť). V rámci žiadosti o súčinnosť č.1 (viď 9.5) sme DR požiadali o objasnenie výpočtu v modeli, avšak vysvetlenie nepovažujeme za postačujúce.
- Neistota spočíva vo využití nákladov pomocou Delphi panelu, ktoré nie sú overiteľné.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepočíta s nákladmi navyše za nespotrebované balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. V rámci úpravy modelu sme pripočítali náklady na polovicu navrhovanej ÚZP lieku Ofev. Týmto sme zohľadnili, že v priemere pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu), ostáva polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Toto balenie je ešte prepočítané priemernou hodnotou diskontácie v rámci celkových nákladov na lieky. Zahrnutie odpadu zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 1,5-tisíc eur.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. Model považujeme za štandardný. Niektoré možnosti voľby parametrov (dropdowns) boli v dodanom modeli vypnuté.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model dodaný DR, pri ktorom sú použité úhrady ■■■ € za Ofev 150 mg a ■■■ € za Ofev 100 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% pre obe sily. Z uvedených úhrad DR určil vážený priemer, pričom faktorom váhy je zastúpenie na trhu podľa údajov dostupných z NCZI [59]. Nintedanib dosahuje ICUR oproti BSC na úrovni ■■■ eur / 1 QALY a inkrementálnu QALY ■■■ a preto nedosiahol nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s pozorovaním bez liečby je 54 128 eur / 1 QALY). Na dosiahnutie prahovej hodnoty by bola potrebná zľava ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Tabuľka 26 Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	Nintedanib	BSC
Roky života (diskontované)	■	■
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY (diskontované)	■	■
QALY (nediskontované)	■	■
Náklady		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na nežiadúce účinky	■	■
Náklady na pečeňové testy	■	■
Náklady na monitoring pacienta a oxygenoterapiu	■	■
Náklady na akútne exacerbácie	■	■
Náklady na koniec života	■	■
spolu	■	■
Nintedanib vs. BSC		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		■
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 127,60**

* doplnené NIHO

**predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára ukazuje, že nintedanib nie je nákladovo efektívny voči komparátoru pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť ■ zľavu na balenia liekov, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. Všetky zapracované úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme použili:

- Zamedzenie prechodu pacientov do štádia FVC 30-39,9%Pred
- Prechodová pravdepodobnosť celkového prežívania nie je ovplyvnená akútnymi exacerbáciami
- Zahrnutie všeobecnej mortality
- Zahrnutie disutility vplyvom veku
- Pozmenené nastavenie počítania disutility vplyvom vedľajších účinkov
- Pozmenené nastavenie počítania nákladov za terminálne štádium
- Zahrnutie odpadu

Zmeny, ktoré znížili QALY:

- Zamedzenie prechodu pacientov do štádia FVC 30-39,9%Pred
- Prechodová pravdepodobnosť celkového prežívania nie je ovplyvnená akútnymi exacerbáciami
- Zahrnutie všeobecnej mortality
- Zahrnutie disutility vplyvom veku
- Pozmenené nastavenie počítania disutility vplyvom vedľajších účinkov

V dôsledku týchto zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY z ■ (v základnom scenári DR) na ■ (v nastavení NIHO), čo viedlo k poklesu prahovej hodnoty pre porovnanie so štandardnou liečbou na 36 085,07 eur / 1 QALY.¹⁰

¹⁰ <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2022/298/>

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. V rámci nákladov na lieky sme použili úhrady █████ € za Ofev 150 mg a █████ € za Ofev 100 mg navrhnuté DR, čo predstavuje zľavu vo výške █████% pre obe sily. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 27), nintedanib dosahuje ICUR voči BSC na úrovni 102,6-tisíc eur / 1 QALY a inkrementálne QALY █████ a preto nedosiahol nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade. Zároveň v dôsledku poklesu inkrementálneho QALY klesla prahová hodnota pre porovnanie so štandardnou liečbou na 36 085,07 eur / 1 QALY, v súlade s §1 vyhlášky 298/2022 Z.z.¹¹.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Ofev v navrhovanej indikácii maximálne vo výške █████ eur za Ofev 150 mg a █████ eur za Ofev 100 mg, čo znamená zľavu █████% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg.

Tabuľka 27 Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Nintedanib	BSC
Roky života (diskontované)	█████	█████
Roky života (nediskontované)	█████	█████
QALY (diskontované)	█████	█████
QALY (nediskontované)	█████	█████
Náklady		
Náklady na lieky	█████	█████
Náklady na nežiadúce účinky	█████	█████
Náklady na pečeňové testy	█████	█████
Náklady na monitoring pacienta a oxygenoterapiu	█████	█████
Náklady na akútne exacerbácie	█████	█████
Náklady na koniec života	█████	█████
spolu	█████	█████
Nintedanib vs. BSC		
Inkrementálne QALY		█████
Inkrementálne náklady		█████
ICUR		102 560,146
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota - v eur *		36 085,07**

* doplnené NIHO

**predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty NIHO aplikuje pomocné rozpätia uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

¹¹ <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2022/298/>

Tabuľka 28: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Výsledok NIHO je spojený s miernou neistotou z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, avšak s výrazným pozitívnym rizikom z hľadiska dlhodobých dát. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- DR využíva na výpočet celkového prežívania štatisticky nesignifikantný výsledok (OR 0,70; CI 95% 0,45-1,09), ktorý je spojený s výraznou pozitívnou neistotou v dlhodobom účinku intervencie na celkové prežívanie, viac viď podkapitola 5.2.4.
- DR využíva na výpočet celkového prežívania, predčasného ukončenia liečby, rizika exacerbácií, straty pľúcnej funkcie a vedľajších účinkov liečby v ramene s nintedanibom pomer šancí, pričom štandardnou praxou pri modeli s rovnakým komparátorom ako v klinickej štúdii je použitie individuálnych extrapolácií na základe KM dát.
- DR neuvádza AIC a BIC dáta a vizuálne krivky jednotlivých funkcií pri modelovaní vplyvu exacerbácií, progresie ochorenia a prerušenia liečby.
- DR používa rovnaké riziko pre akútne a opakované exacerbácie, pričom pacienti, ktorí mali prvú akútnu exacerbáciu, majú vyššie riziko opakovanej exacerbácie oproti pacientom bez akútnej exacerbácie.
- Výpočet disutility vplyvom exacerbácií je v modeli vypočítaný spôsobom, ktorý vytvára neistotu.
- Medzi nákladmi na monitoring pacientov, akútne exacerbácie, nežiadúce účinky a terminálne štádium medzi indikáciami IPF a PF-ILD sú výrazné rozdiely. Náklady získané pomocou Delphi panelu nie sú overiteľné.

Štandardne by sme na základe bodov vyššie konštatovali vysokú mieru neistoty. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v dlhodobom účinku nintedanibu na celkové prežívanie považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a neodporúčame dodatočnú zľavu.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Nintedanib pri požadovanej výške úhrady ■ eur za balenia Ofev 150 mg a ■ eur za balenie Ofev 100 mg za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol nintedanib voči placebo ICUR na úrovni ■ eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota bola 54 128 eur / 1 QALY). Požadovaná úhrada predstavuje ■% zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by bola potrebná zľava ■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY z ■ (v základnom scenári DR) na ■ (v nastavení NIHO). Zmeny, ktoré najviac znížili výsledok QALY, boli vykonané v súlade s hodnoteniami NICE pre indikácie idiopatická pľúcna fibróza a intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom, zároveň v súlade so štandardnými postupmi v hodnoteniach NIHO. V dôsledku poklesu inkrementálneho QALY klesla prahová hodnota pre porovnanie so štandardnou liečbou na 36 085,07 eur / 1 QALY.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje nintedanib voči najlepšej podpornej starostlivosti (BSC) ICUR vo výške 102,6-tisíc eur / 1 QALY. Aby liek Ofev bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., môže byť maximálna úhrada za jedno balenie Ofev v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur za Ofev 150 mg a ■ eur za Ofev 100 mg, čo znamená zľavu ■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 158,14 eur za Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za Ofev 100 mg.

Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty vo výsledku ekonomického hodnotenia, najmä kvôli štatisticky nesignifikantným výsledkom z RCT a použitiu nepriamych dôkazov v modeli za prítomnosti priamych dôkazov. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v dlhodobom účinku nintedanibu na celkové prežívanie považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a preto neodporúčame dodatočnú zľavu.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

V prípade, ak by s DR nebola dohodnutá zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, tak (pri úhradách ■■■ eur za Ofev 150 mg a ■■■ eur za Ofev 100 mg) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške ■■■ eur.

Ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, (úhrada ■■■ eur za balenie Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške ■■■ eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme stredne veľkú a spočíva najmä vo odhade počtu liečených pacientov.

6.2. Základný scenár predložený DR

DR predložil v žiadosti model dopadu na rozpočet samostatne pre ochorenie IPF a PF-ILD. V tejto časti hodnotíme iba model pre ochorenie IPF.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Pri hodnotení dopadu na rozpočet sa vyjadrujeme k nastaveniu s DR predpokladanou neverejnou úhradou vo výške ■■■ eur za balenie OFEV 150 mg a ■■■ eur za balenie OFEV 100 mg. DR v analýze očakával zaradenie do ZKL k 01.03.2023, za realisticky termín považujeme 01.07.2023, čo sme aplikovali do modelu dopadu na rozpočet už v základnom scenári.

Pri výpočte dopadu na rozpočet okrem spomenutého vyššie DR používa na prepočet:

- rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch
- 1-mesačné cykly
- dávkovanie podľa SPC: 150 mg nintedanibu dvakrát denne, v prípade netolerancie dávky 150 mg, redukcia na dávku 100 mg dvakrát denne
- mesačnú mieru prerušenia 2,67%, ktorá je v súlade s mierou prerušenia vo farmako-ekonomickom modeli a je prevzatá z nepriameho porovnania na základe výsledkov štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2
- 100%-tnú penetráciu trhu

DR na základe interných dohadov odhadol nasledujúci počet pacientov v rokoch 2023-2027, viď nižšie (Tabuľka 29). DR pri výpočte počtu pacientov zohľadňuje register EMPIRE [4], ktorého primárnym cieľom je odhadnúť incidenciu, prevalenciu a mortalitu IPF v strednej Európe, kde boli k 19.4.2022 zaevidované údaje o 242 slovenských pacientoch s IPF. DR údaje z registra EMPIRE porovnal s údajmi o uhradených liekoch z účtu poistenca zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií [5] na základe ktorých sa v roku 2021 sa liečilo 257 pacientov na IPF (146 pacientov liekom Ofev 60 x 150 mg, 81 pacientov liekom Ofev 60 x 100 mg a 30 pacientov liekom s obsahom pirfenidónu. DR uvádza, že je možné, že vzhľadom na spôsob prezentovania údajov môže viesť sčítanie počtu pacientov k ich nadhodnoteniu. V rámci žiadosti o súčinnosť č.1 DR dodal, že na základe doterajších skúseností DR odhaduje, že v marci 2023 bude ■■■ pacientov na liečbe liekom Ofev a ročne začne liečbu liekom Ofev ■■■ nových pacientov.

Tabuľka 29 Odhadované počty pacientov podľa DR v rokoch 2023-2027

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet liečených pacientov**	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (viď Tabuľka 30) a obdobia (viď Tabuľka 31). Za základný scenár považujeme pôvodný dopad na rozpočet dodaný DR, pri ktorom sú použité úhrady ■ eur za Ofev 150 mg a ■ eur za Ofev 100 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■% pre obe sily. Pri navrhovanej neverejnej výške úhrad DR predpokladá sumárnu úhradu VZP v treťom roku od kategorizácie vo výške ■ eur.

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	■	■	■	■	■
Náklady na BSC	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet nových pacientov	■	■	■
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	■	■	■
Náklady na BSC	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme nastavený počet pacientov v dopade na rozpočet a použitú mieru prerušenia liečby 2,67%. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neistota spočíva v uvedenej prevalencii ochorenia. Register EMPIRE údaje o pacientoch zbiera údaje od roku 2014 a z informácií v sumárnom reporte v registri [4] predpokladáme, že počet 242 pacientov predstavuje kumulatívny počet pacientov od roku 2014 (bližšia diskusia k registru EMPIRE viď časť 3.1.1) a z toho dôvodu ho neberieme do úvahy. IQWIG v Nemecku [61] uvádza prevalenciu ochorenia 2,95-31,6/100 000 obyvateľov v roku 2019, čo by v prepočte na slovenskú populáciu v roku 2022 znamenalo prevalenciu 166,5-1783,3 pacienta ročne. Prevalencia v Európe je 0,09-0,49/10 000 obyvateľov v roku 2021, čo by v prepočte na slovenskú populáciu v roku 2022 znamenalo prevalenciu 186-1417 pacientov ročne [62]. Globálna prevalencia je 13-20/100 000 obyvateľov v roku 2020, čo by v prepočte na slovenskú populáciu v roku 2022 znamenalo prevalenciu 734-1129 pacientov ročne [63]. V ČR SÚKL v hodnotení [53] DR prepočítal v roku 2015 prevalenciu ochorenia IPF 0,02% z celkovej populácie, čo pri počte obyvateľov 10 541 466 predstavuje 2 108 pacientov IPF. Z nich je podľa odhadov 22% diagnostikovaných pacientov, pričom 74% z nich dostáva antifibrotickú liečbu. V prepočte

na slovenskú populáciu pri počte obyvateľov 5 643 453 v roku 2022 bola prevencia pacientov vhodných na liečbu nintedanibom 184 pacientov.

Odborníci A a B očakávajú na Slovensku 250-300 pacientov ročne.

Na základe vyššie uvedených bodov sme sa rozhodli akceptovať počet pacientov podľa základného scenára DR.

- Neakceptujeme incidenciu ■■■ pacientov ročne. Za predpokladu prevencie ■■■ pacientov a priemerného prežívania ■■■ roka vychádzajúceho z farmako-ekonomického modelu (sumárny počet prežitých rokov v ramene s nintedanibom) vyšla incidencia ■■■ pacientov ročne (incidencia = prevencia/priemerné trvanie ochorenia [64]), čo by znamenalo prírastok ■■■ pacienta mesačne.
- Neakceptujeme mieru prerušenia liečby 2,67%. Do modelu dopadu na rozpočet sme zapracovali prerušenie liečby podľa výsledkov farmako-ekonomického modelu (podiel pacientov na liečbe), ktorý sme upravili na 1-mesačné cykly.
- Akceptujeme 100%-tnú penetráciu trhu vzhľadom na skutočnosť, že prevenciu odvodzujeme od počtu pacientov, ktorí už v súčasnosti užívajú liek Ofev vo výnimkovom režime.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

V prípade, ak by s DR nebola dohodnutá zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, tak (pri úhradách ■■■ eur za Ofev 150 mg a ■■■ eur za Ofev 100 mg) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške ■■■ eur.

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, (úhrada ■■■ eur za balenie Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške ■■■ eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme stredne veľkú a spočíva najmä vo odhade počtu liečených pacientov.

Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (viď Tabuľka 32) a obdobia (viď Tabuľka 33). Tabuľky uvádzajú dopad na rozpočet pri úhrade požadovanej DR a pri nákladovo efektívnej úhrade.

Tabuľka 32 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na BSC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu dopad pri požadovanej úhrade (Ofev 150 mg: ■■■ € Ofev 100 mg: ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu dopad pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (Ofev 150 mg: ■■■ € Ofev 100 mg: ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 33 Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet nových pacientov	■	■	■
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	■	■	■
Náklady na BSC	■	■	■
Spolu dopad pri požadovanej úhrade (Ofev 150 mg: ■ € Ofev 100 mg: ■ €)	■	■	■
Spolu dopad pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO (Ofev 150 mg: ■ € Ofev 100 mg: ■ €)	■	■	■

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinická dáta preukazujú prínos nintedanibu v ukazovateľoch FVC, ktorá predstavuje najspoľahlivejší a najrozšírenejší ukazovateľ funkcie pľúc v klinickej praxi. Okrem toho štatisticky nesignifikantne zlepšuje čas do prvej akútnej exacerbácie. Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli mortalita. Výsledky dlhodobých dát ukazujú na možné zlepšenie celkového prežívania pri užívaní nintedanibu. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie nintedanibu. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

Odborník B uviedol, že prínos nintedanibu je to preukázaný v klinických štúdiách aj v klinickej praxi, nakoľko liek je registrovaný v EÚ od roku 2015.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že na Slovensku súčasná liečba IPF nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami, keďže na toto ochorenie nie je kategorizovaný žiadny liek. Odborník A tiež zdôraznil, že exacerbácie významne zhoršujú stav pacienta, zvyšujú riziko predčasného úmrtia a odborníci nemajú možnosť podať liek, ktorý by toto riziko znížil. Odborník B doplnil, že za posledných viac ako 7 rokov sa významne zlepšila diagnostika pacientov s pľúcnymi fibrózami vďaka multidisciplinárnej spolupráci pneumológa s rádiológom, čo vedie k dobrej záchytnosti pacientov. Problémom je, že pre týchto pacientov v súčasnosti nie je štandardne hrazená liečba. U lekárov pracujúcich s pacientmi s IPF môže nekategorizovanie Ofevu podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Ofevu na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie liečiva nintedanib ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Liek Ofev je v súčasnosti hrazený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia na tzv. výnimky udelené zdravotnými poisťovňami v zmysle § 88 Zákona 363/2011. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnoteného lieku predpokladáme, že liečivo bude administrované predovšetkým v domácom prostredí. V tomto zmysle neexistuje dodatočná záťaž pre zdravotníckych pracovníkov. Organizačnú záťaž môžu vytvoriť pravidelné 6-mesačné kontroly.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhov indikačného obmedzenia je liečba hrazená u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), u ktorých je FVC $\geq 50\%$ a DLCO $\geq 30\%$ referenčnej hodnoty. Úspešnosť liečby sa musí pravidelne prehodnotiť po 6 mesiacoch liečby. Liečba sa ukončí, pokiaľ dôjde k progresii ochorenia definovanej ako pokles FVC $\geq 10\%$ absolútnych hodnôt a pokles DLCO $\geq 15\%$ absolútnych hodnôt oproti hodnotám FVC a DLCO nameraným na predchádzajúcej 6 mesačnej kontrole (t.j. v 6. mesiaci sa hodnotí oproti stavu pred zahájením liečby, v 12. mesiaci oproti 6. mesiacu a v 18. mesiaci oproti 12. mesiacu a pod.) v troch po sebe nasledujúcich 6 mesačných obdobiach. Podľa preskripčného obmedzenia môže liek administrovať pneumológ v špecializovaných centrách.

Odborníci A a B potvrdili, že liečbu môže predpísať pneumológ v indikačných centrách v SR. Odborník A dodal, že je podnetné, aby mal pneumológ k dispozícii kompletné pľúcne vyšetrenia. Odborník B zdôraznil, že je optimálne, aby každý pacient s IPF mal liečbu dostupnú, tak ako je indikácia v SPC.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie Action for Pulmonary Fibrosis (APF), spracovaný v hodnotení NICE [1, Appendix G]. Pacienti a opatrovatelia by pokladali za najdôležitejší výsledok liečby vyliečenie sa z ochorenia, prípadne intervencia, ktorá spomalí rýchlosť progresie ochorenia alebo zmierni príznaky kašľa a dýchavičnosti. Očakávajú prínos hodnotenej intervencie pre pacientov so skorým alebo miernym ochorením.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že aktuálne všetci pacienti s IPF nemajú štandardne hrazenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov. Odborník B dodal, že pacienti s IPF majú dostupnosť lieku na výnimky od ZP, pričom existujú rozdiely v preplácaní medzi jednotlivými poisťovňami.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Odborník B uvádza, že IPF sa spája s pracovnou neschopnosťou až do 52 týždňov a následne podmieňuje invaliditu. Odborník A sa vyjadril, že oneskorená liečba ochorenia vedie k zhoršeniu symptómov, kvality života a k skoršiemu úmrtiu, pričom exacerbácie významne zhoršujú stav pacienta a zvyšujú riziko predčasného úmrtia. OZ Nádej pre pľúca [65] zverejnila rozhovory s pacientami, ktorí tvrdia, že v živote sa museli po diagnostike ochorenia obmedzovať, mali problémy s dýchavičnosťou aj pri aktivitách ako schody, rýchla chôdza, upratovanie. Ochorenie predstavuje psychickú záťaž pre pacientov, ich rodinu, blízkych a priateľov. Predpokladáme, že odborná aj patientska verejnosť by očakávala zlepšenie fyzického aj psychického stavu pacienta odrážajúceho sa v pracovnom aj súkromnom živote. Z dôvodu prínosu v klinických ukazovateľoch a trendu k zlepšeniu v celkovom prežívaní a času do akútnej exacerbácie však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s pozorovaním bez aktívnej liečby, čo je komparátor.

APF uvádza, že pacienti očakávajú, že sa zníži závislosť od opatrovateľov a rodiny, spomalenie progresie ochorenia poskytne dlhší čas na prispôbenie sa obmedzeniam a tým lepším duševné zdravie.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov do hodnotenia lieku Ofev neboli identifikované pre túto otázku žiadne špecifické aspekty. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Ofev je indikovaný dospelým pacientom. U pacientov vo veku nad 75 rokov je pravdepodobné, že budú kvôli manažmentu vedľajších účinkov potrebovať zníženie dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene sa účinnosť ani bezpečnosť intervencie neskúmali. Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a závažnou poruchou funkcie pečene liekom Ofev sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť lieku Ofev u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Odborníci A a B nepredpokladajú podskupiny pacientov s významnými rozdielmi v účinnosti liečby.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autor: Mgr. Jana Blahová, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: ■
Odborník B: ■

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Blahova J., Palencar M., Grajcarova L.; Liečivo nintedanib (Ofev) na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 19/B; 2022; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] NICE; Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis [ID752] Committee Papers; NICE; 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>
- [2] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, et al.; Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature; Eur Respir Rev 21, 126; 2012; str. 355–361; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23204124/>
- [3] Matula B; Plúcne fibrózy – difúzne parenchýmové ochorenia pľúc; Via practica 7,1; 2010; str.14-18; <https://www.solen.sk/storage/file/article/5a580ee68cddcaadeba2154b57a9c8a9.pdf>
- [4] Register EMPIRE; Souhrnný report z registru EMPIRE k 19. 4. 2022; použité v 10/2022; <https://empire.registry.cz/index-en.php>
- [5] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); použité v 10/2022; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [6] Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, et al.; Differences in Baseline Characteristics and Access to Treatment of Newly Diagnosed Patients With IPF in the EMPIRE Countries; Front. Med. 8; 2021; 729203; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.729203/full>
- [7] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ofev a jeho prílohy; ID konania 26411; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26411>
- [8] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ofev a jeho prílohy; ID konania 26410; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26410>
- [9] Matula B; Idiopatická pľúcna fibróza – nové možnosti liečby; Via pract. 12,2; 2015; str. 71–74; <https://www.solen.sk/storage/file/article/25df373f6c320de77664e857d34298da.pdf>
- [10] Wells AU; The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) - practical implications; Respiratory Research 14; 2013; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643186/>
- [11] Matula B; Idiopatická pľúcna fibróza; Štandardné postupy; 05/2021; <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-pneumologia-ftizeologia/>
- [12] NHS; Treatment-Idiopathic pulmonary fibrosis; použité v 10/2022; <https://www.nhs.uk/conditions/idiopathic-pulmonary-fibrosis/treatment/>
- [13] NICE; Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management; 05/2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/CG163/chapter/1-Recommendations#management>
- [14] Raghu G, Remy-Jardin M, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 205, 9; 2022; str. e18–e47; <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- [15] OZ Nádej pre pľúca; Dostupnosť liečby na Slovensku; použité v 10/2022; <https://www.plucnafibroza.sk/diagnostika-a-liecba/dostupnost-liecby-na-slovensku>
- [16] Mooney JJ, Raimundo K, et al.; Mechanical ventilation in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide analysis of ventilator use, outcomes, and resource burden; BMC Pulmonary Medicine 17,84; 2017; <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0426-2#citeas>
- [17] Richeldi L, Collard HR, et al.; Idiopathic pulmonary fibrosis; The Lancet Seminar 389,10082; 2017; str. 1941-1952; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30866-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30866-8/fulltext)
- [18] Glass DS, Grossfeld D, et al.; Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment; Clin Respir J. 16; 2022; str. 84–96; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9060042/>
- [19] Lederer DJ, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; N Engl J Med 378; 2018; p.1811-23; https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705751?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [20] Martinez FJ, Collard HR, et al.; Idiopathic pulmonary fibrosis; Nature Reviews Disease Primers 3; 2017; 17074; <https://www.nature.com/articles/nrdp201774#citeas>

- [21] Spagnolo P, Kropski JA, et al.; Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development; *Pharmacol Ther* 222; 2021; 107798; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142468/>
- [22] Pulmonary Fibrosis Foundation; Symptoms; použité v 10/2022; <https://www.pulmonaryfibrosis.org/understanding-pff/about-pulmonary-fibrosis/symptoms>
- [23] Kolb M, Collard HR; Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future; *European Respiratory Review* 23; 2014; str. 220-224; <https://err.ersjournals.com/content/23/132/220>
- [24] Juarez MM, Chan AL, et al.; Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies; *J Thorac Dis.* 7(3); 2015; p. 499-519; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387423/>
- [25] OZ Nádej pre pľúca; Pľúca jej fungujú na 30 percent. Svojím príbehom dáva nádej ďalším pacientom; 05/2019; <https://www.plucnafibroza.sk/aktuality/1/pca-jej-funguj-na-30-percent-svojm-prbehom-dva-ndej-alm-pacientom>
- [26] FDA report; The Voice of the Patient, Idiopathic Pulmonary Fibrosis; 03/2015; <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Voice-of-the-Patient--Idiopathic-Pulmonary-Fibrosis.pdf>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ofev; použité v 10/2022; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00696936.pdf>
- [28] EMA; Ofev; použité v 10/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf
- [29] NICE; Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis; 01/2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>
- [30] NICE; Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted; 02/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta864/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-when-forced-vital-capacity-is-above-80-predicted-pdf-82613612686021>
- [31] SÚKL; Ofev konanie so spisovou značkou SUKLS190746/2015; 07/2016; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batc%5D=I01ex09&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [32] ClinicalTrials.gov; Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients; použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01335464?term=nintedanib&cond=Idiopathic+Pulmonary+Fibrosis&draw=4&rank=25>
- [33] ClinicalTrials.gov; Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients II; použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335477?term=nintedanib&cond=Idiopathic+Pulmonary+Fibrosis&draw=4&rank=26>
- [34] ClinicalTrials.gov; Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment; použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788474?term=nct02788474&draw=2&rank=1>
- [35] ClinicalTrials.gov; Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01979952?term=nct01979952&draw=2&rank=1>
- [36] Richeldi L, Cottin V; Design of the INPULSIS™ trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; *Respir Med* 108,7; 2014; str. 1023-1030; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24834811/>
- [37] Richeldi L, du Bois RM, et al., Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *N Engl J Med* 370; 2014; str.2071-2082; https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402584?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- [38] Maher TM, Stowasser S, et al.; Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study; *The Lancet Respiratory Medicine* 7,9; 2019; str.771-779; [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30255-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30255-3/fulltext)
- [39] Lancaster L, Goldin J, et al.; Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *Open Respir Med J* 14; 2020; str. 22-31; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539538/>
- [40] ClinicalTrials.gov; Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis; použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01619085?term=nintedanib&cond=Idiopathic+Pulmonary+Fibrosis&draw=2&rank=4&view=results>

- [41] Crestani B, Huggins JT, et al.; Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON; *The Lancet Respiratory Medicine* 7,1; 2019; str. 60-68; [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30339-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30339-4/fulltext)
- [42] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al.; Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials; *Respiratory Medicine* 113; 2016; p. 74-79; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611116300191>
- [43] Lancaster, Lisa, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respiratory Research*, 2019; <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/6/1/e000397.abstract>
- [44] NICE; Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases; 11/2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/resources/nintedanib-for-treating-progressive-fibrosing-interstitial-lung-diseases-pdf-82611320010181>
- [45] SÚKL; Správne konanie o lieku Ofev, SUKLS240356/2020; Spisová dokumentácia; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS240356%2F2020>
- [46] NICE; Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease; Committee Papers; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/committee-papers>
- [47] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022. IQWiG [A20-71] Nintedanib (other chronic progressive fibrosing interstitial lung diseases) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. použité v 10/2022-02/2023; https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [48] Rinciog C, Watkins M, Chang S, et al.; Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the U; *Pharmacoeconomics* 35,4; 2017; p.479-491; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039616/>
- [49] NIHO; Blahová, J., Grjancarová, L., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo nintedanib (liek Ofev) na liečbu intersticiálnych pľúcnych ochorení s progresívnym fenotypom. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 19A; 02/2023; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [50] Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T et al.; Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 27,2; 2010; str. 103-110; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319592/>
- [51] Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al.; Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium; *Chest*. 140,1; 2011; str. 221-229; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729893/>
- [52] CADTH; Nintedanib; Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); Pharmacoeconomic Report; 2015; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0426_Ofev_PE_Report.pdf
- [53] SÚKL; Správni řízení, liek Ofev; sp. značka SUKLS190746/2015; 06/2016; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=SUKLS190746%2F2015+%&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bacc%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [54] NICE; Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis; NICE; 01/2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>
- [55] Ara R, Brazier JE; Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available; *Value in Health* 14(4); 2011; p. 539-45; <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2810%2900036-7>
- [56] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [57] NIHO; Kozak D, Stanak M; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2B; 2022; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [58] Bačik A, Kozák D, Palenčár M; Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastrochačne rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [59] Účet poistenca, použité v 02/2023: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humane-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.
- [60] Doanová V, Kozák D; Liečivo finerenón (Kerendia) na liečbu pacientov s chronickou chorobou obličiek sporejnej s diabetes mellitus 2. Typu; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 9; 2022; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

-
- [61] IQWiG; Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 07/2019; https://www.iqwig.de/download/a19-36_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
- [62] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al; Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis; Respir Res 22,197; 2021; <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01791-z>
- [63] MedlinePlus; Bethesda MD; National Library of Medicine (US); použité v 02/2023; <https://medlineplus.gov/genetics/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis/#frequency>
- [64] Measures of Disease Frequency; Relationship Among Prevalence, Incidence Rate, and Average Duration of Disease; použité v 02/2023; https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/ep/ep713_diseasefrequency/EP713_DiseaseFrequency7.html
- [65] OZ Nádej pre pľúca; Pľúca jej fungujú na 30 percent. Svojím príbehom dáva nádej ďalším pacientom; 05/2019; <https://www.plucnafibroza.sk/aktuality/1/pca-jej-funguj-na-30-percent-svojm-prbehom-dva-ndej-alm-pacientom>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo nintedanib (liek Ofev) na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	■
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	1. Zhodnotenie respiračných symptómov, pľúcnych funkcií, exacerbácií (exacerbácia je: zhoršenie stavu symptómov a ochorenia a pridanie do liečby ďalších liekov), stavu progresie ochorenia, kvality života.

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>2. Zlepšenie pľúcnych funkcií, redukcia symptómov, redukcia exacerbácií, redukcia progresie ochorenia, redukcie mortality, zlepšenie kvality života.</p> <p>3. áno</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 250 - 300 pacientov (na našom pracovisku, ktoré je najväčším pracoviskom na liečbu týchto ochorení sa aktuálne lieči cca. 100 pacientov).</p> <p>2. Všetci pacienti s IPF budú benefitovať z antifibrotickej liečby.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>neviem</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Cesta pacienta: Praktický lekár – ambulánny pneumológ – pneumológ v centre pre liečbu pľúcnych fibróz.</p> <p>Diagnostika: Ambulánny pneumológ na základe symptómov (dýchavica, suchý kašeľ, krepitus), spirometria, RTG. Následne dodiagnostikovanie v pneumologických centrách pre pľúcnu fibrózu. Kľúčovou vyšetrovacou metódou je funkčné vyšetrenie pľúc, vrátane stanovenia DLCO a CT s vysokou rozlišovacou schopnosťou (HRCT). Individuálne môže byť potrebný 6 – min test chôdze, bronchoskopia, biopsia a histopatologické vyšetrenie.</p> <p>2. Na Slovensku nie je v súčasnosti kategorizovaný žiadny liek na liečbu pacientov s IPF.</p> <p>3. Áno, Štandardné postupy idiopatická pľúcna fibróza, MUDr. Bohumil Matula 2021</p> <p>4. V indikovaných prípadoch transplantácia pľúc</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Pneumológ v centre pre liečbu pľúcnej fibrózy.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Všetci pacienti s pľúcnou fibrózou, keďže na Slovensku nie je v súčasnosti kategorizovaný žiadny liek na liečbu pacientov s IPF.</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo</p>	<p>Nie</p>

<p>systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Pneumológ, ktorý ochorenie diagnostikuje a má k dispozícii kompletne pľúcne vyšetrenia.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nedostupnosť antifibrotickej liečby, ktorá je v okolitých krajinách veľa rokov štandardom liečby. •
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Všetky progresívne pľúcne fibrózy (IPF aj PF IDL) sú ochorenia s podobným priebehom. • Na Slovensku nie je kategorizovaný žiadny liek na liečbu pacientov s IPF. • Oneskorená liečba vedie k zhoršeniu symptómov, pľúcnych funkcií, kvality života, progresii ochorenia a následne skoršiemu úmrtiu. • Exacerbácie významne zhoršujú stav pacienta a zvyšujú riziko predčasného úmrtia a my nemáme možnosť podať liek, ktorý by toto riziko znížil. • Výsledky štúdií ukázali, že nintedanib významne zlepšuje pľúcne funkcie, redukuje riziko exacerbácie, úmrtia, redukuje progresiu ochorenia a zlepšuje kvalitu života pacientom. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo nintedanib (liek Ofev) na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	■
Pracovná pozícia	■
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	4. Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC), miera exacerbácií, kvalita života
5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	5. Spomalenie poklesu pľúcnych funkcií (FVC), zníženie rizika akútnej exacerbácie IPF, zníženie respiračnej mortality
6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický	6. Áno, je to preukázané v klinických štúdiách aj v klinickej praxi, liek je registrovaný v EÚ od roku 2015.

<p>prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	
<p>A0023 3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>3. Do 300 pacientov ([REDACTED] , register EMPIRE, avšak dáta za SR môžu byť neúplné, do 30 UNB Bratislava) 4. Nie sú podskupiny pacientov s významnými rozdielmi v účinnosti liečby.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Žiadne indikácie nad rámec SPC v súčasnosti nie sú používané.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 5. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 6. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 7. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 8. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>5. Základom správnej diagnózy je spolupráca multidisciplinárneho tímu pneumológov, rádiológov a patológov skúsených v diagnostike intersticiálnych pľúcnych ochorení. Diagnostický postup spočíva v detailnej anamnéze, výsledkoch klinického vyšetrenia a v sérologických testoch. Vykonávajú sa testy pľúcnych funkcií (spirometria, transfer plynov) a vysoko rozlišovacie CT (HRCT) hrudníka 6. Z farmakologických možností nie je na Slovensku kategorizovaný ani jeden z dvoch registrovaných liekov (nintedanib, prifenidón, oba lieky sú podľa SPC indikované). 7. Áno. Štandardný postup Idiopatická pľúcna fibróza, MUDr. Bohumil Matula 15. mája 2021 https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/15-5-2021/23_2_Idiopaticka-plucna-fibroza-Pneumologia-a-ftizeologia.pdf 8. Nefarmakologické postupy ako suplementácia kyslíka, pľúcna rehabilitácia, paliatívna starostlivosť. Vyhodnotiť a zaradiť do transplantáčného programu.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Pneumológ v indikačných centrách v SR, liečba je perorálna a pacient je liečený ambulantne.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Pacienti s IPF majú obmedzená dostupnosť, len na výnimku zdravotnej poisťovne. Existujú rozdiely medzi jednotlivými poisťovňami.</p>
<p>F0007</p>	<p>Nie</p>

<p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Pneumológ v centre liečby IPF, optimálne je, aby každý pacient s IPF mal liečbu dostupnú, tak ako je indikácia v SPC.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Za posledných viac ako 7 rokov sa významne zlepšila diagnostika pacientov s pľúcnymi fibrózami a to najmä vďaka multidisciplinárnej spolupráci pneumológa s rádiológom, čo vedie k dobrej záchytnosti pacientov. • Problémom je, že pre týchto pacientov v súčasnosti nie je štandardne hrazená.
<p>Hlavná správa</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s IPF a non IPF progredujúcim fibrotizujúcim postihnutím pľúc (PF-ILD) majú podobný priebeh ochorenia, trpia zhoršovaním pľúcnych funkcií a celkového stavu, majú riziko akútneho zhoršeného stavu a umierajú predčasne. • Pacienti s IPF sa dožívajú bez liečby priemerne len 2-3 roky od stanovenia diagnózy. • Epizódy akútnej exacerbácie postihujú 5%-20% pacientov s IPF, významne zhoršujú prognózu ochorenia, mortalita počas hospitalizácie až 60% a do 6 mesiacov po hospitalizácii viac ako 90%. • IPF sa spája s pracovnou neschopnosťou až do 52 týždňov a následne podmieňuje invaliditu. • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov. V hodnotení sme využili vstup anglickej organizácie Action for Pulmonary Fibrosis, spracovaný v hodnotení NICE [1, Appendix G].

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva nintedanib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. a 2 emailových žiadostí o súčinnosť. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 20.12.2022	Dátum odpovede: 19.01.2023	
Požiadali sme o zohľadnenie limitácie extrapolovaného celkového prežívania všeobecnou mortalitou.	DR nezpracoval všeobecnú mortalitu, keďže očakával, že jej vplyv na výsledky analýzy bude zanedbateľný a v prevažnej väčšine prípadov je vyššia ako OS v modeli.	Odpoveď neakceptujeme. Z dodaných kriviek možno pozorovať prekříženie krivky OS nintedanibu so všeobecnou mortalitou, preto sme všeobecnú mortalitu do modelu zapracovali (viď podkapitola 5.2.4).
Požiadali sme o doloženie kriviek prežitia v ramene s nintedanibom na základe Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdií INPULSIS-1, INPULSIS-2 a INPULSIS-ON, uviesť aj počet pacientov „At risk“. Doložiť príslušné KM dáta	DR dodal žiadané krivky.	Odpoveď akceptujeme, bola zapracovaná v hodnotení (viď podkapitola 5.2.4).
Požiadali sme o doplnenie scenárov vývoja prínosu po ukončení liečby nintedanibu po vzore modelu v indikácii PF-ILD (hárok MarkovTraces, stĺpec CL), t.j. doplniť waning effect.	DR neposkytol doplnený scenár s odôvodnením, že ide o starší model a predložená verzia IPF modelu pre liek Ofev je finálna. Taktiež upozorňuje, že nastavenie by dvojito započítavalo vplyv prerušenia liečby na mortalitu, nakoľko tento už je zahrnutý v pôvodnej analýze prežívania.	Odpoveď akceptujeme.

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 21.12.2022	Dátum odpovede: 04.01.2023	
Požiadali sme DR o vysvetlenie spôsobu, akým bola odvodená cieľová populácia nových pacientov, ktorá je ďalej aplikovaná v modeli dopadu na rozpočet.	DR poskytol spôsob odvodenia cieľovej populácie, z ktorého bolo možné identifikovať výsledné počty použité v modeli dopadu na rozpočet.	Odpoveď neakceptujeme. Hoci logika výpočtu DR bola objasnená, viaceré predpoklady vo výpočte vychádzali z odhadov DR a neboli dostatočne zdôvodnené. Odpoveď DR aj výpočtu podľa NIHO sme uviedli v časti 6.3.1.
Požiadali sme o vysvetlenie nákladov na manažment ochorenia vo forme tabuľkových formátov s jasnými prepočtami výsledných hodnôt. Zároveň sme požiadali o vysvetlenie rozdielov nákladov v rovnakých stavoch medzi ochoreniami PF-ILD a IPF určenými podľa metódy Delphi panel.	DR neposkytol podrobné vysvetlenie všetkých nákladov a tabuľkové prepočty, iba nákladov na hepatálne testy. DR uviedol ako rozdiel medzi nákladmi podľa stavov rozdielom medzi ochoreniami, bližšie dôvody uviedol iba v rámci oxygenoterapie. DR uviedol, že rozdiely v jednotkových nákladoch, resp. zmeny v nákladoch majú zanedbateľný dopad na ICUR.	Odpoveď neakceptujeme. Považujeme za nevyhnutné transparentne preukázať spôsob výpočtu nákladov a vysvetliť jeho logiku. V hodnotení sme nedodanie vyhodnotili ako neistotu, aj s ohľadom na relatívne malý dopad na ICUR pri zmene nákladov.

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 12.01.2023	Dátum odpovede: 19.01.2023	
Požiadali sme DR o vysvetlenie nezrovnalostí vo výpočte disutilít kvôli nežiaducim účinkom, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.	DR vysvetlil nezrovnalosti vo výpočte pri ochorení IPF a poskytol aktualizovaný dopad na náklady, QALY a ICUR.	Odpoveď akceptujeme, bola zapracovaná v hodnotení pri ochorení IPF, vid' 5.2.5.
Požiadali sme DR o vysvetlenie nezrovnalostí vo výpočte disutilít kvôli exacerbáciám, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.	DR nevysvetlil rozdiely, ale aplikoval návrh NIHO a poskytol aktualizovaný dopad na náklady, QALY a ICUR.	Odpoveď neakceptujeme. Považujeme za nevyhnutné transparentne preukázať spôsob výpočtu nákladov a vysvetliť jeho logiku. V modeli sme nechali pôvodné nastavenie a popísali sme s tým spojenú neistotu.
Požiadali sme o vysvetlenie spôsobu výpočtu nákladov na terminálne štádium ochorenia, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.	DR nevysvetlil rozdiely, ale poskytol analýzu scenárov podľa rôznych hodnôt nákladov na terminálne štádium.	Odpoveď neakceptujeme. Považujeme za nevyhnutné transparentne preukázať spôsob výpočtu nákladov a vysvetliť jeho logiku. V hodnotení sme preto náklady na terminálne štádium nastavili na 0 eur pre obe ramená (vid' podkapitola 5.2.6).

Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 24.01.2023	Dátum odpovede: 03.02.2023	
Požiadali sme o doplnenie parametrizácie dát do modelu pre overall survival, discontinuation, exacerbation, loss of lung function, adverse events zvlášť pre každé rameno na základe KM dát zo štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a nastavenie jednotlivých parametrizácií ako voliteľných. K parametrizáciám dodať aj AIC a BIC dáta.	DR neposkytol upravený model z dôvodu, že daná úprava by vyžadovala vytvorenie nového farmako-ekonomického modelu a DR nedisponuje takýmto farmako-ekonomickým modelom a príprava takéhoto modelu neprebíha a ani nie je zo strany držiteľa registrácie plánovaná. Dodáva, že štrukturálne predpoklady modelu (vrátane aplikácie OR z NMA) boli validované a uznané ako klinicky plauzibilné.	Odôvodnenie akceptujeme, ale zároveň konštatujeme neistotu z využitia nepriameho porovnania. Zároveň uznávame, že krivky prežitia dodané v rámci výzvy číslo 1 ukazujú na vhodne zvolený typ extrapolácie a pozitívne riziko vznikajúce z použitých OR z NMA pri celkovom prežívaní.
Požiadali sme o úpravu použitých nežiaducich účinkov (NU) v modeli tak, aby zodpovedali NU zo štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2.	DR nepredložil požadované údaje z dôvodu, že boli zvolené komparátory BSC a v doplnkovom scenári liek Esbriet (liečivo pirfenidón), pričom DR nemá vedomosť o existencii priamej porovnávacej štúdie, ktorá by vyhodnocovala komparatívnu účinnosť a bezpečnosť lieku Ofev, lieku Esbriet a BSC v indikácií IPF.	Odôvodnenie akceptujeme, ale zároveň konštatujeme neistotu z využitia nepriameho porovnania. Liek Esbriet nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže v indikácii IPF nie je na Slovensku kategorizovaný.