

Liečivo nintedanib (liek Ofev) na liečbu intersticiálnych pľúcnych ochorení s progresívnym fenotypom

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26410

26411

ATC skupina:

L01EX09

ŠÚKL kód:

3085B

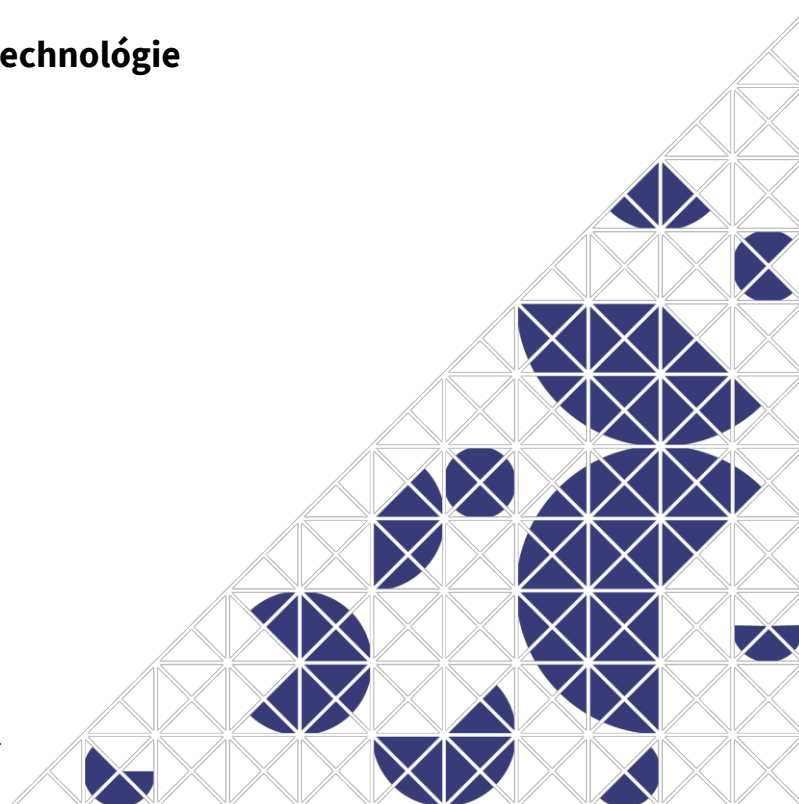
3083B

Publikované dňa:

24.02.2022

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: 19A/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	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	25
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	25
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	37
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	37
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	37
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	50
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	54
6.2. Základný scenár predložený DR	54
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	55
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	58
7.1. Etická analýza	58
7.2. Organizačné aspekty	59
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	59
7.4. Právne aspekty.....	60
8. Zdroje	62
9. Apendix	65
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	70
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	70

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2: Predpokladaný počet pacientov liečených liekov Ofev v indikácii PF-ILD.	19
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 4: KlinickéILD diagnózy v štúdií INBUILD	29
Tabuľka 5: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli mortalita	30
Tabuľka 6: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli priemerná ročná miera poklesu FVC	30
Tabuľka 7: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie alebo smrti	31
Tabuľka 8: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli kvalita života	31
Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť	32
Tabuľka 10: Najčastejšie vedľajšie účinky v štúdií INBUILD pri finálnom uzavretí databázy.	32
Tabuľka 11: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie KM dát v OS (frekventistická analýza)	43
Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie KM dát v OS (Bayesiánska analýza)	43
Tabuľka 13: Hodnoty AIC pre parametrizácie KM dát vplyvu exacerbácií	43
Tabuľka 14: Distribúcia kohorty pacientov pri vstupe do modelu	45
Tabuľka 15: Trojmesačné pravdepodobnosti poklesu pľúcnych funkcií (rameno BSC)	45
Tabuľka 16: Počet pacientov podľa ukončenia liečby v klinických štúdiách pre ochorenie IPF a PF-ILD.....	48
Tabuľka 17: Utility použité v modeli	48
Tabuľka 18: Výška úhrady pre liek Ofev navrhovaná DR	49
Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa DR	50
Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	51
Tabuľka 21: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	52
Tabuľka 22: Počet pacientov podľa DR	55
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	55
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	55
Tabuľka 25: Výpočet prevalencie PF-ILD na Slovensku podľa NIHO.....	56
Tabuľka 26: Odhad počtu pacientov podľa NIHO.....	56
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	57
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	57

Obrázky

Obrázok 1 Typy intersticiálnej choroby pľúc spojené s rizikom rozvoja progresívneho fibrózneho fenotypu. Intersticiálne pľúcne choroby (ILD) prejavujúce sa progresívnou pľúcnou fibrózou (PPF) podľa ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.	18
Obrázok 2 Koncepčný rámec pre liečbuILD	21
Obrázok 3: Dizajn štúdie INBUILD	27
Obrázok 4: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidónom	34
Obrázok 5: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC.....	34
Obrázok 6: Dlhodobé KM dáta v OS pre ochorenie IPF v ramene s nintedanibom a placebo (spojené dáta zo štúdií TOMORROW, INPULSIS 1 a 2, INPULSIS-ON.....	35
Obrázok 7: Štruktúra ekonomického modelu pre ochorenie PF-ILD.....	38
Obrázok 8: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidónom	40
Obrázok 9: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC.....	40
Obrázok 10: Dlhodobé KM dáta v OS pre ochorenie IPF v ramene s nintedanibom a placebo (spojené dáta zo štúdií TOMORROW, INPULSIS 1 a 2, INPULSIS-ON.....	41
Obrázok 11: Porovnanie preferovaných extrapolácií DR a NIHO a dát registra EMPIRE	42
Obrázok 12: Extrapolácie vplyvu exacerbácií vs KM dáta.....	44
Obrázok 13: Parametrizácia času do ukončenia liečby exponenciálnou funkciou vs KM dáta.....	46
Obrázok 14: Alternatívne parametrizácie času do ukončenia liečby vs KM dáta	47

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALAT	Asociación Latinoamericana De Tórax
ALT	alanín aminotransferáza
APF	Action for Pulmonary Fibrosis
ATS	American Thoracic Society
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BSC	Best supportive care - najlepšia podporná liečba
CI	confidence interval - konfidenčný interval
CT	computer tomography - počítačová tomografia
DLCO	diffusing capacity for carbon monoxide - difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľný
DR	držiteľ registrácie
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERS	European Respiratory Society
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FVC	forced vital capacity - úsilná vitálna kapacita
FVC%Pred	predicted forced vital capacity- predikovaná úsilná vitálna kapacita
HDP	hrubý domáci produkt
HR	Hazard Ratio
HRCT	počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
HRQoL	Health-related quality of life - kvalita života v zdraví
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
JRS	Japanese Respiratory Society
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NICE-ERG	NICE-Evidence review group - Skupina skúmajúca dôkazy
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NSCLC	nemalobunkovým karcinómom pľúc
NÚ	nežiaduce účinky
OR	odds ratio - riziko pomeru šancí
OS	Celkové prežívanie
PF-ILD	progressive fibrosing interstitial lung disease - intersticiálnych pľúcnych ochorení s progresívnym fenotypom
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
PPF	progressive pulmonary fibrosis
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	randomized controlled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia

REU	reumatológia
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
SPC	summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SSc-ILD	Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRN	pneumológia a ftizeológia
TTD	time-to-treatment discontinuation - času do ukončenia liečby času do ukončenia liečby
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

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 progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg eur, čo zodpovedá zľave ■■■. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur za balenie Ofev 150 mg a ■■■ eur za balenie Ofev 100 mg. Neistota vyplýva najmä z predpokladu dlhodobého prínosu v prežívaní (OS) nintedanibu aj po ukončení liečby, z použitia extrapolácií na základe dát z krátko sledovania a zo štatisticky nesignifikantného prínosu v OS v klinickej štúdii.

- **Zvážiť úpravu indikačného obmedzenia**, aby liečba nintedanibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odôvodnenie

- Intersticiálne pľúcne choroby s progresívnym fenotypom (PF-ILD, z angl. progressive fibrosing interstitial lung disease) sú veľkou a rôznorodou skupinou zriedkavých a chronických respiračných porúch s progresívnym poškodením pľúcneho parenchýmu. Okrem toho sú pacienti vystavení riziku akútnej exacerbácie (náhla akcelerácia ochorenia), ktorá môže až v 85% prípadov viesť k smrti. Prejavmi ochorenia sú dýchavičnosť aj pri aktivitách ako kráčanie po schodoch, rýchla chôdza a upratovanie. Pacienti s fibrózou pľúc, ktorí nedostávajú antifibrotickú liečbu, majú medián prežívania po diagnóze 3-4 roky. Odborníci predpokladajú zlepšuje pľúcnych funkcií, redukcii rizika exacerbácie, progresie ochorenia úmrtia, a zlepšenie kvality života pacientov.
- Aktuálne nie je na Slovensku v liečbe PF-ILD kategorizované žiadne liečivo, v súčasnosti hradená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- **V randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdii (RCT) INBUILD nintedanib v porovnaní s placebom nepreukázal štatisticky významný prínos v dvoch kľúčových ukazovateľoch - mortalita a kvalita života. Zároveň preukázal štatisticky významné zlepšenie v ukazovateľoch morbidít a dobrú tolerovateľnosť liečby.**
 - **Nintedanib v štúdii nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli mortalita** (HR 0,78; 95% CI: 0,50-1,21; p=0,26). **V závere sme však prínos nintedanibu v mortalite akceptovali.** Dôvodom bola podobnosť ochorení PF-ILD a idiopatická pľúcna fibróza (IPF) (paralelne hodnotená indikácia lieku Ofev) v prežívaní a predpokladaný štatisticky významný dlhodobý prínos v ochorení IPF na základe dlhodobých dát. Túto argumentáciu akceptovali HTA inštitúcie NICE aj SÚKL.
 - **Nintedanib preukázal významne lepšie výsledky oproti placebu v ukazovateľoch funkcie pľúc** – redukcia poklesu úsilnej vitálnej kapacity (FVC) (o 107 ml nižší pokles v ramene s nintedanibom oproti placebu pri 10,8 mesiacov sledovania) a menšie riziko akútnych exacerbácií alebo smrti (HR 0,67; 95% CI: 0,46– 0,98; p=0,04) pri mediáne sledovania 19 mesiacov.
 - **Nintedanib nezmenil štatisticky významne kvalitu života** oproti placebu.
 - **Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá** a vedľajšie účinky liečby manažovateľné. Výskyt vážnych vedľajších účinkov bol medzi ramenami porovnateľný.
 - Neistotou je dĺžka štúdie 1-1,5 roka, pričom pri nintedanibe sa očakáva celoživotná liečba.
- **Nintedanib pri požadovanej výške úhrady 2 158 eur za balenia Ofev 150 mg a 1 188 za balenie Ofev 100 mg eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol ICUR voči najlepšej podpornej starostlivosti (BSC) vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola ■■■ eur / QALY. V predloženej základnej scenárii

sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje nintedanib ICUR voči BSC vo výške 58,1-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Nintedanib dosahuje klinický prínos voči komparátoru BSC úrovni QALY. Aby bol liek Ofev nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške eur za balenie Ofev 150 mg a eur za balenie Ofev 100 mg, čo znamená zľavu % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 158 eur za balenie Ofev 150 mg a 1 188 eur za balenie Ofev 100 mg.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške % z nákladovo efektívnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške eur za balenie Ofev 150 mg a eur za balenie Ofev 100 mg. Neistota vyplýva predovšetkým z neistého zotrvania dlhodobého prínosu nintedanibu po ukončení liečby a z extrapolácií na základe dát z krátko sledovania a štatisticky nesignifikantného prínosu v OS v klinickej štúdii.

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške mil. 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 stredne veľkú a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientov.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Ofev v tretí rok od kategorizácie vo výške mil. eur, čo zároveň pri nulových nákladoch na BSC predstavuje čistý dopad na rozpočet v treťom roku.

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 zaostávaniu 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. Aká je účinnosť a bezpečnosť nintedanibu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa nintedanib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva nintedanib?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom • MKCH-10¹: J00-J99, M05-M14, M34 • MeSH²: progressive fibrosing interstitial lung disease <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s inými chronickými fibrotizujúcimi intersticiálnymi pľúcnymi chorobami (Interstitial Lung Diseases, ILD) s progresívnym fenotypom. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD), u ktorých je FVC \geq 45% a DLCO \geq 30% < 80% referenčnej hodnoty a spĺňajú \geq 1 z nasledovných kritérií progresie počas 24 mesiacov pred vyšetrením bez ohľadu na liečbu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pokles FVC \geq 10% RH alebo, ○ Pokles FVC \geq 5 – < 10% RH a zvýraznenie respiračných symptómov alebo, ○ Pokles FVC \geq 5 – < 10% RH a nárast rozsahu fibrózy na HRCT alebo, ○ Zvýraznenie respiračných symptómov a nárast rozsahu fibrózy na HRCT. • Účinnosť liečby musí byť prehodnotená po 6 mesiacoch liečby (a ďalej tiež každých 6 mesiacov) - dyspnoe, FVC, DLCO, akútna exacerbácia, hospitalizácia pre respiračné ťažkosti. • 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
--------------------------------	---

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby dýchacej sústavy \(J00-J99\) a Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva \(M00-M99\)](#)

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>pneumológie a ftizeológie FN s poliklinikou FD Roosevelta v Banskej Bystrici, na Pneumo-ftizeologickej ambulácii, ZAPA JJ s.r.o v Leviciach.</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečbu môže indikovať reumatológ na V. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, na I. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice UN L. Pasteura, Košice, v Národnom ústave reumatických chorôb, Piešťany, na II. internej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na I. internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Staré Mesto, na II. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Martin a na Internej klinike Fakultnej nemocnice Nitra. Navrhované preskripčné obmedzenie: TRN, REU
Intervencia (z angl. Intervention)	<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</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> Najlepšia podporná starostlivosť (BSC), čiže pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (Interstitial Lung Diseases, ILD) s progresívnym fenotypom. <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL: SGRQ³ a K-BILD⁴ dotazník.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <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. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie

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).

⁴ K-BILD = dotazník venujúci sa vplyvu ILD na každodenný život pacientov (z angl. King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; dotazník má 15 otázok).

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia
Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intersticiálne pľúcne ochorenia s progresívnym fenotypom • MKCH-10⁵: J00-J99, M05-M14, M34 • MeSH⁶: progressive fibrosing interstitial lung disease <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s inými chronickými fibrotizujúcimi intersticiálnymi pľúcnyimi chorobami (Interstitial Lung Diseases, ILD) s progresívnym fenotypom. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD), u ktorých je FVC \geq 45% a DLCO \geq30% < 80% referenčnej hodnoty a spĺňajú \geq1 z nasledovných kritérií progresie počas 24 mesiacov pred vyšetrením bez ohľadu na liečbu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pokles FVC \geq10% RH alebo, ○ Pokles FVC \geq5 – <10% RH a zvýraznenie respiračných symptómov alebo, ○ Pokles FVC \geq5 – <10% RH a nárast rozsahu fibrózy na HRCT alebo, ○ Zvýraznenie respiračných symptómov a nárast rozsahu fibrózy na HRCT. • Účinnosť liečby musí byť prehodnotená po 6 mesiacoch liečby (a ďalej tiež každých 6 mesiacov) - dyspnoe, FVC, DLCO, akútna exacerbácia, hospitalizácia pre respiračné ťažkosti. • 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. • Liečbu môže indikovať reumatológ na V. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, na I. Internej klinike Univerzitetnej nemocnici UN L. Pasteura, Košice, v Národnom ústave reumatických chorôb, Piešťany, na II. internej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na I. internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Staré Mesto, na II. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Martin a na Internej klinike Fakultnej nemocnice Nitra. • Navrhované preskripčné obmedzenie: TRN, REU
Intervencia (z angl. Intervention)	<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</p>

⁵ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby dýchacej sústavy \(J00-J99\) a Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva \(M00-M99\)](#)

⁶ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Najlepšia podporná starostlivosť (BSC), čiže pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. • V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (Interstitial Lung Diseases, ILD) s progresívnym fenotypom. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia komparátora na Slovensku bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
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 IPF <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL: SGRQ⁷ a K-BILD⁸ dotazník. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <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. Study 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	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁷ 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).

⁸ K-BILD = dotazník venujúci sa vplyvu ILD na každodenný život pacientov (z angl. King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; dotazník má 15 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, v medicínskych databázach (PubMed).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁹, SÚKL¹⁰, IQWiG¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; 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).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup anglickej organizácie Action for Pulmonary Fibrosis, spracovaný v hodnotení NICE.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Tento box dávame do všetkých hodnotení.

⁹ National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva

¹⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve

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.

S cieľom identifikovať všetky ukončené (a nezverejnené) a prebiehajúce klinické štúdie bol 28.10.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované hodnotiteľom pre klinickú časť (JB), hodnotiteľom pre ekonomickú časť (LG), kontrolované vedúcim projektu pre klinickú časť (MP) a vedúcim projektu pre ekonomickú časť (DK).

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 Ministerstva zdravotníctva (MZ SR) 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].

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 hrazeným 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 odporučíme 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, 4, 5]

Intersticiálne pľúcne choroby (ILD, z angl. interstitial lung disease) sú veľkou a rôznorodou skupinou zriedkavých a chronických respiračných porúch s poškodením pľúcneho parenchýmu, ktoré je zvyčajne spôsobené kombináciou zápalu a fibrózy. Pacienti s určitými typmi chronickej fibróznej ILD sú tiež vystavení riziku rozvoja progresívneho fenotypu (PF-ILD, z angl. progressive fibrosing interstitial lung disease). Tento typ tiež nazývame progresívna pľúcna fibróza (PPF, z angl. progressive pulmonary fibrosis) a predpokladá sa, že ňou trpí približne 20-30% pacientov s ILD. Neexistuje žiadna štandardizovaná definícia PF-ILD, na ktorej by sa odborná verejnosť zhodla. U pacienta s ILD inej ako idiopatickej pľúcna fibróza, ktorý má rádiologicky dokázanú pľúcnu fibrózu, je PF-ILD definovaná ako najmenej dve z nasledujúcich troch kritérií, ktoré sa vyskytli v priebehu posledného roka bez alternatívneho vysvetlenia:

- zhoršenie respiračných symptómov
- fyziologický dôkaz progresie ochorenia
- rádiologický dôkaz progresie ochorenia

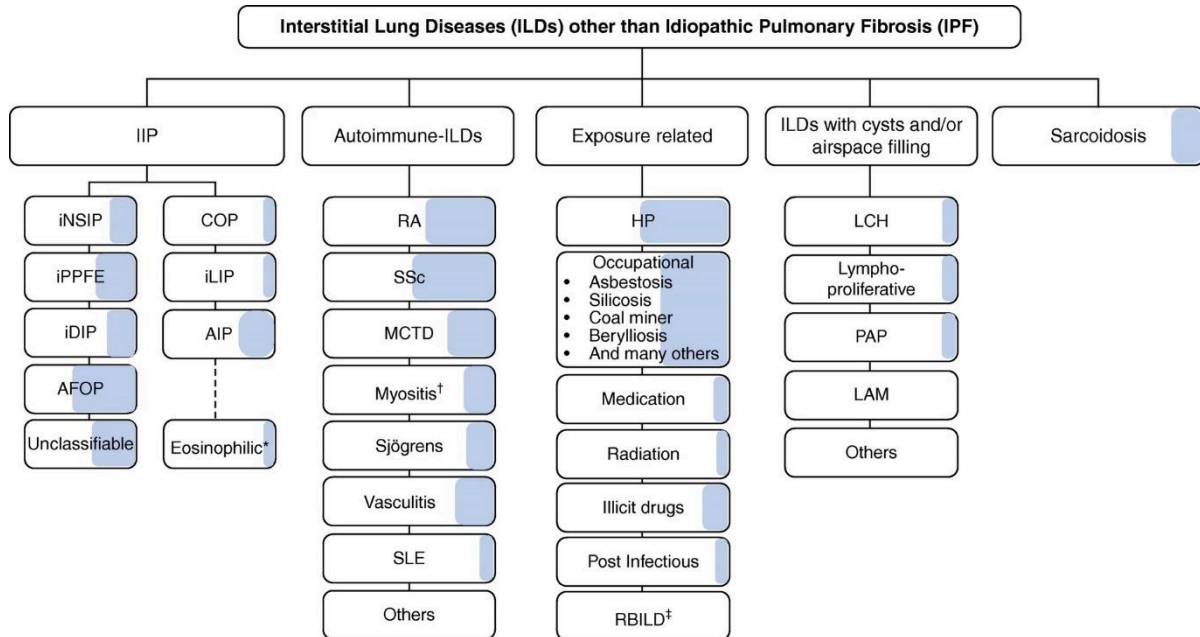
Podľa ATS/ERS/JRS/ALAT¹² Clinical Practice Guideline sú pre PPF platné nasledujúce 4 body:

1. PPF je definovaná oddelene od idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).
2. PPF nie je diagnóza a definícia PPF je agnostická. Reprezentatívne fibrotické pľúcne ochorenia, ktoré môžu manifestovať PPF, sú uvedené na Obrázku 1.
3. Kritériá pre PPF odrážajú viaceré klinické štúdie, pretože výbor sa domnieval, že antifibrotickú liečbu by nemala riadiť jediná štúdia. Aj keď štúdie používali rôzne kritériá, identifikovali populácie, pri ktorých ochorenie postupovalo podobne.
4. Kritériá pre PPF boli spojené iba s prognózou; nie je jasné, či identifikujú aj pacientov najvhodnejších na antifibrotickú liečbu.

Do skupiny PPF patria napríklad idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, autoimunitné ILD (reumatoidná artritída, systémová skleróza – sklerodermia), chronická sarkoidóza, chronická hypersenzitívna pneumonitída a ochorenia súvisiace s expozíciou, ako sú azbestóza a silikóza. IPF nie je medzi PPF zahrnutá, pretože je vylúčená z definície PPF. Schéma ochorení ILD a PF-ILD viď Obrázok 1.

¹² American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Asociación Latinoamericana De Tórax

Obrázok 1 Typy intersticiálnej choroby pľúc spojené s rizikom rozvoja progresívneho fibrózneho fenotypu. Intersticiálne pľúcne choroby (ILD) prejavujúce sa progresívnou pľúcnou fibrózou (PPF) podľa ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.



Vytieňovaná oblasť predstavuje odhadovaný podiel pacientov s rôznymi typmi ILD, ktorí majú PPF. Zatiaľ čo prakticky u všetkých pacientov s IPF bude progresia ochorenia podobná ako u PPF, podiel pacientov s ILD inými ako IPF, ktorí prejavujú PPF, je založený na konsenze názorov a vnímaní medzinárodného výboru. Neexistujú žiadne údaje, ktoré by poskytli presný alebo odhadovaný podiel pacientov s PPF v ILD, okrem IPF. *Eozinofilná pneumónia neznámej príčiny nebola zahrnutá do klasifikácie IIP. †Myozitída zahŕňa PM/DM/antisyntetázový syndróm, ktorý môže byť amyopatický. ‡Hoci sa uznáva, že intersticiálna choroba pľúc (RBILD) respiračnej bronchiolitídy je dôsledok vystavenia cigaretovému dymu prakticky u všetkých pacientov s RBILD, RBILD a deskvamatívna intersticiálna pneumónia (DIP) často koexistujú. Hoci DIP u väčšiny pacientov súvisí aj s vystavením cigaretovému dymu, DIP sa vyskytuje aj u niektorých pacientov s ochorením spojivového tkaniva, bez vystavenia cigaretovému dymu a bez známej príčiny. AFOP = akútne fibrinózne a organizujúca sa pneumónia; AIP = akútne intersticiálna pneumónia; COP = kryptogénna organizujúca pneumónia; DM = dermatomyozitída; HP = hypersenzitívna pneumonitída; iDIP = idiopatický DIP; IIP = idiopatická intersticiálna pneumónia; iLIP = idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia; iNSIP = idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia; iPPFE = idiopatická pleuroparenchymálna fibroelastóza; LAM = lymfangioleiomyomatóza; LCH = histiocytóza z Langerhansových buniek; MCTD = zmiešané ochorenie spojivového tkaniva; PAP = pľúcna alveolárna proteinóza; PM = polymyozitída; RA = reumatoidná artritída; SLE = systémový lupus erythematosus; SSc = systémová skleróza.

Zdroj: [4]

Cieľová populácia (A0007, A0023) [6, 7]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu u dospelých pacientov s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD), u ktorých je FVC $\geq 45\%$ a DLCo $\geq 30\% < 80\%$ referenčnej hodnoty a spĺňajú ≥ 1 z nasledovných kritérií progresie počas 24 mesiacov pred vyšetrením bez ohľadu na liečbu:

- Pokles FVC $\geq 10\%$ RH alebo,
- Pokles FVC $\geq 5 - < 10\%$ RH a zvýraznenie respiračných symptómov alebo,
- Pokles FVC $\geq 5 - < 10\%$ RH a nárast rozsahu fibrózy na HRCT alebo,
- Zvýraznenie respiračných symptómov a nárast rozsahu fibrózy na HRCT.

DR uvádza na základe systematického prehľadu literatúry a s výsledkami prieskumu medzi odborníkmi prevalenciu ILD v Európe na úrovni od 6,3 do 76: 100 000 [8]. Horný limit odhadovanej prevalencie ILD aplikoval na stredný stav obyvateľstva na Slovensku v roku 2021 (5 441 991 obyvateľov), z čoho mu vyšla odhadovaná prevalencia ILD na Slovensku 4 136 pacientov. Na základe zahraničných zdrojov predpokladá, že u cca 25% pacientov sa vyvinie

progresívny fenotyp (PF) čo na Slovensku z 4136 pacientov predstavuje 1 034 pacientov. Internými odhadmi predpokladá, že približne 50% z týchto pacientov (cca 517 pacientov) je vhodných na liečbu liekom Ofev. Držiteľ registrácie predpokladá po zaradení do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) k 1.3.2023 nasledujúci počet pacientov liečených liekom Ofev (viď Tabuľka 2). Počet pacientov DR určil na základe interných odhadov.

Tabuľka 2: Predpokladaný počet pacientov liečených liekom Ofev v indikácii PF-ILD.

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: [6, 7]

Odhad považujeme za neistý, keďže nie je jasné, prečo DR považuje 50% pacientov za vhodných na liečbu liekom OFEV, na základe akých údajov spravil interný odhad pacientov vhodných na liečbu ochorenia v nasledujúcich rokoch a nie je istá incidencia a prevalencia ochorenia v Slovenskej republike. NIHO sa s odhadom počtu pacientov podľa DR nestotožňuje, v časti 6.3.1. je uvedený odhad NIHO.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [5, 9, 10]

Medzi ILD patrí viac ako 200 klinických diagnóz, pričom podskupina z nich môže prejavovať pľúcnou fibrózou a môže preukázať progresívny fenotyp. Retrospektívne štúdie identifikovali rizikové faktory, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť progresie a mortality u PF-ILD, medzi ktoré patrí mužské pohlavie, vyšší vek, zhoršené výsledky úsilnej vitálnej kapacity pľúc (FVC, z angl. forced vital capacity) a difúznej kapacity pre hladiny oxidu uhoľnatého (DLCo; z angl. diffusing capacity for carbon monoxide) na začiatku ochorenia a určité morfológické znaky. Časť ochorení z tejto skupiny má zistené prediktory vzniku PF-ILD. Pri niektorých ide o samotné ochorenie spojené so zvyšujúcim sa vekom, ako napríklad fibrózna hypersenzitívna pneumonitída. Pre PF-ILD spojené s reumatoidnou artritídou alebo Sjögrenovým syndrómom je rizikovým faktorom fajčenie. Pre PF-ILD spojené so systémovou sklerózou sú rizikovými faktormi mužské pohlavie a vysoké modifikované Rodnanovo kožné skóre, asociované s poklesom FVC).

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [11]

PF-ILD sú spojené s vysokou mortalitou. U pacientov s fibrózou pľúc, ktorí nedostávajú antifibrotickú liečbu, je medián prežívania po diagnóze 3–4 roky.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [11, 12]

Najčastejším príznakom všetkých ILD je dýchavičnosť, často sprevádzaná suchým kašľom, nepríjemným pocitom na hrudníku, únavou a občas aj stratou hmotnosti. Progresia PF-ILD sa odráža v poklese funkcie pľúc, zhoršení symptómov a zhoršení kvality života súvisiacej so zdravím. Medzi faktory, ktoré poukazujú na zhoršenie PF-ILD patria: zhoršenie kašľa a dýchavičnosti, akútne zhoršenie dýchania, zvýšenie rozsahu rádiologických abnormalít (napr. obraz medového plástu tzv. honeycombing, trakčná bronchiektázia), pokles FVC a/alebo DLCo, výraznejšie problémy s fyzickou aktivitou, zhoršenie kvality života a subjektívne pocity pacienta. Predpovedať úmrtnosť je náročné u jednotlivých pacientov, čiastočne súvisí s nepredvídateľným výskytom akútnych exacerbácií a vysokou úmrtnosťou na tieto udalosti. Prognóza u pacientov s progresívnou ILD je horšia ako u stabilných a reverzibilných ILD, hoci existuje značná variabilita medzi podtypmi ILD.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [2, 4, 13]

Presná diagnóza si vyžaduje multidisciplinárnu diskusiu medzi pneumológom, rádiológom a patológom. Diagnostika zahŕňa klinický obraz, anamnézu, stav fajčenia, funkčné testy pľúc, sérologické testy, zobrazovacie metódy a v prípade potreby pľúcnu biopsiu. Takmer vo všetkých prípadoch je primárnym nástrojom diagnostiky

počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT). Diagnózy ILD by sa mali kategorizovať ako spoľahlivé, dočasné alebo neklasifikovateľné v závislosti od úrovne diagnostickej spoľahlivosti.

Progresia PF-ILD sa klinicky štandardne monitoruje pomocou testov funkcie pľúc, hodnotenia symptómov a menej často zobrazovaním hrudníka. Klinické merania FVC sú nevyhnutné na sledovanie toho, ako ochorenie postupuje, ale sú obmedzené variabilitou testu a potenciálne rušivými účinkami komorbidít, ako je emfyzém. Podľa ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline je definovaný fyziologický dôkaz progresie ochorenia ako prítomnosť niektorého z nasledujúcich zistení, ak tieto zistenia možno pripísať zhoršujúcej sa fibróze:

1. Absolútny pokles FVC o $\geq 5\%$ do 1 roka po sledovaní.
2. Absolútny pokles DLCo (korigovaný na Hb) o $\geq 10\%$ v priebehu 1 roka sledovania.

Komisia diskutovala o niekoľkých fyziologických kritériách, vrátane zmien FVC, DLCo a prejdenej vzdialenosti počas 6-minútového testu chôdze; akútnej exacerbácie; hospitalizácie; zhoršenej alebo novo vyvinutej pľúcnej hypertenzie; a zmeny kvality života. Výbor pre usmernenia akceptoval iba zmeny v FVC a DLCo, pretože všetky ostatné faktory sú veľmi variabilné alebo môžu byť zmenené klinickým kontextom. FVC predstavuje maximálny objem vzduchu, ktorý vie pacient vydýchnuť po jednom celom 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.

Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť v metodologických príručkách uvádza, že diagnostika ochorenia by mala prebiehať v Centrách pre diagnostiku a liečbu intersticiálnych pľúcnych ochorení, ktoré majú dostatočné skúsenosti, personálne a technické vybavenie [14].

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Medzinárodné odporúčania

V ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline hodnotila komisia dve liečivá: nintedanib a pirfenidón.

- Pirfenidón zhodnotili ako sľubnú terapiu pre PPF bez IPF. Pirfenidón nemá EMA registráciu v danej indikácii a nie je na Slovensku kategorizovaný.
- Nintedanib je odporúčaný na liečbu PPF u pacientov, u ktorých zlyhala štandardná liečba (podmienečné odporúčanie, dôkaz nízkej kvality). Štandardná liečba sa môže medzi pacientami líšiť. Mnohí pacienti absolujú imunosupresívnu liečbu v snahe stabilizovať alebo zvrátiť počiatočné ochorenie. U niektorých pacientov by štandardným manažmentom mohlo byť pozorovanie. V mnohých ILD chýbajú usmernenia pre štandardnú starostlivosť; štandardná starostlivosť sa preto môže v jednotlivých krajinách líšiť [4].

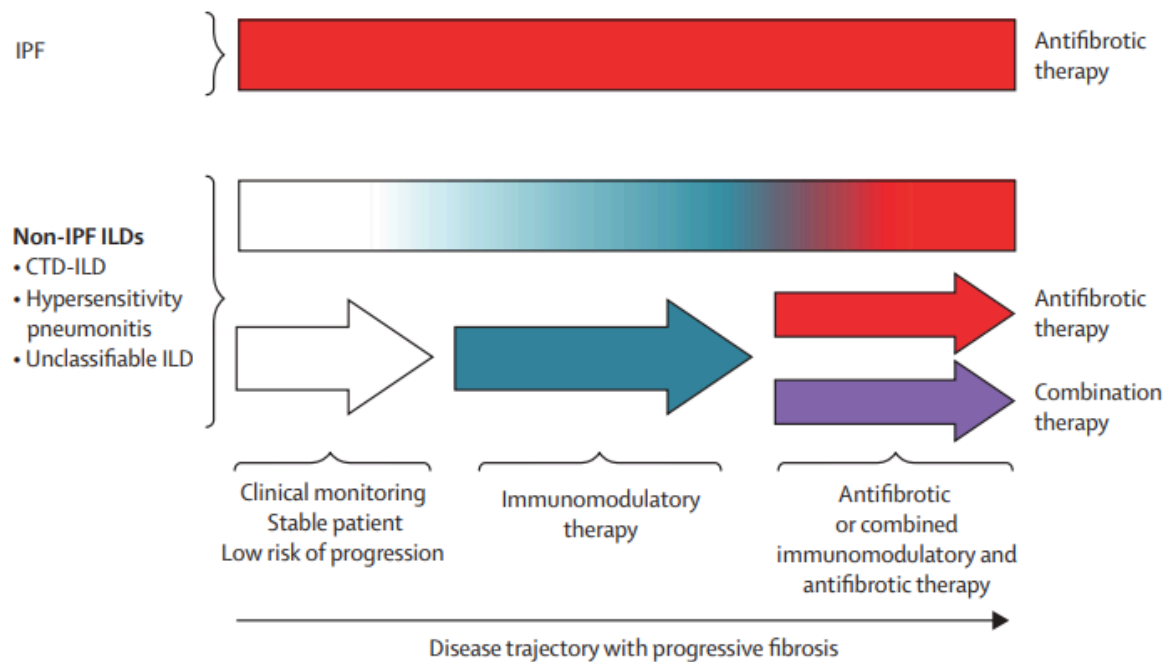
Vo vydaní článku Interstitial Lung Disease 2021 od The Lancet stratifikovali ILD na zápalové a fibrotické. Progresiou ochorenia sa môžu zápalové ILD premeniť na fibrotický fenotyp, pričom zápalové a fibrotizujúce mechanizmy môžu koexistovať ako hybné sily ochorenia. V klinickej praxi sú rozhodnutia o liečbe zložitá a multifaktoriálne, vrátane hodnotenia profilu rizika a prínosu, prístupu k lieku a financovania, komorbidít a, čo je najdôležitejšie, cieľov a preferencií pacienta. Koncepčný rámec pre liečbu ILD viď Obrázok 2 [15].

Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku je registrované liečivo nintedanib. Liečivo nie je štandardne hrazené zo zdravotného poistenia, keďže nie je kategorizované a zaradené v Zozname kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva SR.

Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť v metodologických príručkách uvádza, že na liečbu ILD sa využíva liečba najmä celkovým kortikosteroidom buď v monoterapii alebo v kombinácii s imunosupresívom (azathioprim, methotrexát, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, leflunomid, iné), prípadne biologická imunomodulačná liečba (rituximab, infliximab, iné), pričom v prípade nedostatočného efektu základnej liečby a progresii fibrotizujúceho intersticiálneho pľúcneho ochorenia je potrebné zvažovať iné možnosti liečby vrátane antifibrotickej liečby (nintedanib, pirfenidón) [14].

Obrázok 2 Konceptný rámec pre liečbu ILD



Pacienti s IPF by mali byť liečení antifibrotikami počas celého priebehu ochorenia (červený pruh). Pacienti s CTD-ILD, hypersenzitívnou pneumonitídou a neklasifikovateľnými ILD môžu vykazovať klinickú stabilitu, vyžadujúcu monitorovanie (biela časť), môžu mať prospech z imunomodulačnej liečby (modrá časť) alebo pri progresívnej fibróze môžu mať prospech z antifibrotickej liečby (červená časť). Za určitých okolností môžu pacienti vyžadovať kombinovanú imunosupresiu a antifibrotiká (fialová časť); na zaužívanie tohto prístupu sú podľa autorov potrebné ďalšie údaje. CTD-ILD = intersticiálna choroba pľúc spojená s ochorením spojivového tkaniva. ILD = intersticiálna choroba pľúc. IPF = idiopatická pľúcna fibróza.

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. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [6,7,16]

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 má 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.

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

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.

Komparátory (B0001)

V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo pre pacientov s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení. DR preto za komparátora zvolil pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. Predložený komparátor akceptujeme.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [16]

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.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [17]

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.

- 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 deznáciu v predmetnej indikácii.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [6, 7]

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 alebo reumatológ u dospelých pacientov s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD), u ktorých je FVC \geq 45% a DLCo \geq 30% < 80% referenčnej hodnoty a spĺňajú \geq 1 z nasledovných kritérií progresie počas 24 mesiacov pred vyšetrením bez ohľadu na liečbu:

- Pokles FVC \geq 10% RH alebo,
- Pokles FVC \geq 5 – < 10% RH a zvýraznenie respiračných symptómov alebo,
- Pokles FVC \geq 5 – < 10% RH a nárast rozsahu fibrózy na HRCT alebo,
- Zvýraznenie respiračných symptómov a nárast rozsahu fibrózy na HRCT.

Účinnosť liečby musí byť prehodnotená po 6 mesiacoch liečby (a ďalej tiež každých 6 mesiacov) - dyspnoe, FVC, DLCo, akútna exacerbácia, hospitalizácia pre respiračné ťažkosti.

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.

Liečbu môže indikovať reumatológ na V. Internej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava – Ružinov, na I. Internej klinike Univerzitnej nemocnici UN L. Pasteura, Košice, v Národnom ústave reumatických chorôb, Piešťany, na II. internej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava – Staré Mesto, na II. Internej klinike Univerzitnej nemocnice Martin a na Internej klinike Fakultnej nemocnice Nitra.

- Preskripčné obmedzenie: TRN, REU

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

Podľa návrhu DR hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba nintedanibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu liek Ofev na úrovni maximálnej ceny v lekárni, čo predstavuje 2 158,14 eur pri balení 150 mg x 60 kapsúl a 1 187,74 eur pri balení 100 mg x 60 kapsúl [6, 7].

V Anglicku NICE vydalo 11/2021 hodnotenie, v ktorom nintedanib odporúča ako možnosť na liečbu dospelých pacientov s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov [18].

V Českej republike je liečivo kategorizované v indikácii: „Liečba nintedanibem je hrazena u dospelých pacientů s chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem navzdory

stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu, přičemž progresivní fenotyp je definován jako relativní pokles FVC o alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou nebo relativní pokles FVC o alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou se současným zhoršováním respiračních symptomů či zvětšováním fibrotického postižení plic, nebo zhoršováním respiračních symptomů a současně zvětšováním fibrotického postižení plic; vše hodnoceno kdykoli během posledních 24 měsíců před zahájením léčby nintedanibem. Diagnóza ILD musí být potvrzena multidisciplinárním týmem příslušného specializovaného centra. Pacienti musí dále mít FVC alespoň 45 % predikovaných hodnot, TLCO alespoň 30 % a dominující fibrotické změny na HRCT. Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby (a dále také každých 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci (dušnost, FVC, TLCO, akutní exacerbace, hospitalizace pro respirační potíže).¹³

V minulosti sa DR na Slovensku 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.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [6, 7]

DR predpokladá prínos technológie na redukciu progresie ochorenia, redukcia poklesu FVC u pacientov, zníženie rizika akútnej exacerbácie a úmrtia.

¹³ 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

Klinická účinnosť nintedanibu bola hodnotená v štúdií INBUILD, v ktorej **pacienti užívajúci nintedanib dosiahli lepšie výsledky v pľúcnych ukazovateľoch – redukcia poklesu FVC** (-80,8 ml v skupine s nintedanibom a -187,87 ml v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 107,0 ml pri 10,8 mesiacov sledovania) a **menšie riziko akútnych exacerbácií alebo smrti**. Pri mediáne sledovania 19 mesiacov malo 13,9% pacientov v skupine s nintedanibom a 19,6% pacientov v skupine s placebom akútnu exacerbáciu (HR 0,67; 95% CI, 0,46–0,98; p=0,04; čo predstavuje štatisticky signifikantné zníženie rizika akútnej exacerbácie o 33%).

Nintedanib **nevedol k štatisticky signifikantným zmenám v ukazovateli mortalita** (HR 0,78; 95% CI, 0,50–1,21; p=0,26). Z výsledkov vyplýva, že pri mediáne sledovania 19 mesiacov zomrelo 10,8% pacientov v skupine s nintedanibom a 13,6% pacientov v skupine s placebom, čo predstavuje 22% zníženie rizika úmrtia u pacientov liečených liekom Ofev.

Prínos v ukazovateli mortalita sme akceptovali, hoci bol štatisticky nesignifikantný. Dôvodom bola podobnosť ochorení PF-ILD a idiopatická pľúcna fibróza (IPF) v prežívaní a predpokladaný štatisticky signifikantný dlhodobý prínos v ochorení IPF na základe dlhodobých dát. Túto argumentáciu akceptovali NICE aj SÚKL.

Nintedanib **nezmenil štatisticky signifikantne kvalitu života. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá.** Vedľajšie účinky sa vyskytli u 95,5% pacientov v ramene s nintedanibom a 89,4% pacientov v ramene s placebom, pričom najčastejším vedľajším účinkom bola v oboch ramenách hnačka. **Neistotou je dĺžka štúdie 1-1,5 roka, pričom pri nintedanibe sa očakáva celoživotná liečba.**

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

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

- OS (overall survival; celkové prežívanie). OS predstavuje čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny počas 52 týždňov.
- Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC, vid' 3.1.3 Diagnostika ochorenia). Vypočítaná bola z meraní získaných počas 52 týždňov liečby.
- Čas do prvej akútnej exacerbácie. Akútne exacerbácie boli definované ako akútne, klinicky významné zhoršenie dýchania, spĺňajúce všetky nasledujúce kritériá: akútne zhoršenie alebo rozvoj dýchavičnosti do 30 dní; CT s novou obojstrannou ground glass opacitami alebo konsolidáciou so vzorom fibrotizujúcejILD; zhoršenie, ktoré nie je vysvetlené srdcovým zlyhaním alebo tekutinovým preťažením. Infekcia nebola vylučovacím kritériom pre akútnu exacerbáciu.
- Kvalita života – meraná pomocou dotazníka K-BILD (z angl. King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCT, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s intersticiálnymi pľúcnyimi ochoreniami s progresívnym fenotypom, ktorým bol podávaný liek Ofev. Komparátorom v štúdiu mohlo byť v súlade s PICO placebo. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie (vid' Tabuľka 3). Ako relevantná klinická štúdia bola identifikovaná štúdia INBUILD [19], ktorú DR predložil DR vo farmako-ekonomickom rozbere.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT02999178	INBUILD	nintedanib	placebo	663 (z toho 332 v skupine s nintedanibom)	04/2019

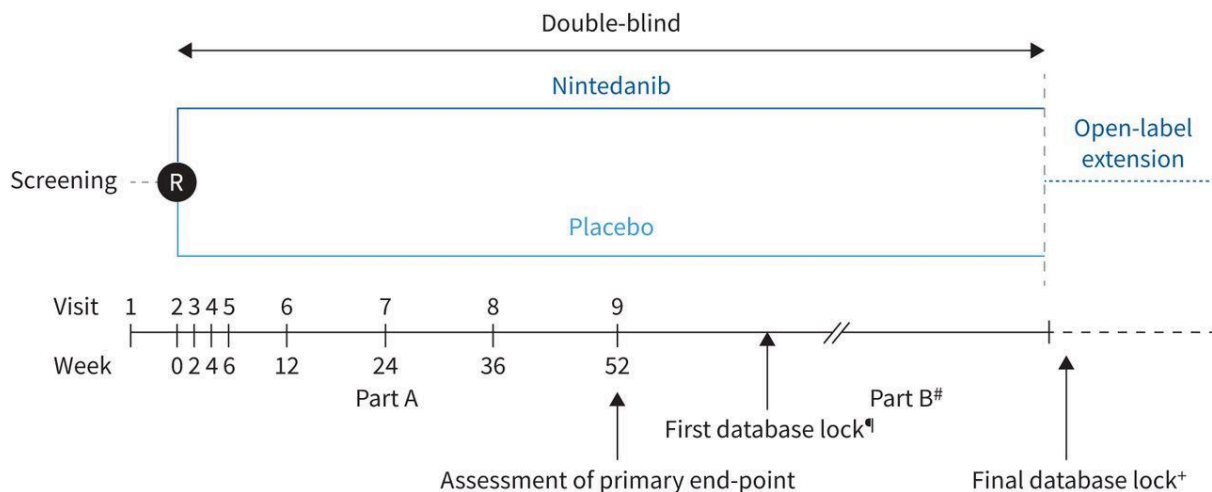
Zdroj: [19]

Popis klinickej štúdie INBUILD (hlavná štúdia v predložnom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [19]

- INBUILD je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť nintedanibu počas 52 týždňov u pacientov s PF-ILD. Štúdia prebiehala v 153 centrách v 15 krajinách.
- Pre každého pacienta štúdia pozostávala z 2 častí: časť A, ktorá zahŕňala 52 týždňovú liečbu, a časť B, variabilné liečebné obdobie po 52. týždni, počas ktorého pacienti pokračovali v zaslepenej randomizovanej liečbe, kým všetci pacienti neukončili skúšanie. Pacienti, ktorí prerušili liečbu, boli požiadaní, aby sa zúčastnili všetkých plánovaných návštev, vrátane návštevy na konci liečby a poslednej návštevy o 4 týždne neskôr. Pacienti, ktorí boli na konci časti B stále liečení, mali nárok na vstup do otvorenej predĺženej jednoramennej štúdie (INBUILD-ON, vid' 4.4.3). Finálne uzamknutie databázy sa uskutočnilo po tom, čo všetky subjekty dokončili poslednú návštevu alebo vstúpili do INBUILD-ON.
- Dizajn štúdie vid' Obrázok 3.

Obrázok 3: Dizajn štúdie INBUILD



Zdroj: [20]

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [19]

- Vek ≥ 18 rokov pri Návšteve 1
- Pacienti s lekárom diagnostikovaným intersticiálnym pľúcnym ochorením (ILD), ktorí spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií pre progresívnu fibrotizujúcu intersticiálnu pľúcnu chorobu (PF-ILD) do 24 mesiacov od skriningovej návštevy (1. návšteva), napriek liečbe neschválenými liekmi používanými v klinickej praxi na liečbu ILD podľa hodnotenia skúšajúceho (pozri Kritériá vylúčenia pacientov zo štúdie):
 - klinicky významný pokles FVC (%) referenčnej hodnoty na základe relatívneho poklesu $\geq 10\%$
 - menej významný pokles FVC (%) referenčnej hodnoty na základe relatívneho poklesu $\geq 5 - <10\%$ v kombinácii so zhoršením respiračných symptómov
 - menej významný pokles FVC (%) referenčnej hodnoty na základe relatívneho poklesu $\geq 5 - <10\%$ v kombinácii so zvyšujúcim sa rozsahom fibrotických zmien hrudníka viditeľných zobrazovacími metódami
 - zhoršenie respiračných symptómov, ako aj narastajúci rozsah fibrotických zmien hrudníka viditeľných zobrazovacími metódami (Poznámka: Zmeny, ktoré možno pripísať iným komorbiditám, napr. infekciám, srdcovému zlyhaniu, musia byť vylúčené. Neschválené lieky používané v klinickej praxi na liečbu ILD zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na, kortikosteroid, azatioprin, mykofenolát mofetil, n-acetylcysteín (NAC), rituximab, cyklofosamid, cyklosporín, takrolimus).
- Fibrózne pľúcne ochorenie na HRCT, definované ako fibrózna abnormalita s trakčnou bronchiektáziou s/bez honeycombingu, s rozsahom ochorenia $>10\%$, uskutočnené do 12 mesiacov od návštevy 1
- Pre pacientov so základným ochorením spojivového tkaniva (CTD): stabilná CTD definovaná nezačatím novej liečby alebo ukončením liečby CTD počas 6 týždňov pred návštevou 1
- DLCo (upravené pre Hb pri Návšteve 1): $\geq 30\%$ - $<80\%$ referenčnej hodnoty pri Návšteve 2
- FVC $\geq 45\%$ referenčnej hodnoty pri Návšteve 2
- Kritériá vylúčenia pacientov zo štúdie:
 - Aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu pri Návšteve 1
 - Bilirubín $> 1,5$ x nad hornou hranicou normálu pri Návšteve 1
 - Klírens kreatinínu < 30 ml/min vypočítaný podľa vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta pri návšteve 1 (Poznámka: Laboratórne parametre z Návštevy 1 musia spĺňať laboratórne prahové hodnoty. Laboratórne výsledky Návštevy 2 mali byť dostupné až po randomizácii. V prípade, že pri Návšteve 2 výsledky nespĺňali vstupné kritériá, skúšajúci mal rozhodnúť, či je opodstatnené, aby pacient nebol vylúčený z klinickej štúdie. Je potrebné zdokumentovať odôvodnenie rozhodnutia. Laboratórne parametre, ktoré sa pri Návšteve 1 zistia ako abnormálne, môžu byť opätovne testované (raz), ak sa abnormalita považuje za chybu merania (t. j. v nedávnej anamnéze pacienta nedošlo k žiadnemu abnormálnemu výsledku tohto testu a žiadny súvisiaci

klinický príznak) alebo za výsledok dočasného a reverzibilného zdravotného stavu po jeho vyriešení).

- Pacienti s chronickým ochorením pečene (Child Pugh A, B alebo C porucha funkcie pečene)
- Predchádzajúca liečba nintedanibom alebo pirfenidónom.
- Iná experimentálna liečba bola prijatá do 1 mesiaca alebo 6 polčasov (podľa toho, čo bolo väčšie) pred skriningovou návštevou (Návšteva 1).
- Použitie ktoréhokoľvek z nasledujúcich liekov na liečbu ILD: azatioprín (AZA), cyklosporín, mykofenolát mofetil, takrolimus, perorálne kortikosteroidy (OCS) >20 mg/deň a kombinácia OCS+AZA+NAC v priebehu 4 týždňov Návštevy 2, cyklofosfamid do 8 týždňov od Návštevy 2, rituximab do 6 mesiacov od Návštevy 2.
[Poznámka: Pacienti, ktorých reumatoidná artritída/ochorenie spojivového tkaniva sú liečené týmito liekmi, by nemali byť zvažovaní pre účasť v štúdiu, pokiaľ nie je medicínsky indikovaná zmena v liečbe RA/CTD (pozri Kritériá zaradenia)]
- Diagnóza idiopatickej pľúcnej fibrózy na základe pokynov ATS/ERS/JRS/ALAT z roku 2011
- Významná pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH) definovaná ktorýmkoľvek z nasledujúcich:
 - Predchádzajúce klinické alebo echokardiografické dôkazy signifikantného zlyhania pravého srdca
 - Anamnéza katetrizácie pravého srdca vykazujúca srdcový index ≤ 2 l/min/m²
 - PAH vyžadujúca liečbu epoprostenolom/treprostnilom
 - Primárna obštrukčná fyziológia dýchacích ciest (predbronchodilatancia FEV1/FVC < 0,7 pri Návšteve 1).
 - Podľa názoru skúšajúceho iné klinicky významné pľúcne abnormality.
- Veľké extrapulmonálne fyziologické obmedzenie (napríklad abnormalita hrudnej steny, veľký pleurálny výpotok)
- Kardiovaskulárne ochorenia, niektoré z nasledujúcich:
 - Ťažká hypertenzia, nekontrovaná liečbou ($\geq 160/100$ mmHg), do 6 mesiacov od Návštevy 1
 - Infarkt myokardu do 6 mesiacov od Návštevy 1
 - Nestabilná srdcová angína do 6 mesiacov od Návštevy 1
- Riziko krvácania:
 - Genetická predispozícia
 - Fibrinolýza alebo plná dávka terapeutickú 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 pred Návštevou 1
 - Hemoptýza alebo hematúria alebo aktívne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy do 3 mesiacov pred Návštevou 1
 - Veľké poranenie alebo chirurgický zákrok do 3 mesiacov pred Návštevou 1 (na uvážení skúšajúceho)
 - Medzinárodný normalizovaný pomer > 2, predĺženie protrombínového času (PT) a parciálneho trombotoplastínového času (PTT) o >1,5x nad hornou hranicou normálu
- Anamnéza trombotickej príhody (vrátane mŕtvice a prechodného ischemického ataku) do 12 mesiacov od Návštevy 1
- Známa precitlivosť na skúšaný liek alebo jeho zložky (t.j. sójový lecitín)
- Pacienti s alergiou na arašidy
- Iné ochorenie, ktoré môže interferovať s testovacími postupmi alebo podľa úsudku skúšajúceho, môže interferovať s účasťou na skúšaní alebo môže ohroziť pacienta pri účasti na tomto skúšaní.
- Stredná dĺžka života pre ochorenie iné ako ILD < 2,5 roka (hodnotenie vyšetrovateľom)
- Plánované veľké chirurgické zákroky
- Ženy, ktoré sú tehotné, dojčia alebo plánujú otehotnieť počas skúšania
- Ženy vo fertilnom veku*, ktoré nie sú ochotné alebo schopné používať vysoko účinné metódy antikoncepcie podľa Medzinárodnej konferencie o harmonizácii M3, ktorých výsledkom je nízka miera zlyhania menej ako 1 % ročne, ak sa používajú dôsledne a správne, ako aj jedna bariérová metóda pre 28 rokov dní pred a 3 mesiace po podaní nintedanibu

*Žena je považovaná za plodnú, t. j. za plodnú, od menarché a až do postmenopauzy, pokiaľ nie je trvalo sterilná. Medzi metódy trvalej sterilizácie patrí hysterektómia, bilaterálna salpingektómia a bilaterálna ooforektómia.

- Aktívne zneužívanie alkoholu alebo drog (podľa názoru vyšetrovateľa)
- Pacienti, ktorí nie sú schopní porozumieť alebo dodržiavať skúšobné postupy vrátane vyplnenia dotazníkov, ktoré si sami zadali, bez pomoci.

Hlavné ukazovatele štúdie [19]

- Primárnym ukazovateľom štúdie, ktoré sú súčasťou PICO tohto hodnotenia, bola ročná miera poklesu vynútenej vitálnej kapacity v celkovej populácii
- Sekundárnymi ukazovateľmi štúdie, ktoré sú súčasťou PICO tohto hodnotenia, boli absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v K-BILD dotazníku¹⁴ (z angl. King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) v celkovom skóre v 52. týždni v celkovej populácii, čas do prvej akútnej exacerbácie alebo smrti v 52. týždni v celkovej populácii, OS.

Opis populácie [21]

- Priemerný vek populácie bol 65,8 rokov (65,2 v skupine s nintedanibom a 66,3 v skupine s placebom)
- Zastúpenie mužov v populácii bol 53,7% (53,9% v skupine s nintedanibom a 53,5% v skupine s placebom)
- Zastúpenie bývalých alebo súčasných fajčiarov bolo 51% (50,9% v skupine s nintedanibom a 51,1% v skupine s placebom)
- Zastúpenie pacientov s HRCR fibrotickým vzorom podobným UIP bolo 62,1% (62,0% v skupine s nintedanibom a 62,2% v skupine s placebom)
- Priemerná FVC bola 69% referenčnej hodnoty (68,7% v skupine s nintedanibom a 69,3% v skupine s placebom).
- KlinickéILD diagnózy v celkovej populácii vid Tabuľka 4.

Tabuľka 4: KlinickéILD diagnózy v štúdiu INBUILD

Diagnóza	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
	n (%)	
Hypersenzitívna pneumónia	84 (25,3)	89 (26,9)
AutoimunitnéILD		
• Celkový počet	82 (24,7)	88 (26,6)
• ILD spojené s reumatoidnou artritídou	42 (12,7)	47 (14,2)
• ILD spojené so systémovou sklerózou	23 (6,9)	16 (4,8)
• ILD spojené so zmiešanými chorobami spojivového tkaniva	7 (2,1)	12 (3,6)
• ILD spojené s inými autoimunitnými ochoreniami	10 (3,0)	13 (3,9)
Idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia	64 (19,3)	61 (18,4)
Neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia	64 (19,3)	50 (15,1)
InéILD*	38 (11,4)	43 (13,0)

* Zahŕňa sarkoidózu, ILD súvisiace s expozíciou a iné
n= počet pacientov

Zdroj: [21]

Čas analýzy dát

- Priemerná dĺžka liečby počas 52 týždňov bola 10,3 mesiacov v skupine s nintedanibom a 11,2 mesiacov v skupine s placebom (spolu priemerne 10,8 mesiacov). Medián trvania liečby počas 52 týždňov bol 12,2 mesiacov pre nintedanib aj placebo [20, 21, 22].

¹⁴ Dotazník venujúci sa vplyvu ILD na každodenný život pacientov; dotazník má 15 otázok z oblasti dýchavičnosti a aktivity, psychologických faktorov a symptómov hrudníka. Celkové skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav. Zmena medzi 4 až 8 bodmi predstavuje významnú zmenu.

- Priemerné trvanie expozície pred prvým uzatvorením databázy bolo 15,0 mesiacov v skupine s nintedanibom a 16,2 mesiacov v skupine s placebom (spolu priemerne 15,6 mesiacov) [20, 21].
- Priemerné trvanie expozície pred finálnym uzatvorením databázy bolo 15,6 mesiacov v skupine s nintedanibom a 16,8 mesiacov v skupine s placebom (spolu priemerne 16,2 mesiacov). Medián expozície lieku Ofev počas celého skúšania bol 17,4 mesiaca. Medián času sledovania pre koncové ukazovatele času do udalosti bolo ~19 mesiacov [6, 7, 20, 21].

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

Z výsledkov štúdie INBUILD vyplýva, že pri finálnom uzavretí databázy zomrelo 10,8% v skupine s nintedanibom a 13,6% v skupine s placebom, čo predstavuje pomer rizík 0,78 (95% CI, 0,50-1,21; p=0,26) [20, 21]. Výsledky populácie pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) vid' Tabuľka 5. Rozdiely medzi ramenami sú vo všetkých fázach štatisticky nesignifikantné.

Tabuľka 5: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli mortalita

	52 týždňová analýza		Prvé uzavretie databázy		Finálne uzavretie databázy	
Priemerná dĺžka trvania liečby	10,8 mesiacov		15,6 mesiacov		16,2 mesiacov	
Intervencia	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Počet úmrtí (%)	16 (4,8)	17 (5,1)	27 (8,1)	38 (11,5)	36 (10,8)	45 (13,6)
HR	0,94 (95% CI, 0,47-1,86, p hodnota neuvedená)		0,70 (95% CI, 0,43-1,15, p hodnota neuvedená)		0,78 (95% CI, 0,50-1,21; p=0,26)	

n= počet pacientov

Zdroj: [20, 21]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Priemerná ročná miera poklesu FVC

- Priemerná ročná miera poklesu FVC v celkovej populácii v 52. týždni bola -80,8 ml/rok v skupine s nintedanibom a -187,87 ml/rok v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 107,0 (65,4-148,5; P<0.001), vid' Tabuľka 6 [21]. Výsledky ročnej miery poklesu FVC v celkovej populácii pri prvom a finálnom uzavretí databázy neboli zverejnené. Výsledok poukazuje štatisticky významne na spomalenie progresieILD pri použití nintedanibu.

Tabuľka 6: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli priemerná ročná miera poklesu FVC

	52 týždňová analýza	
Dĺžka trvania liečby	10,8 mesiacov	
Intervencia	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Priemerná ročná miera poklesu FVC (ml/rok)	-80,8	-187,87
Rozdiel (ml)*	107,0 (65,4-148,5; P<0.001)	

*Rozdiel v ročnej miere poklesu hodnôt FVC medzi skupinami

n= počet pacientov

Zdroj: [21]

Čas do prvej akútnej exacerbácie alebo smrti

- Počas finálneho uzavretia databázy bolo zastúpenie pacientov, ktorí mali akútnu exacerbáciu intersticiálnej choroby pľúc alebo zomreli, 13,9% v skupine s nintedanibom a 19,6% v skupine s placebom, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel v pomere rizík - 0,67 (95% CI, 0,46-0,98; p=0,04) [20, 21]. Výsledky vid' Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli čas do prvej akútnej exacerbácie alebo smrti

	52 týždňová analýza		Prvé uzavretie databázy		Finálne uzavretie databázy	
Priemerná dĺžka trvania liečby	10,8 mesiacov		15,6 mesiacov		16,2 mesiacov	
Intervencia	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Čas do prvej akútnej exacerbácie alebo smrti (počet pacientov/%)	26 (7,8)	32 (9,7)	41 (12,3)	59 (17,8)	46 (13,9)	65 (19,6)
HR	0,80 (95 % CI, 0,48-1,34, p hodnota neuvedená)		0,68 (95% CI, 0,46-1,01, p hodnota neuvedená)		0,67 (95% CI, 0,46-0,98; p=0.04)	

n= počet pacientov

Zdroj: [20,21]

Kvalita života (D0012, D0013) [21]

Kvalita života, meraná dotazníkom K-BILD, preukázala adjustovanú priemernú absolútnu zmenu oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre v 52. týždni hodnoty 0,55 bodu v skupine s nintedanibom a -0,79 bodu v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel medzi skupinami 1,34 bodu (95 % CI, -0,31 až 2,98), vid' Tabuľka 8. Výsledky kvality života pri prvom a finálnom uzavretí databázy neboli zverejnené. Z výsledkov vyplýva, že v kvalite života medzi skupinami s nintedanibom a placebom nenastali štatisticky významné rozdiely.

Tabuľka 8: Výsledky štúdie INBUILD v ukazovateli kvalita života

	52 týždňová analýza	
Dĺžka trvania liečby	10,8 mesiacov	
Intervencia	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Adjustovaná priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre v K-BILD dotazníku (body)	0,55	-0,79
Rozdiel (body)*	1,34 (95 % CI, -0,31 až 2,98, p hodnota neuvedená)	

*Rozdiel v adjustovanej priemernej absolútnej zmene oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka K-BILD medzi skupinami

n= počet pacientov

Zdroj: [21]

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 placebom bola hodnotená na základe štúdie INBUILD [19], vid' Tabuľka 9.

Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT02999178	INBUILD	nintedanib	placebo	663 (z toho 332 v skupine s nintedanibom)	04/2019

Zdroj: [19]

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky štúdie INBUILD pri finálnom uzavretí databázy [23]

- Počas celého skúšania malo podobné zastúpenie pacientov v skupine s nintedanibom (98,2%) a placebom (93,1%) akékoľvek nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytli častejšie u pacientov v skupine s nintedanibom (22,0%) ako v skupine s placebom (14,5 %).
- Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 44,3 % pacientov v skupine s nintedanibom a u 49,5 % pacientov v skupine s placebom. Najčastejšími závažnými nežiaducimi udalosťami v skupine s nintedanibom a placebom boli pneumónia (7,2 % a 4,8 %) a progresia ILD (5,7 % a 13,6 %). Podiel pacientov s fatálnymi nežiaducimi udalosťami v skupine s nintedanibom (6,3 %) bol nižší ako v skupine s placebom (10,9 %).
- Najčastejším nežiaducim účinkom bola hnačka, hlásená u 72,3 % pacientov v skupine s nintedanibom a u 25,7 % pacientov v skupine s placebom. K trvalému prerušeniu liečby viedla u 6,3 % pacientov v skupine s nintedanibom a 0,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo.
- Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u viac než 10 pacientov zo 100 liečených počas celej štúdie, vid' Tabuľka 10.

Tabuľka 10: Najčastejšie vedľajšie účinky v štúdiu INBUILD pri finálnom uzavretí databázy.

Vedľajšie účinky	Finálne uzavretie databázy (19 mesiacov)			
	Nintedanib (n=332)		Placebo (n=331)	
	n (%)	Pomer vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli u viac než 10 pacientov zo 100 liečených počas celej štúdie	n (%)	Pomer vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli u viac než 10 pacientov zo 100 liečených počas celej štúdie
Hnačka	240 (72,3)	136,4	85 (25,7)	23,0
Nevoľnosť	100 (30,1)	30,8	33 (10,0)	7,6
Vracanie	64 (19,3)	17,3	16 (4,8)	3,5
Bolesť brucha	62 (18,7)	16,7	19 (5,7)	4,2
Zápal nosohltanu	54 (16,3)	13,9	48 (14,5)	11,4
Znížená chuť do jedla	54 (16,3)	14,0	23 (6,9)	5,1
Dýchavičnosť	52 (15,7)	12,9	57 (17,2)	13,3
Bronchitída	48 (14,5)	12,1	64 (19,3)	15,4
Strata hmotnosti	49 (14,8)	12,4	18 (5,4)	3,9
Zvýšená hladina alanín aminotransferázy	49 (14,8)	12,4	13 (3,9)	2,8
Zvýšená hladina asparát aminotransferázy	43 (13,0)	10,8	13 (3,9)	2,8
Kašeľ	40 (12,0)	9,8	51 (15,4)	12,1
Progresia ILD	28 (8,4)	6,5	56 (16,9)	12,7

n= počet pacientov

Zdroj: [23]

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 [16]. 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

Klinická účinnosť nintedanibu bola hodnotená v štúdií INBUILD, v ktorej pacienti užívajúci nintedanib dosiahli lepšie výsledky v pľúcnych ukazovateľoch – redukcia poklesu FVC (-80,8 ml v skupine s nintedanibom a -187,87 ml v skupine s placebom, čo predstavuje rozdiel 107,0 ml pri priemernom trvaní liečby 10,8 mesiacov) a menšie riziko akútnych exacerbácií alebo smrti. Pri priemernom trvaní liečby 16,2 mesiacov a mediáne sledovania 19 mesiacov malo 13,9% pacientov v skupine s nintedanibom a 19,6% pacientov v skupine s placebom akútnu exacerbáciu (HR 0,67; 95% CI, 0.46–0.98; $p=0.04$; čo predstavuje štatisticky významné zníženie rizika akútnej exacerbácie o 33%).

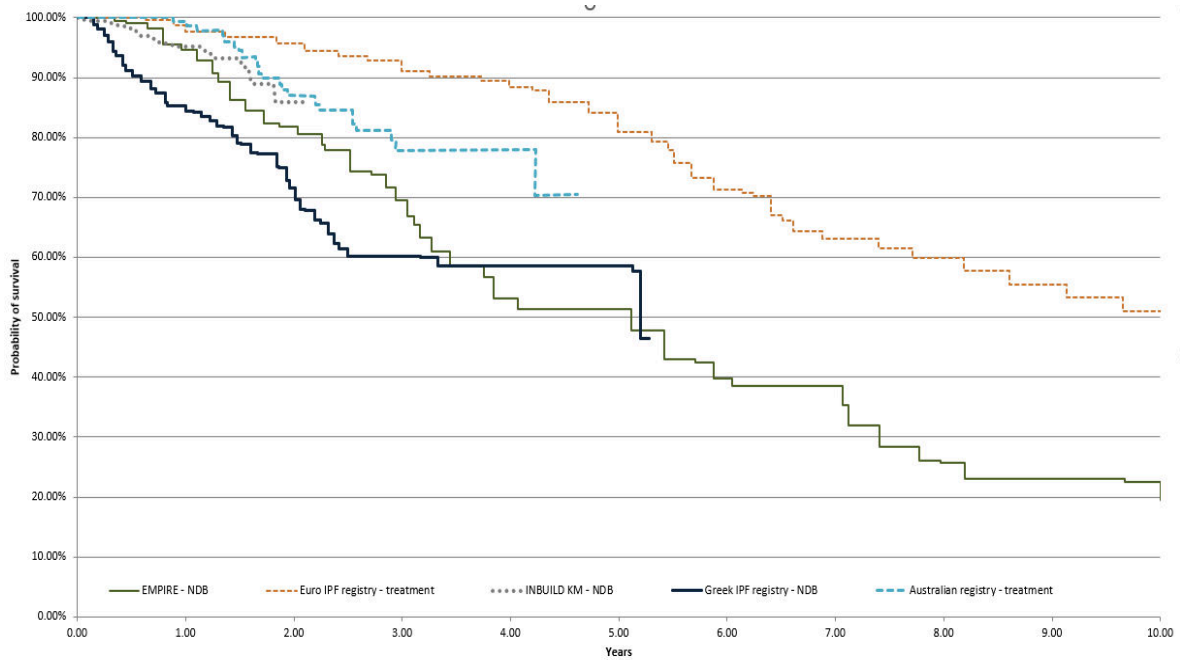
Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli mortalita (HR 0,78; 95% CI, 0,50-1,21; $p=0,26$). Z výsledkov vyplýva, že pri mediáne sledovania 19 mesiacov zomrelo 10,8% pacientov v skupine s nintedanibom a 13,6% pacientov v skupine s placebom, čo predstavuje 22% zníženie rizika úmrtia u pacientov liečených liekom Ofev. Nintedanib nezmenil štatisticky významne kvalitu života.

Prínos v ukazovateli mortalita sme akceptovali, hoci bol štatisticky nesignifikantný. Dôvodom bola podobnosť ochorení podobnosť ochorení PF-ILD a idiopatická pľúcna fibróza (IPF). Ako uvádzame v časti 5, DR v rámci analýzy nákladovej efektívnosti predpokladá štatisticky významný prínos v OS na základe argumentu, že ochorenia PF-ILD a IPF majú rovnaké prežívanie. Toto tvrdenie doložil v Anglicku a Českej republike výsledkami štúdií Brown et al. (2020) [24] a Simpson et al. (2020) [25], ktoré akceptovali NICE [18] aj SÚKL [26]. Je však spojené s neistotou, keďže stále ide o rôzne ochorenia, napr. postihujú rôzne populácie pacientov.

Zároveň OS dáta pre ochorenie IPF z randomizovaných klinických štúdií INPULSIS-1 a 2 však boli tiež krátkodobé a nepreukázali štatisticky významný prínos nintedanibu (HR 0,70, 95% CI 0,43 – 1,12) [27]. DR navyše pre ochorenie IPF poskytol dlhodobé observačné dáta z niekoľkých registrov (napr. EMPIRE, Európsky IPF register, Grécky register, Austrálsky register) pre BSC aj pre nintedanib (Obrázok 4 a Obrázok 5). V odpovedi na výzvu č. 1 poskytol DR dlhodobé OS dáta nintedanibu v liečbe IPF zo spojených klinických štúdií (TOMORROW, INPULSIS 1 a 2 a INPULSIS-ON) po vzore výsledkov v Lancaster (2019) [28] (Obrázok 6). Akceptujeme, že tieto dáta naznačujú dlhodobý prínos nintedanibu v IPF, hoci kvôli absencii dlhodobých výsledkov z RCT sú spojené s neistotou.

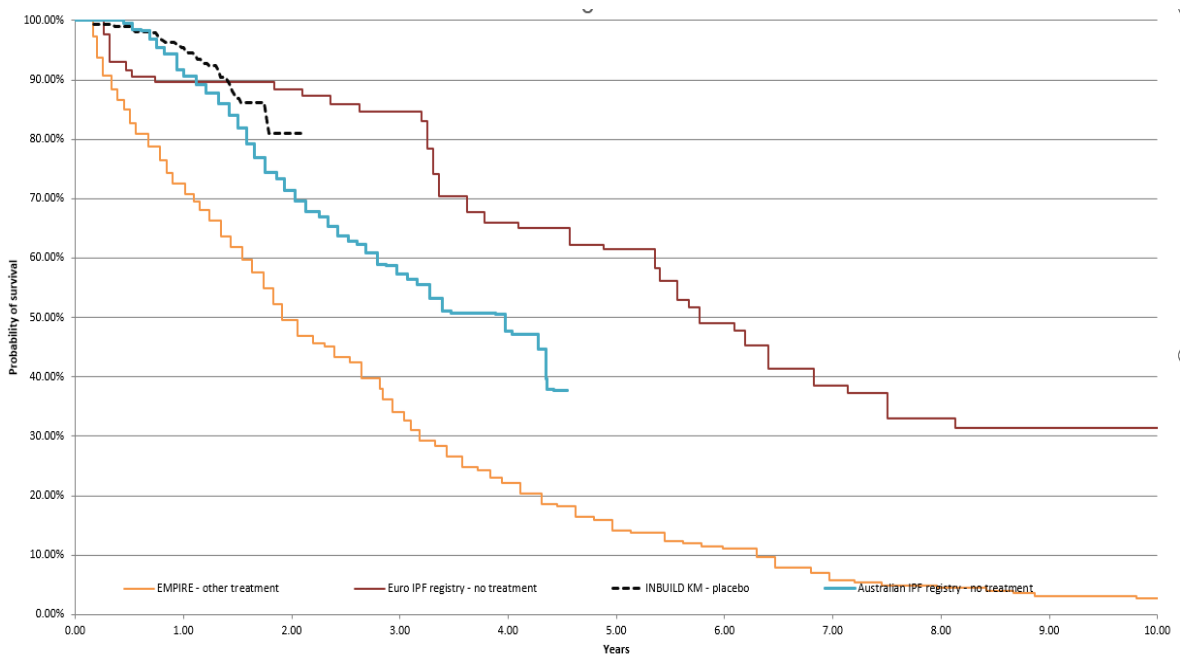
DR v odpovedi na výzvu č. 1 nepredložil dlhodobé dáta o mortalite pacientov s PF-ILD v ramene s nintedanibom na základe predbežných dát z pokračovacej štúdie bezpečnosti INBUILD-ON, ktorých dostupnosť indikuje napr. publikácia Matteson et al. (2021) [29]. DR ako dôvod uviedol, že takáto analýza nebola vykonaná či plánovaná a žiadna HTA agentúra ich nepožadovala. Napriek tomu pokladáme pozorovaný rozdiel medzi liečbami pri ochorení IPF ako vhodný indikátor pre potenciálne významný rozdiel v OS medzi ramenami s nintedanibom a BSC pri ochorení PF-ILD, a prikláňame sa tak k rozhodnutiu NICE a SÚKL.

Obrázok 4: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidómom



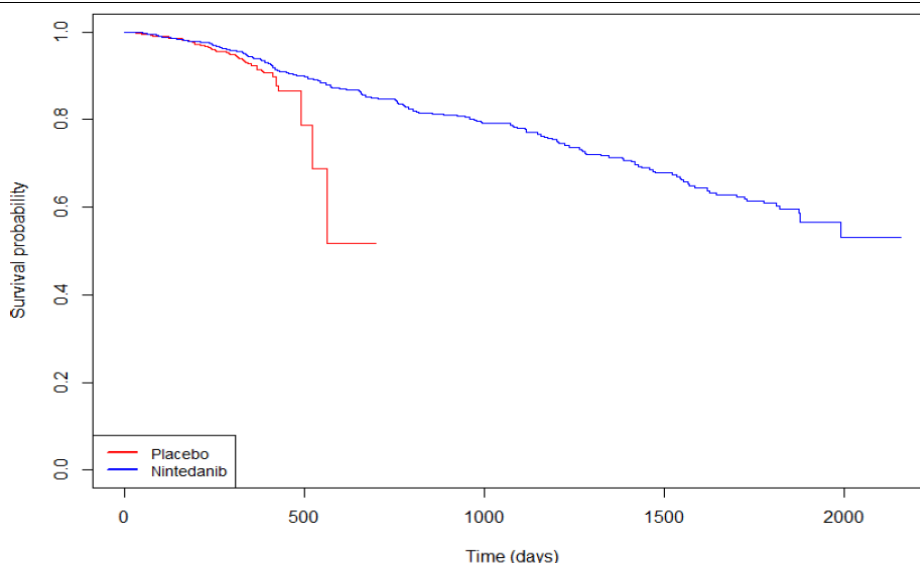
Zdroj: ekonomický model a NICE [1, str.407 - 411]:

Obrázok 5: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC



Zdroj: ekonomický model a NICE [1, str.407 - 411]:

Obrázok 6: Dlhodobé KM dáta v OS pre ochorenie IPF v ramene s nintedanibom a placebom (spojené dáta zo štúdií TOMORROW, INPULSIS 1 a 2, 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 č. 1 a NICE [1, str.407 - 411]

Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Vedľajšie účinky sa vyskytli u 95,5% pacientov v ramene s nintedanibom a 89,4% pacientov v ramene s placebom, pričom najčastejším vedľajším účinkom bola v oboch ramenách hnačka. Neistotou je dĺžka štúdie 1-1,5 roka, pričom pri nintedanibe sa očakáva celoživotná liečba.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Randomizovaný, dvojito zaslepený štúdiu INBUILD považujeme za vhodnú na analýzu klinického prínosu nintedanibu oproti placebu. IQWiG v Nemecku vyhodnotil v štúdiu INBUILD nízke riziko bias [22].

Externá validita

IQWiG v Nemecku konštatuje strednú kvalitu dôkazu o malom prínose nintedanibu v porovnaní so štandardnou liečbou, pretože nie je jasné, či sú výsledky štúdie INBUILD prenosné na iné základné ochorenia ILD, ktoré sú v štúdiu nedostatočne zastúpené alebo nie sú zastúpené [22]. Rovnaká neistota sa týka populácie pacientov na Slovensku. V Anglicku NICE skonštatoval výber populácie za dobre vykonaný a primeraný populácii v anglickej klinickej praxi [18].

Štúdie používajú adekvátny komparátor. V dôsledku exkluzných 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.

V Anglicku NICE zhodnotil, že v klinickom skúšaní INBUILD je neistota v dlhodobom liečebnom účinku nintedanibu.

NIHO sa prikláňa k tomuto názoru, keďže klinické štúdie mali dĺžku trvania liečby 1 až 1,5 roka. NICE zhodnotil, že je neistý liečebný účinok nintedanibu v prípade súbežnej konvenčnej liečby, keďže v štúdiu INBUILD sa lieky súbežne nepodávali a údaje z INBUILD nepreukázali presvedčivo, že nintedanib predlžuje život [18].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

V rámci vypracovania hodnotenia bola identifikovaná štúdia INBUILD-ON, ktorá je pokračovaním štúdie INBUILD. INBUILD-ON je otvorená predĺžená štúdia dlhodobej bezpečnosti nintedanibu u pacientov s PF-ILD [30]. Ukončenie štúdie bolo v 30/08/2022, výsledky nie sú plne zverejnené. Dostupné sú len údaje v abstrakte Matteson et al. (2021) [29], ktoré konštatujú bezpečnostný profil konzistentný s výsledkami štúdie INBUILD. Ako bolo uvedené v časti 4.3.2. DR v odpovedi na výzvu č.1, nedodal dáta o úmrtnosti z tejto štúdie, čo prispieva k neistote ohľadom klinického prínosu.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesytematického 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 2 158 eur za balenia Ofev 150 mg a 1 188 eur za balenie Ofev 100 mg eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol ICUR voči BSC vo výške █████ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola █████ eur / QALY. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje nintedanib ICUR voči BSC vo výške 58,1-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Nintedanib dosahuje klinický prínos voči komparátoru BSC(+█████ QALY). Aby bol liek Ofev nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške █████ eur za balenie Ofev 150 mg a █████ eur za balenie Ofev 100 mg, čo znamená zľavu █████ voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 158 eur za balenie Ofev 150 mg a 1 188 eur za balenie Ofev 100 mg.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške █████ z nákladovo efektívnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške █████ eur za balenie Ofev 150 mg a █████ eur za balenie Ofev 100 mg. Neistota vyplýva predovšetkým z neistého zotrvania dlhodobého prínosu nintedanibu po ukončení liečby a z extrapolácií na základe dát z krátkeho sledovania a štatisticky nesignifikantného prínosu v OS v klinickej štúdii.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s rovnakou štruktúrou ako v indikácii IPF. V hodnotení sa budeme v relevantných častiach zameriavať aj na rozdiely v nastavení modelov pre indikácie PF-ILD a IPF.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

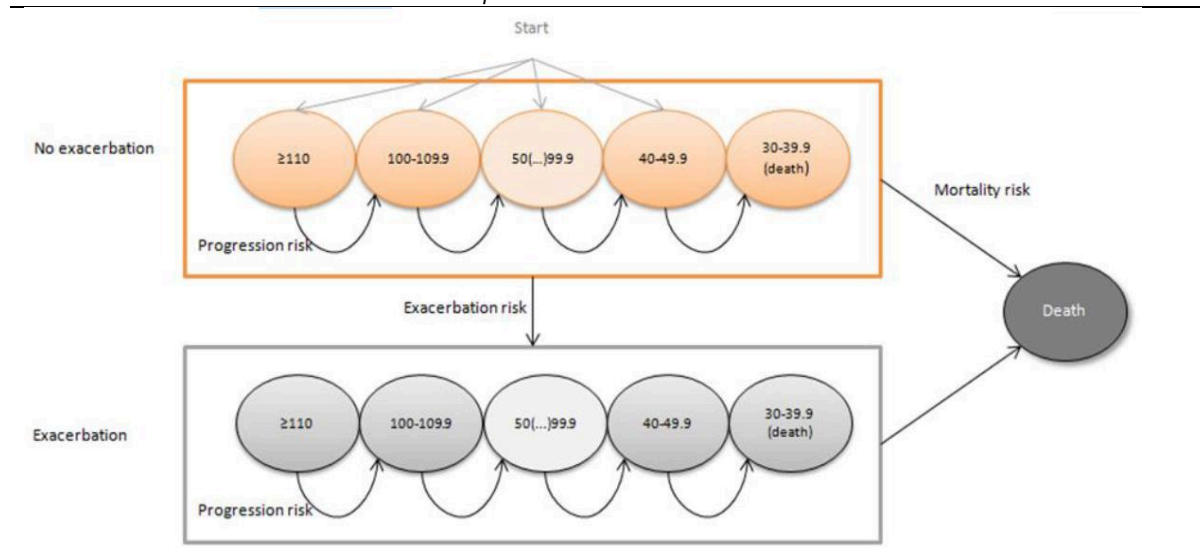
DR predložil model nákladovej efektívnosti so štruktúrou Markovovho modelu. Model zahŕňa zdravotné stavy definované hodnotami poklesu funkčnosti pľúc (predikovaná úsilná vitálna kapacita, FVC%Pred), a to bez exacerbácie alebo s exacerbáciou, a smrť. Spolu má 17 stavov (Obrázok 7). Pacienti vstupujú do modelu v niektorom zo stavov FVC%Pred bez exacerbácie. FVC%Pred má 8 stavov v intervaloch o veľkosti 10 bodov, pričom stav s najnižšou hodnotou 30 – 39,9 model pokladá za smrť. Pacienti môžu zotrvať v daných stavoch alebo prechádzajú do FVC%Pred stavov s horšími hodnotami, pričom sa nemôžu vrátiť do FVC%Pred stavu s lepšími

hodnotami. Časť pacientov prejde do o 10-bodov horšieho stavu FVC%Pred po exacerbácii, títo pacienti sa už nemôžu vrátiť do stavu bez exacerbácie. V každom stave môže pacient zomrieť. DR predpokladá rovnakú pravdepodobnosť úmrtia nezávisle od stavu FVC%Pred alebo exacerbácie.

Dĺžka cyklu je 3 mesiace. Presuny medzi stavmi sú dané krivkami OS, krivkami progresie FVC%Pred a krivkami/rizikom exacerbácie z výsledkov štúdie INBUILD pri mediáne sledovania 19 mesiacov (finálne uzavretie databázy). Porovnanie nintedanibu s komparátorom BSC je vytvorené priamym porovnaním kriviek podľa dát zo štúdie pre OS a exacerbáciu a naviazaním OR na krivku BSC pre progresiu FVC%Pred.

OS dáta zo štúdie INBUILD mali relatívne krátke sledovanie a nintedanib nepreukázal štatisticky signifikantný prínos oproti komparátoru (viac v časti 4.4.). DR následne zvolil alternatívny spôsob modelovania dlhodobého prínosu. Za predpokladu, že ochorenia PF-ILD a IPF majú rovnaký priebeh, DR použil dlhodobé OS dáta nintedanibu v liečbe IPF zo spojených klinických štúdií po vzore výsledkov v Lancaster (2019) [28]. Dáta za IPF použil na odhad parametrov, ktoré aplikoval na dáta zo štúdie INBUILD. Výsledkom sú parametrizácie KM dát získané Bayesiánskou metódou (viac v časti 5.2.4).

Obrázok 7: Štruktúra ekonomického modelu pre ochorenie PF-ILD



Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- Model s dátami s rovnakou dĺžkou sledovania a dĺžkou cyklu bol akceptovaný aj v hodnotení NICE. Štruktúra modelu bola validovaná odborníkmi v Anglicku v roku 2021. V minulosti bol podobný model akceptovaný pre indikáciu IPF [1, str. 400].
- Model je spojený s neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti a krátkeho sledovania dát v OS. NICE poukázal na nezohľadnenie vplyvu FVC%Pred a exacerbácií na OS, avšak uznal, že títo pacienti sú už zahrnutí v OS dátach a ďalšie zohľadnenie by ich započítalo dvakrát (viac v časti 5.2.4.) [1, str. 401]. DR v Anglicku poskytol alternatívny model, ktorý zahrnul aj FVC%Pred a exacerbácie, avšak výsledkom boli nerealisticky vysoký počet prežitých rokov. DR považoval za dôvod problematickosť oddelenia miery úmrtnosti medzi zdravotné stavy. NICE skonštatoval neistotu v modelovaní dlhodobého prínosu.
- Model obsahuje relevantný komparátor.
- Modelovanie dlhodobého prínosu pomocou dát za ochorenie IPF a Bayesiánskej metódy ako ďalších alternatív k bežnému modelovaniu považoval NICE za vhodné, hoci oproti bežným frekventistickým krivkám na základe KM dát zo štúdie prináša ďalšiu neistotu.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 65,8 roka a podiel mužov 53,7% (prebrané zo štúdie INBUILD). Zvolený bol doživotný časový horizont, v modeli nastavený na 50 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. NICE akceptoval rovnaké nastavenie [1, str. 402].

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR použil výsledky štúdie INBUILD s mediánom sledovania 19 mesiacov, teda po finálnom uzavretí štúdie INBUILD. Z týchto dát odvodzuje prínos nintedanibu v porovnaní s BSC. Do modelu vstupujú parametre o účinnosti a bezpečnosti v rámci OS, času do prvej akútnej exacerbácie, poklesu funkčnosti pľúc (FVC%Pred) a času do ukončenia liečby (v angl. time-to-treatment discontinuation, TTD).

Do modelu vstupujú NÚ pre obe ramená. Údaje o výskyte nežiaducich udalostí (NU) liečby boli prevzaté zo štúdie INBUILD. V modeli boli zvažované všetky NU (bez ohľadu na závažnosť), ktorých incidencia dosahovala aspoň 10 %, a ktoré boli asociované s liečbou a rozdiel vo výskyte bol aspoň 1,5x vyšší v ramene nintedanibu v porovnaní s ramenom placebo. Do modelu vstupuje výskyt NÚ v ramene s nintedanibom vs s placebom: hnačka (59% vs. 18%) nevoľnosť (24% vs. 6%), zvracanie (12% vs. 2%) a zvýšenie hladiny alanín aminotransferázy (ALT) (11% vs. 2%).

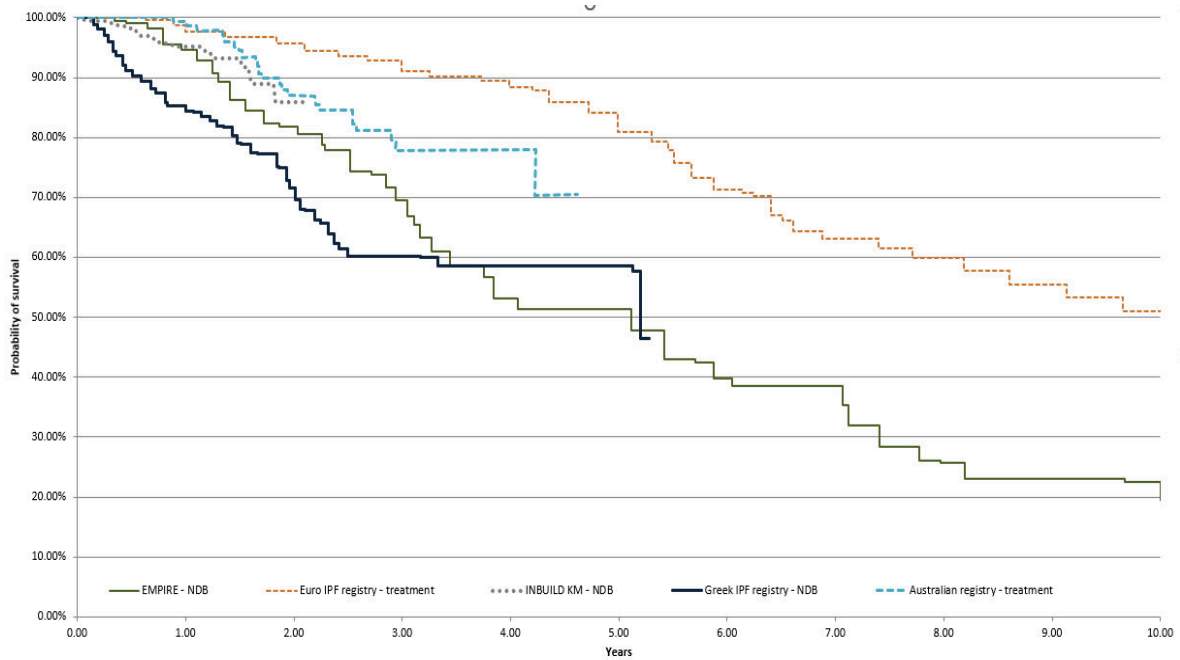
Ďalej sú v modeli zahrnuté hodnoty utilít pre kvalitu života zo štúdie INBUILD a dodatočných zdrojov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, hoci konštatujeme neistotu. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

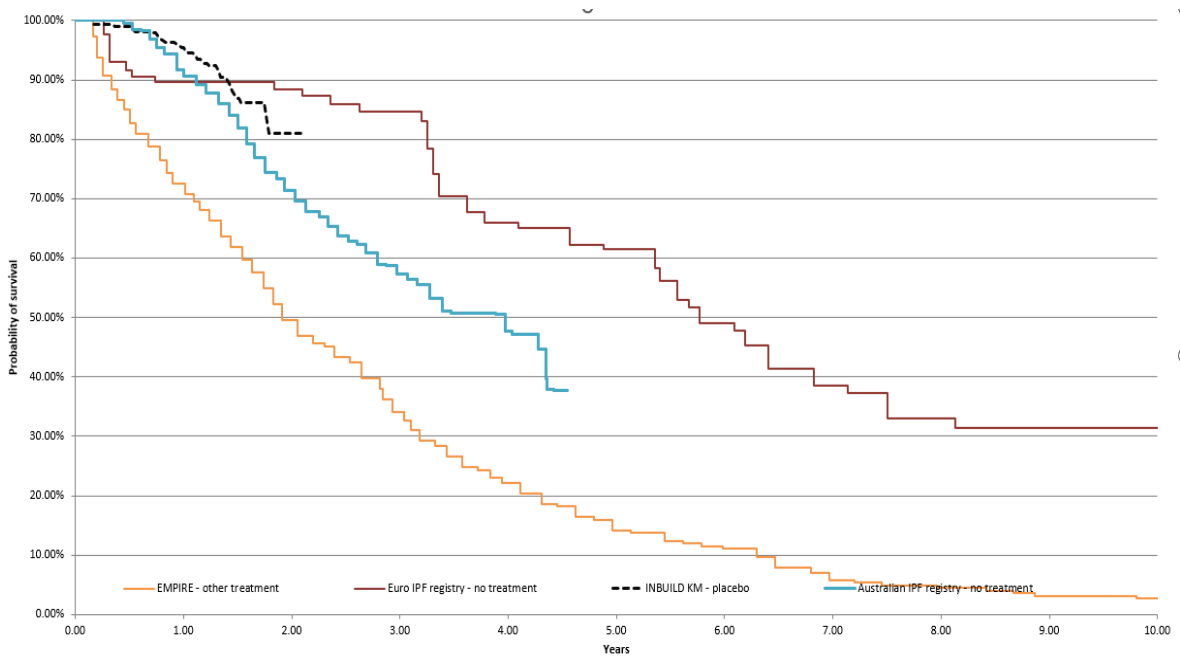
- OS dáta zo štúdie INBUILD mali relatívne krátke sledovanie a nintedanib nepreukázal štatisticky významný prínos oproti komparátoru (časť 4.2.3.). DR v podaní v podaní vo farmako-ekonomickom rozbere dostatočne nevysvetľuje, na základe akých predpokladov zohľadnil túto skutočnosť v ekonomickom modeli. Keďže však sa však výsledky modelov aj priložené údaje v samotnom modeli zhodujú s tými, ktoré sú uvedené v hodnotení NICE, predpokladáme rovnakú argumentáciu:
 - DR predpokladá významný prínos na základe argumentu, že ochorenia PF-ILD a IPF majú rovnaký priebeh. Tvrdenie doložil výsledkami štúdií Brown et al. (2020) [24] a Simpson et al. (2020) [25], ktoré akceptoval NICE [18] aj SÚKL [26]. Je však spojené s neistotou, keďže stále ide o rôzne ochorenia, ktoré postihujú rôzne populácie pacientov.
 - OS dáta pre ochorenie IPF z randomizovaných klinických štúdií INPULSIS-1 a 2 však boli tiež krátkodobé a nepreukázali štatisticky významný prínos nintedanibu (HR 0,70, 95% CI 0,43 – 1,12). DR pre ochorenie IPF poskytol dlhodobé observačné dáta z niekoľkých registrov (napr. EMPIRE, Európsky IPF register, Grécky register, Austrálsky register) pre BSC aj pre nintedanib (Obrázok 8 a Obrázok 9). V odpovedi na výzvu č. 1 poskytol DR dlhodobé OS dáta nintedanibu v liečbe IPF zo spojených klinických štúdií (TOMORROW, INPULSIS 1 a 2 a INPULSIS-ON) po vzore výsledkov v Lancaster (2019) [28] (Obrázok 10). Akceptujeme, že tieto dáta naznačujú dlhodobý prínos nintedanibu v IPF, hoci kvôli absencii dlhodobých výsledkov z RCT sú spojené s neistotou.
 - DR v odpovedi na výzvu č. 1 nepredložil dlhodobé dáta o mortalite pacientov s PF-ILD v ramene s nintedanibom na základe predbežných dát z pokračovacej štúdie bezpečnosti INBUILD-ON, ktorých dostupnosť indikuje napr. publikácia Matteson et al. (2021) [31]. DR ako dôvod uviedol, že takáto analýza nebola vykonaná či plánovaná a žiadna HTA agentúra ich nepožadovala. Napriek tomu pokladáme pozorovaný rozdiel medzi liečbami pri ochorení IPF ako vhodný indikátor pre potenciálne významný rozdiel v OS medzi ramenami s nintedanibom a BSC pri ochorení PF-ILD.
- Kritériá pre výber NÚ považujeme za netypické, ale výber akceptujeme s prihliadnutím na vysvetlenie v hodnotení NICE. DR vysvetlil, že zvolili výskyt na 10%, pretože používali všetky NÚ, nielen tie závažné. Zároveň žiadne závažné NÚ sa nevyskytli u viac ako 5% pacientov. Prípadné úpravy modelu by mali zanedbateľný dopad na ICUR [1, str. 419].

Obrázok 8: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe nintedanibom/pirfenidómom



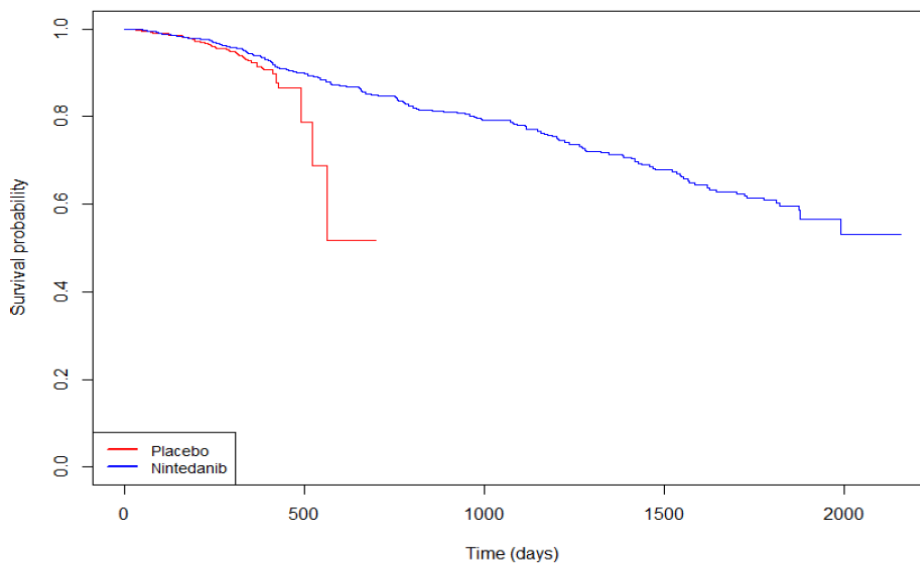
Zdroj: ekonomický model a NICE [1, str.407 - 411]:

Obrázok 9: Observačné dáta pre ochorenie IPF z registrov pri liečbe BSC



Zdroj: ekonomický model a NICE [1, str.407 - 411]:

Obrázok 10: Dlhodobé KM dáta v OS pre ochorenie IPF v ramene s nintedanibom a placebom (spojené dáta zo štúdií TOMORROW, INPULSIS 1 a 2, INPULSIS-ON)



Zdroj: odpoveď DR na výzvu č. 1 a NICE [1, str.407 - 411]

5.2.4. Dlhodobý prínos a prechodové pravdepodobnosti

Celkové prežívanie

DR vo FER predložil parametrizácie KM dát v OS zo štúdie INBUILD na základe šiestich kriviek v ramene s nintedanibom a BSC (Bayesiánska log-logistická, Bayesiánska Gamma, Bayesiánska Weibullova, frekventistická log-logistická, frequentistická Gompertzova a frekventistická Weibullova). Predložil tiež AIC a BIC hodnoty vo FER, z ktorých nebolo jasné, či ide o frekventistické alebo Bayesiánske krivky [6]. V odpovedi na výzvu č.1 DR klarifikoval, že išlo výhradne o hodnoty AIC/BIC pre Bayesiánske krivky, a dodal tiež hodnoty AIC/BIC pre frekventistické krivky (Tabuľka 11). DR na základe hodnôt AIC/BIC a vizuálneho posúdenia kriviek vo FER uviedol ako najvhodnejšiu Bayesiánsku Weibullovu krivku pre modelovanie v ramene nintedanibom a Bayesiánsku Log-logistickú krivku v ramene s BSC. DR aplikoval rovnakú pravdepodobnosť prechodu do stavu smrti bez ohľadu na stav FVC alebo výskyt exacerbácie. V základnom scenári DR nezvolil možnosť špecifického prechodu zo stavu FVC%Pred 40-49,9 do stavu 30-39,3, ktorý predstavuje smrť, pacienti aj v tomto prípade prechádzajú do stavu Smrti podľa krivky OS. DR nepoužil limitovanie prežívania všeobecnou mortalitou v populácii.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

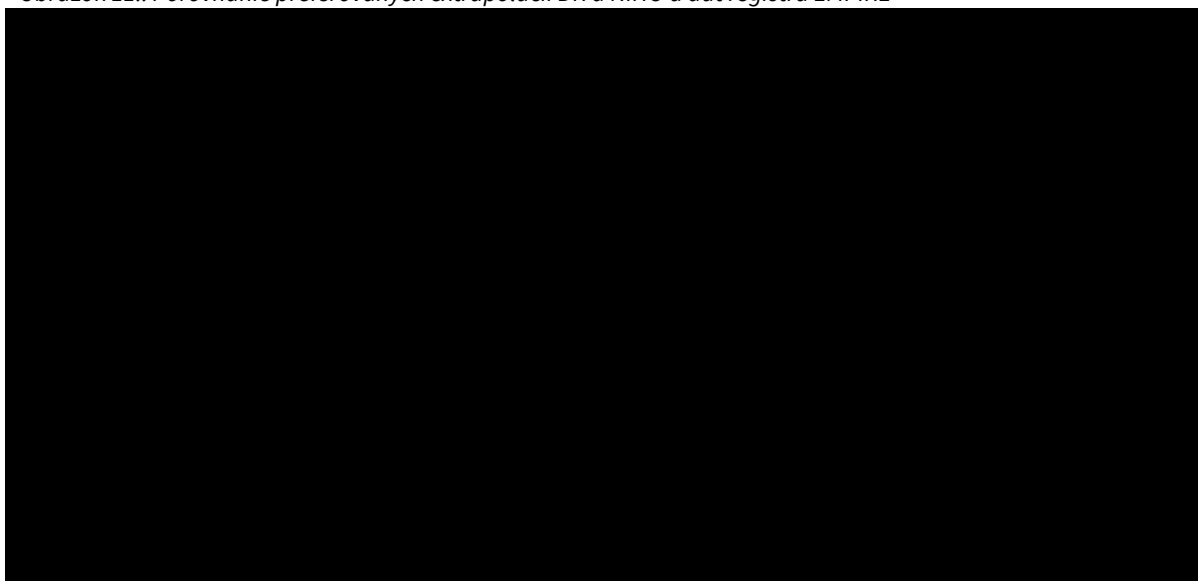
Postup **neakceptujeme, model sme upravili**. Ako vhodnejšie sme nastavili modelovanie frekventistickou Weibullovou krivkou pre obe ramená a zahrnuli sme limitáciu prežívania všeobecnou mortalitou. Zmena zvyšuje ICUR o 5,3-tisíc eur/ QALY. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- DR v odpovedi na výzvu č. 1 klarifikoval rozdiel medzi Bayesiánskymi a frekventistickými krivkami spomenutými vo FER; tento rozdiel bol podrobne popísaný v hodnotení NICE. Vzhľadom na krátke sledovanie v štúdiu INBUILD DR v snahe presnejšie zachytiť dlhodobý prínos využil podobnosť ochorení IPF a PF-ILD v prežívaní (viď časť 5.2.3). Zo spojených štúdií pre ochorenie IPF (TOMORROW (fáza 2), INPULSIS 1 a 2 (RCT, fáza 3) [32] a INPULSIS-ON (jednoramenná pokračovacia štúdia bezpečnosti) [33]) DR identifikoval pacientov podobných tým v štúdiu INBUILD metódou propensity score matching. Na dátach výslednej skupiny pacientov s IPF boli modelované bežné frekventistické krivky prežívania. DR posudzoval AIC/BIC týchto kriviek, ktoré reportoval aj vo FER (Tabuľka 12). Následne bol z daných kriviek použitý

shape parameter, ktorý ako „informative prior¹⁵“ slúžil na modelovanie KM dát zo štúdie INBUILD pre nintedanib aj BSC.

- Z ekonomického modelu a hodnotenia NICE vyplýva, že DR v žiadosti na Slovensku ako najvhodnejšie zvolil krivky, ktoré schválil NICE v konečnom rozhodnutí [18]. Z viacerých dôvodov však uprednostňujeme použitie frekventistické Weibullove krivky pre obe ramená, čo je v súlade s hodnotením českého SÚKL.
 - NICE pri výbere kriviek porovnával poskytnuté parametrizácie s observačnými dátami z registrov (viď časť 5.2.3.) a názormi odborníkov. NICE-ERG vzhľadom na neistotu spojenú s podobnosťou ochorení IPF a PF-ILD a tiež neistotu pri použití Bayesiánskej metódy odporúčala frekventistické Weibullove krivky vychádzajúce z dát štúdie INBUILD [1, str. 410]. Pri porovnaní s observačnými dátami odporúčali odborníci zvoliť krivku, ktorá sa blíži dátam z austrálskeho registra, keďže Austrália sa systémom zdravotnej starostlivosti najviac podobá Anglicku. Výsledkom boli Bayesiánske krivky pre obe ramená – log-logistická pre BSC a Weibulova pre NIN. NICE akceptoval Bayesiánsku metódu, hoci uznal neistoty, na ktoré poukazovala ERG [18].
 - Slovensko má však výrazne odlišný zdravotný systém v porovnaní s Austráliou či Anglickom. Zároveň boli slovenskí pacienti zahrnutí v registri EMPIRE. S prihliadnutím na AIC/BIC použitie frekventistických Weibullových kriviek lepšie kopíruje dáta v registri EMPIRE v oboch ramenách (Obrázok 11). Frekventistické Weibullove krivky pre obe ramená akceptoval aj SÚKL [26], čo môžeme považovať za relevantnejší zdroj vzhľadom na podobnosť zdravotného systému na Slovensku a v Českej republike. Zmena zvyšuje ICUR o 5,6-tisíc eur/ QALY.
- Rovnakú pravdepodobnosť prechodu do stavu Smrti bez ohľadu na stav FVC alebo výskyt exacerbácie akceptujeme. NICE vo svojom hodnotení kritizoval tento aspekt, keďže v klinickej praxi možno očakávať zvyšujúce sa riziko úmrtia spojené so zhoršujúcim sa stavom FVC, resp. s výskytom exacerbácie. DR v Anglicku uviedol, že tieto pravdepodobnosti sú už zahrnuté v krivke OS a ich ďalšie modelovanie by viedlo k dvojitému započítaniu. DR pre NICE poskytol aj alternatívu modelu s rôznymi pravdepodobnosťami úmrtia podľa FVC stavov, ktoré však viedli k nerealistickým výsledkom. DR to odôvodnil obtiažnosťou oddeliť úmrtia podľa stavov a celkové prežívanie [34]. Akceptujeme túto argumentáciu, ktorú sme aplikovali aj v prípade hodnotenia lieku Ofev pre indikáciu IPF, kde sme odstránili možnosť prechodu zo stavu FVC%Pred 40-49,9 do stavu 30-39,9 [35].
- Nezohľadnenie všeobecnej mortality v populácii neakceptujeme. DR v odpovedi na výzvu č. 1 nezpracoval všeobecnú mortalitu z dôvodu, že sa týka len obmedzeného počtu pacientov. Keďže krivky OS sú na konci krivky prekřížené krivkou všeobecnej mortality, zapracovali sme ju do modelu podľa úmrtnostných tabuliek ŠÚ SR pre rok 2021. Táto zmena znižuje ICUR o 779 eur/ QALY oproti základnému scenáru. V NIHO scenári po nastavení Weibullových frekventistických kriviek táto zmena znižuje ICUR o 356 eur.

Obrázok 11.: Porovnanie preferovaných extrapolácií DR a NIHO a dát registra EMPIRE



Zdroj: výsledky ekonomického modelu podľa DR a po úprave NIHO

¹⁵ distribúcia sa nazýva „informatívny prior“, ak posúva parameter smerom k určitým hodnotám.

Tabuľka 11: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie KM dát v OS (frekventistická analýza)

Distribúcia	Placebo		Nintedanib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	842,1	845,9	690,9	694,7
Weibullova	822,4	830,0	687,1	694,7
Lognormálna	825,8	833,4	690,6	698,2
Loglogistická	822,6	830,2	687,4	695,0
Gompertzova	823,4	831,0	685,4	693,0
Generalizovaná gamma	824,2	835,6	688,7	700,1

Zdroj: odpoveď DR na výzvu č.1, NICE [1, str.403]

Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre parametrizácie KM dát v OS (Bayesiánska analýza)

Distribúcia	Placebo		Nintedanib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	580,2	584	1469,0	1476,5
Weibullova	567,1	574,6	1472,0	1475,7
Lognormálna	568,7	576,2	1470,4	1478,0
Loglogistická	567,0	574,6	1469,3	1476,9
Gompertzova	568,5	576,0	1470,3	1477,9
Generalizovaná gamma	569,2	580,5	1470,7	1482,0
Gamma	567,2	574,8	1468,8	1476,4

Zdroj: [6]

Exacerbácie

Riziko vzniku exacerbácie DR v ramene s BSC aj nintedanibom odhadol pomocou parametrických funkcií, pričom na základe AIC (Tabuľka 13) vyhodnotil, že exponenciálna funkcia má najlepší fit pre obe ramená (druhé najnižšie AIC pre nintedanib a najnižšie AIC pre BSC). DR poskytol vizuálne zobrazenie exponenciálnej krivky prechodu do stavu exacerbácie a KM dát (Obrázok 13). Model neponúkal možnosť nastavenia inej parametrickej funkcie. DR využíva skutočnosť, že exponenciálna funkcia implikuje konštantné riziko exacerbácie, ktoré možno použiť pre jednoduchšie modelovanie. Z koeficientov exponenciálnej funkcie DR odvodil riziko 5,97 % mesačne v ramene s nintedanibom, t.j. za 3-mesačný cyklus vo výške ■■■ pre BSC a ■■■ pre nintedanib. Tieto riziká sú následne aplikované na počet pacientov v jednotlivých stavoch FVC.

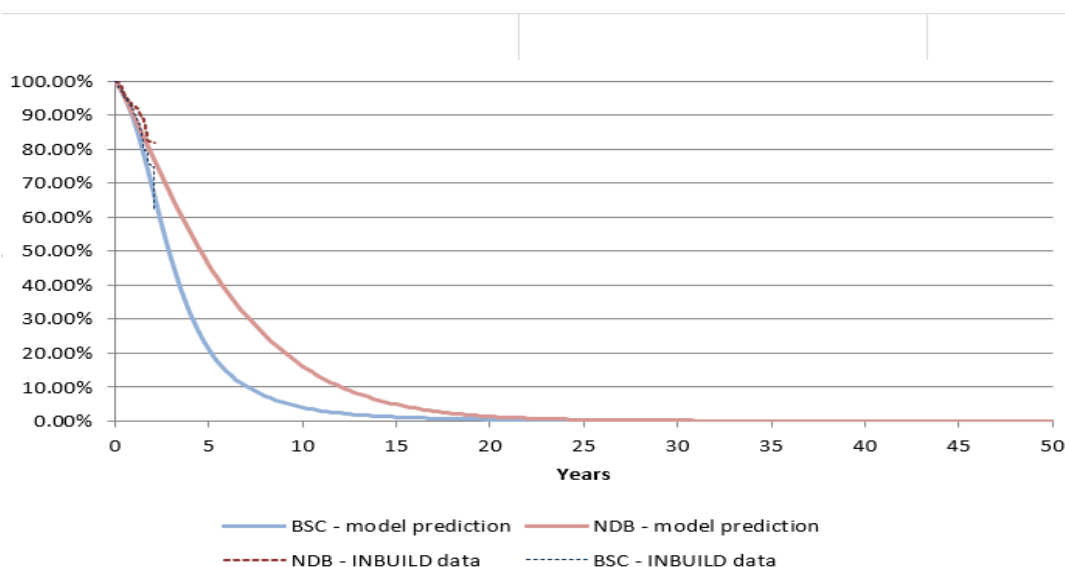
V modeli DR predpokladá vyššie riziko opakovaných akútnych exacerbácií, ktorých riziku sú vystavení pacienti, ktorí prekonal prvú akútnu exacerbáciu. Na základe dát zo štúdie INBUILD DR určil riziká vo výške ■■■ pre BSC a ■■■ pre nintedanib, ktoré boli následne prevedené na 3-mesačné cykly.

Tabuľka 13: Hodnoty AIC pre parametrizácie KM dát vplyvu exacerbácií

Distribúcia	Placebo	Nintedanib
Exponenciálna	670,1	461,8
Weibullova	672,1	463,8
Lognormálna	671,8	462,0
Loglogistická	463,6	672,2
Gompertzova	672,1	463,5
Generalizovaná gamma	673,8	459,0

Zdroj: [6]

Obrázok 12: Extrapolácie vplyvu exacerbácií vs KM dáta



Zdroj: ekonomický model, NICE [1, str. 412]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme, hoci konštatujeme miernu neistotu.**

DR neposkytol vizuálne vyobrazenie ostatných parametrizácií. Predpokladáme, že jedným z dôvodov je aj skutočnosť, že iné parametrizácie by bolo náročné zapracovať do modelu. NICE v hodnotení konštatoval, že extrapolácia v prvých dvoch rokoch nadhodnocuje riziko exacerbácií a neskôr je v ramene BSC do veľkej miery ovplyvnená náhlym poklesom na konci KM dát. Zmeny v nastaveniach veľkosti rizika však majú zanedbateľný vplyv na ICUR z dôvodu, že exacerbácie v modeli nemajú vplyv na OS. Rovnako NICE upozornil, že opakované exacerbácie majú zanedbateľný vplyv na ICUR, keďže ovplyvňujú iba utility a náklady [1, str. 411- 412].

Pokles pľúcnych funkcií

V základnom modeli pacienti vstupujú do modelu rozdelení podľa rozdelenia na začiatku štúdie INBUILD (Tabuľka 14). Pravdepodobnosti poklesu pľúcnych funkcií v jednotlivých stavoch v ramene BSC modeloval DR na základe dát zo štúdie INBUILD pomocou multivariačného (mixed effects) logistického regresného modelu. Pre predikciu použil viaceré kovariáty, z ktorých ako štatisticky významné vyšli vek, vzor HCRT, skupinové kritériá pre progresívneILD, stav FVC na začiatku liečby a výskyt exacerbácií. Výsledné 3-mesačné pravdepodobnosti prechodov pre BSC, zvlášť pre pacientov s exacerbáciami na začiatku liečby a bez nich, sú uvedené v nižšie. Riziko poklesu pľúcnych funkcií pre nintedanib bolo modelované aplikovaním rizika pomeru šancí (v angl. OR, odds ratio) na riziká v ramene s BSC (Tabuľka 15). OR bolo odhadnuté z dát štúdie INBUILD pomocou mixed effects logistického regresného modelu s „liečbou“ ako jediným prediktorom. Riziká prechodov do horšieho stavu FVC sú v modeli aplikované na počet pacientov v príslušných stavoch FVC.

Tabuľka 14: Distribúcia kohorty pacientov pri vstupe do modelu

Zdravotný stav FVC%Pred	Distribúcia (%)
110 a viac	1,3%
100-109,9	1,9%
90-99,9	7,3%
80-89,9	13,6%
70-79,9	20,2%
60-69,9	25,0%
50-59,9	21,4%
40-49,9	9,4%

Zdroj: FER

Tabuľka 15: Trojmesačné pravdepodobnosti poklesu pľúcnych funkcií (rameno BSC)

FVC%Pred počiatočná hodnota (stredová)	BSC		Nintedanib	
	Bez exacerbácie	S exacerbáciou	Bez exacerbácie	S exacerbáciou
115	7,35%	41,14%	4,93%	31,37%
105	5,34%	33,19%	3,56%	24,52%
95	3,85%	26,10%	2,55%	18,76%
85	2,77%	20,07%	1,83%	14,10%
75	1,99%	15,14%	1,31%	10,45%
65	1,42%	11,26%	0,93%	7,66%
55	1,01%	8,27%	0,66%	5,57%
45	0,72%	6,02%	0,47%	4,02%

Zdroj: FER

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

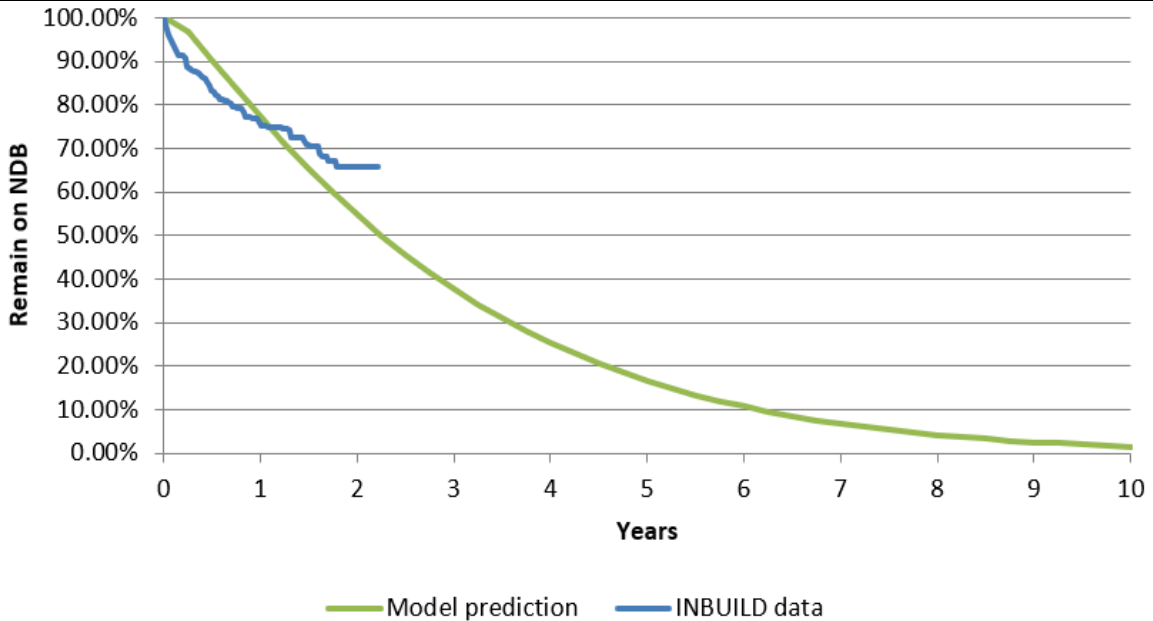
Postup **akceptujeme, avšak konštatujeme miernu neistotu**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch:

NICE vo svojom hodnotení upozornil, že by bolo vhodnejšie zahrnúť prediktor „liečba“ do modelu s BSC a nie do samostatného modelu. DR poskytol túto alternatívu, ktorej dôsledkom boli odlišné pravdepodobnosti prechodov. Tieto však mali zanedbateľný dopad na ICUR, zrejme z dôvodu, že efekt v modeli majú relatívne rozdiely medzi pravdepodobnosťami a nie ich absolútne hodnoty. Možnosť voľby druhej verzie logistickej funkcie v modeli DR v podaní na Slovensku neposkytol. NICE konštatuje, že v oboch modeloch prediktor „liečba“ nie je štatisticky signifikantný. NICE akceptoval nastavenie v základnom scenári pri danej neistote, NIHO sa s týmto postojom stotožňuje [1, str. 416].

Čas do ukončenia liečby

DR pre extrapoláciu KM dát času do ukončenia liečby (v angl. time to discontinuation, TTD) nintedanibom zo štúdie INBUILD použil exponenciálnu funkciu (Obrázok 13). DR v žiadosti neposkytol inú parametrizáciu, ani AIC/BIC, ktoré mohli informovať výber funkcie. DR odôvodnil výber tým, že konštantné riziko umožňuje jednoduchšie zahrnutie do modelu a bolo v minulosti akceptované v hodnotení NICE pri ochorení IPF [35]. Miera TTD bolo určená na úrovni 5,97% mesačne a následne prevedená na 3-mesačné cykly. Riziká ukončenia liečby sú v modeli aplikované na počet pacientov v príslušných stavoch FVC v ramene s nintedanibom.

Obrázok 13: Parametrizácia času do ukončenia liečby exponenciálnou funkciou vs KM dáta



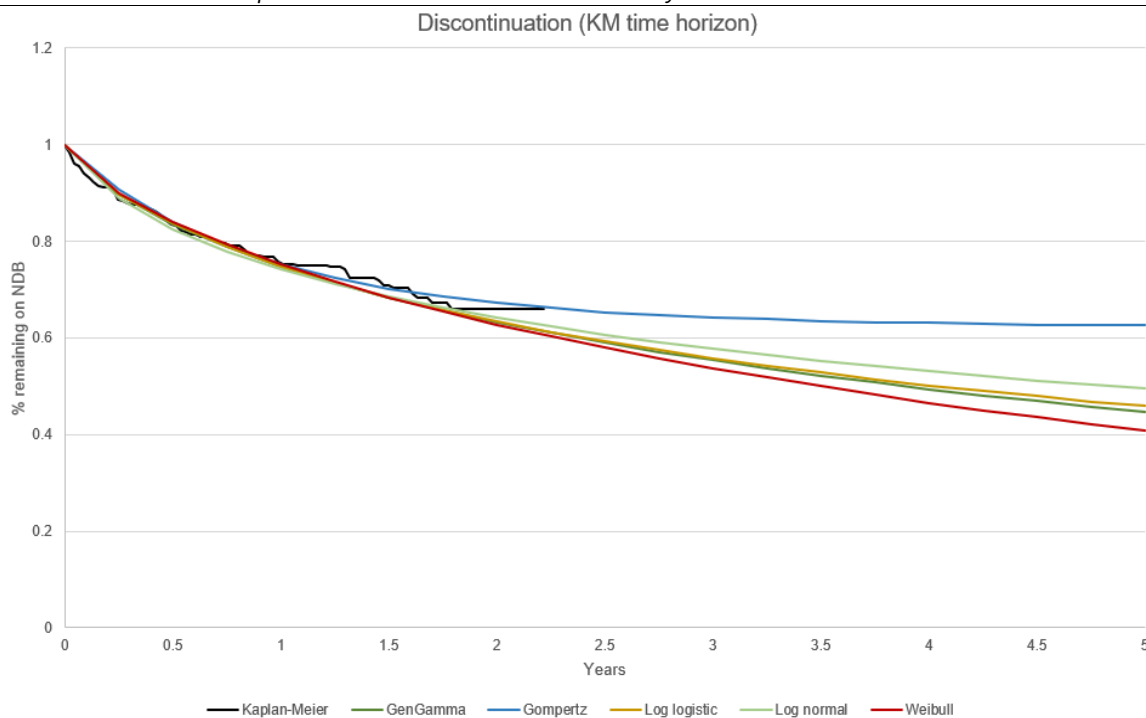
Zdroj: ekonomický model a NICE [1 ,str. 417]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme, avšak konštatujeme neistotu**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Vizualne zobrazenie exponenciálnej funkcie oproti KM dátam ukazuje nadhodnotenie do prvého roka a následné podhodnotenie TTD. DR v Anglicku uznáva tento problém po tom, čo porovnal extrapoláciu s dlhodobými dátami pre ochorenie IPF zo štúdie Lancaster et al. (2019) [28]. Na tento fakt poukázal aj NICE, ktorý následne od DR vyžiadal ďalšie parametrizácie KM dát. NIHO obdobne požiadal DR vo výzve č.2 o zapracovanie možnosti výber ďalších parametrizácií do modelu. DR doručil extrapolácie, avšak len v samostatnom súbore a bez AIC/BIC. NICE zhodnotil, že vzhľadom na vek pacientov v štúdií je najvhodnejšie modelovanie Weibullovou funkciou, s čím sa stotožňujeme (Obrázok 14).
- Vzhľadom na typ modelu však nie je možné zapracovať iné extrapolácie (keďže pracuje s konštantným rizikom TTD), resp. by si to vyžadovalo extenzívne úpravy modelu. DR v Anglicku ponúkol alternatívne scenáre s inými konštantnými pravdepodobnosťami TTD. NICE upozornil, že vyššie riziko ukončenia znižuje ICUR zrejme z dôvodu, že model po ukončení šetrí náklady a zároveň počíta s plným zachovaním klinického prínosu, resp. možné zvýšené riziko exacerbácií po ukončení liečby sa nepremiata do OS. DR v Anglicku doložil aj exploratívne analýzy efektu alternatívnych parametrizácií, ktorých výsledkom bol stále nákladovo-efektívny ICUR (hoci podľa NICE nešlo o „správny“ ICUR, zrejme preto, že nebol získaný priamym zapracovaním do predloženého modelu). NICE v závere akceptoval základný scenár DR, avšak uvádza, že model podhodnocuje náklady a je teda spojený s neistotou [34, str. 75]. NIHO sa stotožňuje so záverom NICE.

Obrázok 14: Alternatívne parametrizácie času do ukončenia liečby vs KM dáta



Zdroj: ekonomický model a NICE [1, str. 467]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári pre predpokladá pretrvanie klinického prínosu nintedanibu po ukončení liečby v rovnakej miere, ako u pacientov na liečbe. V modeli poskytol možnosť zvoliť vyprchanie prínosu dvomi spôsobmi. V prvom spôsobe pacienti po ukončení liečby získavajú liečebný prínos podľa ramena s BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme, avšak konštatujeme vysokú mieru neistoty**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Nastavenie bez vyprchania prínosu po ukončení liečby počas celého horizontu považujeme za nepodložené klinickými dôkazmi, čo uviedol aj NICE [18].
- Zmena nastavení má výrazný dopad na ICUR. Nastavenie na prechod na prínos podľa ramena BSC okamžite po ukončení liečby zvyšuje ICUR o 75 688 eur/ QALY.
- NICE akceptoval zdôvodnenie DR, že veľká časť pacientov v ramene s nintedanibom ukončila liečbu počas štúdie INBUILD a zároveň väčšina pacientov po ukončení liečby bola naďalej sledovaná v rámci OS (CP1, str. 451). Podľa údajov DR 114 pacientov s nintedanibom (34,3%) ukončilo liečbu, z toho 82 pacientov (72%) bolo ďalej sledovaných (Tabuľka 16).
- Efekt liečby po jej ukončení je tak v modeli aspoň do určitej miery zohľadnený. Napriek tomu je však založený na dátach z relatívne krátkeho sledovania (19 mesiacov) a tak zostáva veľká neistota spojená s dlhodobým prínosom liečby, najmä v prípade, keď model predpokladá doživotný horizont. NICE v priebehu hodnotenia požiadal o zakomponovanie možností vyprchania prínosu po ukončení liečby do modelu, avšak po ozrejmíení podielu pacientov, ktorí ukončili liečbu v štúdií INBUILD akceptoval základný scenár DR [1, str. 451]. V závere NICE naďalej konštatuje neistotu v dlhodobom prínose, ktorú je potrebné zohľadniť pri rozhodovaní [34, str. 7]. SÚKL sa k nastaveniu nevyjadroval.

- Nastavenie v základnom scenári je zároveň nekonzistentné s nastavením v modeli pre indikáciu IPF, kde DR po ukončení liečby nintedanibom predpokladá okamžitý pokles prínosu podľa ramena BSC [35]. Vzhľadom na skutočnosť, že DR sa v žiadosti pre indikáciu PF-ILD viackrát odvoláva na podobnosť indikácií a na tomto predpoklade upravuje aj extrapolácie OS pre PF-ILD, vyvoláva táto nekonzistentnosť ďalšie pochybnosti. V štúdiách INPULSIS 1 a 2 ukončilo liečbu 24% - 25% pacientov, z toho 33% - 40% bolo ďalej sledovaných, čo je nižšie zastúpenie sledovaných pacientov po ukončení liečby než v štúdii INBUILD (Tabuľka 16).
- Vzhľadom na absenciu klinicky podloženého vývoja prínosu po ukončení liečby akceptujeme stanovisko NICE, avšak s veľkou mierou neistoty.

Tabuľka 16: Počet pacientov podľa ukončenia liečby v klinických štúdiách pre ochorenie IPF a PF-ILD

Indikácia	IPF		PF-ILD
	INPULSIS-1	INPULSIS-2	INBUILD
Počet pacientov na začiatku štúdie	309	329	332
Počet pacientov, ktorí ukončili liečbu (% zo všetkých)	78 (25%)	78 (24%)	114 (34%)
Počet pacientov sledovaných po liečbe (% z ukončených)*	31 (40%)	26 (33%)	82 (72%)

* údaje za štúdiu INBUILD boli určené podľa údajov uvedených v NICE Committee papers, str. 451.

Zdroj: [27, 21, 1 - str. 451]

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17), v závislosti od stavu FVC%Pred pred exacerbáciou. Údaje pochádzajú zo štúdie INBUILD. Zber dát bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L a metódou crosswalk boli transformované na utility pre Spojené kráľovstvo. DR použil dekrement utility z dôvodu akútnej exacerbácie -0,167 podľa dát zo štúdie INBUILD. DR predpokladal zníženie utility po dobu 1 mesiaca, teda -0,0556 na 3-mesačný cyklus. Ročná disutilita kvôli gastrointestinálnym NÚ o veľkosti -0,034 bol určená ako polovica z disutility pre tieto NÚ použitej pre indikáciu IPF. DR nepredpokladal disutilitu pre pokles ALT [1, str. 419]. DR v modeli zahrnul pokles kvality života z dôvodu vyššieho veku podľa metódy Kind et al. (1999) [36].

Tabuľka 17: Utility použité v modeli

FVC%Pred	EQ-5D utilita
110 a viac	0,7521
100-109,9	0,7521
90-99,9	0,7287
80-89,9	0,7265
70-79,9	0,7242
60-69,9	0,6750
50-59,9	0,6453
40-49,9	0,6046

Zdroj: FER

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR použil pre výpočet disutility kvôli poklesu veku zdroj pre britskú populáciu z roku 1999, čo NICE akceptoval. NIHO v hodnoteniach konzistentne používa a preferuje použitie novšieho zdroja Ara a Brazier (2010) [37], podľa ktorého sme model upravili. Navyše Kind et al. (1999) uvádza hodnoty utilít pre desaťročné vekové kategórie, ktoré následne DR rozdeľuje po jednotlivých rokoch. Naproti tomu Ara a Brazier (2010) ponúka funkciu pre výpočet utility pre každý celý rok života. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1,1-tisíc eur/QALY.

- Utility podľa stavov FVC%Pred a disutility kvôli exacerbáciám a NÚ akceptujeme v zhode so stanoviskom NICE.

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 2 158,14 eur pre Ofev 150 mg a 1 187,74 eur pre Ofev 100 mg. 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). Náklady na liečbu liekom Ofev sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Výška úhrady pre liek Ofev navrhovaná DR

	Počet spotrebovaných balení	Navrhovaná ÚZP
Ofev 150 mg x 60 kapsúl	1 317 (67,64 %)	2 158,14 eur
Ofev 100 mg x 60 kapsúl	630 (32,36 %)	1 187,74 eur
Vážený priemer ^a	1 947 (100 %)	1 844,12 eur

^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: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na monitoring pacientov samostatne v závislosti od hodnoty FVC%Pred, v ktorej sa pacient aktuálne nachádza, ktoré DR odhadol v rámci neverejného kvalitatívneho prieskumu metódou Delphi panel. Zvažovaná zdravotná starostlivosť zahŕňala odhad proporcie pacientov a frekvenciu využívania hospitalizácií (napr. na pneumologickom oddelení, či pneumologickej JIS), špecializovanej ambulantnej starostlivosti (pneumologická, interná) a spoločných laboratórnych a vyšetrovacích zložiek (napr. HRCT pľúc, RTG hrudníka, vyšetrenie krvných plynov, biochémia a iné). Z prieskumu vyplýva, že so zhoršujúcim sa stavom pľúcnych funkcií sa zvyšujú náklady na zdravotnú starostlivosť o pacienta s PF-ILD.
- Náklady na hepatálne testy, ktoré DR získal z Databázy jednotkových nákladov zverejnenej MZ SR.
- Náklady na výskyt akútnej exacerbácie, nežiaduce účinky a terminálne štádium, ktoré DR odhadol v rámci kvalitatívneho prieskumu metódou Delphi panel.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Úpravy zvyšujú ICUR voči BSC o 805 eur/ QALY. Podrobnosti uvádzame v diskusii nižšie:

- Neakceptujeme náklady na terminálne štádium, ktoré sú v modeli nejasne nastavené. Nie je zrejma logika výpočtu koeficientu, ktorý sa aplikuje na počet pacientov naprieč cyklami. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme DR požiadali o 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 považujeme za konzervatívny a bol aplikovaný v NIHO hodnotení v minulosti (napr. číslo 09/2022) [38]. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči BSC o 805 eur / QALY.

- Neistota v modeli je spojená s rozdielmi medzi nákladmi na monitoring pacientov, akútne exacerbácie, nežiadúce účinky a terminálne štádium medzi indikáciami IPF a PF-ILD (napr. náklady na 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 sme DR požiadali o objasnenie výpočtu v modeli, avšak vysvetlenie nepovažujeme za postačujúce.
- Neistota spočíva vo využití nákladov pomocou kvalitatívneho prieskumu v štýle Delphi panel, ktoré nie sú overiteľné.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

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 627 eur / QALY.

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.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného modelu podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie. Nintedanib dosahuje ICUR oproti BSC na úrovni eur / QALY.

Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	Nintedanib	BSC
Roky života (diskontované)	■	■
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY - diskontované	■	■
QALY - nediskontované	■	■
Náklady	■	■
Lieky	■	■
NÚ	■	■
Hepatálne testy	■	■
Monitoring pacienta a oxygenoterapia	■	■
Akútne exacerbácie	■	■
Náklady na koniec života	■	■
Nintedanib vs. BSC	■	■
Inkrementálne QALY	■	■

Inkrementálne náklady		■	■
ICUR		■	■
Prahová hodnota – násobok *		■	■
Prahová hodnota - v eur *		■	■

*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

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:

- Zmenu kriviek extrapolácie OS v oboch ramenách na Weibullovu frekventistickú funkciu
- Zahnutie všeobecnej mortality
- Zahnutie disutility vplyvom veku podľa Ara a Brazier (2010)
- Pozmenené nastavenie počítania nákladov za terminálne štádium
- Zahnutie odpadu

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, nintedanib dosahuje ICUR voči BSC na úrovni 57,7-tisíc eur / 1 QALY a inkrementálne QALY ■ a preto nedosiahol nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Ofev v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur pre Ofev 150 mg a ■ eur pre 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 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Nintedanib	BSC
Roky života (diskontované)	■	■
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY - diskontované	■	■
QALY - nediskontované	■	■
Náklady, v eur	■	■
Lieky	■	■
NÚ		
Hepatálne testy		
Monitoring pacienta a oxygenoterapia		
Akútne exacerbácie		
Náklady na koniec života	■	■
Nintedanib vs. BSC		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		57 713
Prahová hodnota – násobok *		3

*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)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický. 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.

Tabuľka 21: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Výsledok NIHO je spojený s vysokou neistotou z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Najväčším zdrojom neistoty je predpoklad DR o zotrvaní prínosu v ramene s nintedanibom po ukončení liečby, prínos teda nevyprchá. V klinickej štúdií INBUILD bolo až 72% pacientov, ktorí ukončili liečbu (34% všetkých pacientov) ďalej sledovaných, dáta o OS teda zahŕňajú výsledky aj tejto patientskej skupiny.
- Napriek tomu je však založený na dátach z krátko sledovania (19 mesiacov) a tak zostáva veľká neistota spojená s dlhodobým prínosom liečby, najmä v prípade, keď model predpokladá dožitý horizont.
- DR v modeli pre modelovanie celkového prežívania používa dáta zo štúdie INBUILD, ktoré ukazujú štatisticky nesignifikantný rozdiel medzi ramenami (HR = 0,78, 95% CI: 0,50 - 1,21). Zároveň majú krátke sledovanie vzhľadom na predpokladaný dožitý horizont ochorenia, čo môže ovplyvniť spoľahlivosť extrapolácií v modeli.
- DR ako dôkaz dlhodobého prínosu porovnáva dáta zo štúdie s observačnými dátami a s dlhodobými klinickými dátami pre ochorenie IPF. Prenositelnosť podobnosti ochorenia IPF je spojená s neistotou, sám DR v odpovediach na výzvy NIHO uvádza, že ide o odlišné ochorenia, čo sa odráža aj v odlišných nákladoch na rovnaké zdravotné stavy/výkony.
- DR pre jednoduchosť zahrnutia do modelu použil v prípade akútnych exacerbácií a čas do ukončenia liečby exponenciálne krivky bez možnosti vybrať iné potenciálne vhodnejšie krivky.
- Pri poklese pľúcnych funkcií modeloval DR pravdepodobnosti prechodov samostatným modelom pre BSC a nintedanib namiesto spojeného modelu.
- Neistota je spojená aj s nacením ostatných nákladov. Vo väčšine ide o odhady na základe kvalitatívneho prieskumu v štýle Delphi panel, ktoré nie sú overiteľné. Zároveň neboli dostatočne vysvetlené rozdiely v týchto nákladoch medzi ochoreniami PF-ILD a IPF.

Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2) **považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomického modelu za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ z nákladovo efektívnej úhrady** (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré zvýhodňovali výsledok nintedanibu voči BSC. Medzi tieto nedostatky patrí výber menej vhodných extrapolácií prínosu v OS, nezpracovanie všeobecnej mortality, výber menej vhodnej metódy zahrnutia disutility vplyvom veku, nevhodné

zahrnutie nákladov za terminálne štádium a nezahrnutie odpadu. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Nintedanib preukázal klinický prínos voči BSC (+■■■■ QALY), kategorizovanie lieku Ofev by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s PF-ILD.

Ofev pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Ofev dosahuje ICUR voči BSC vo výške 58-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. 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 balenie Ofev 150 mg a ■■■■ eur za balenie Ofev 100 mg, čo znamená zľavu ■■■■ voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 158,14 eur za balenie Ofev 150 mg a 1 187,74 eur za balenie Ofev 100 mg.

Výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva z neistého zotrvania dlhodobého prínosu nintedanibu po ukončení liečby, extrapolácií na základe dát z krátkého sledovania a štatisticky nesignifikantného prínosu v OS, nemožnosti modelovať iné ako exponenciálne extrapolácie vplyvu exacerbácií a času na liečbe a tiež nedostatočne vysvetleným nacením niektorých nákladov na liečbu pacienta. Odporúčame preto požadovať dodatočnú zľavu aspoň ■■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■■■■ eur za balenie Ofev 150 mg a ■■■■ eur za balenie Ofev 100 mg.

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

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

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Ofev v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, čo zároveň pri nulových nákladoch na BSC predstavuje čistý dopad na rozpočet v treťom roku.

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 PF-ILD.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

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 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 2,1%, ktorá je v súlade s mierou prerušenia vo farmako-ekonomickom modeli podľa exponenciálnej funkcie
- cenu za balenie lieku Ofev ako vážený priemer cien balení lieku v sile 150 mg (68%) a 100 mg (32%) podľa dát NCZI
- nulové náklady na BSC

Počet pacientov určil DR podľa epidemiologických údajov bližšie popísaných v časti 3.1.1. V e-mailovej komunikácii DR poskytol bližšie vysvetlenie odvodenia počtu pacientov. Podľa výsledkov prieskumu predpokladal prevalenciu v Európe na 6,3 – 76 pacientov na 100-tisíc obyvateľov (Olson, 2020) [39]. Pri aplikácii horného limitu odhadovanej prevalencie je odhadovaná prevalencia ILD na Slovensku na úrovni 4 136 pacientov. V súlade s publikáciou Wijssenbeek et al. (2019) [40] sa predpokladá, že u cca 25 % pacientov sa vyvinie progresívny fenotyp (PF), čo na Slovensku predstavuje odhadom 1 034 pacientov s PF-ILD. V súlade s internými odhadmi DR sa predpokladá, že približne 50% z týchto pacientov (cca 517 pacientov) je vhodných na liečbu liekom Ofev. DR uvádza že, že odhad držiteľa sa bežne používa pri výpočte populácie vhodnej na liečbu a tento prístup je v súlade s odporúčaniami odbornej spoločnosti ISPOR (Sullivan, 2014 [41]).

DR uvádza, že z 517 pacientov spĺňajúcich indikáciu lieku Ofev podľa SPC ■ pacientov, uvedený údaj vychádza tiež z odhadov DR.

Do piatich rokov predpokladá DR [REDACTED]. Nárast populácie ovplyvňuje viacero faktorov, napr. medziročný nárast stavu obyvateľstva, zlepšovanie diagnostiky pľúcnych fibróz, zvýšenie penetrácie v súčasnosti jedinej schválenej liečby na PF-ILD [REDACTED]. V analýze sa predpokladalo, že pacienti nastupujú na liečbu postupne v mesačných intervaloch. Na základe týchto odhadov DR predpokladá, že ročne začne liečbu liekom Ofev [REDACTED] nových pacientov. Keďže liečba liekom Ofev v súčasnosti nie je hrazená ani na základe výnimiek (na rozdiel od indikácie indikácii IPF), DR predpokladal, že v prvých 12 mesiacoch od zaradenia lieku Ofev do ZKL bude vyšší počet pacientov začínajúcich liečbu z dôvodu nahromadenia (akumulácie) pacientov čakajúcich na liečbu.

Tabuľka 22: Počet pacientov podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov vhodných na liečbu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet pacientov spĺňajúcich indikáciu lieku Ofev*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Penetrácia trhu*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prepočet na počet všetkých liečených pacientov**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet všetkých liečených pacientov v modeli BIA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet nových pacientov v modeli BIA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Údaje za roky 2024-2026 doplnené NIHO podľa lineárneho medziročného rastu. ** Prepočet NIHO podľa údajov odpovedi DR.

Zdroj: model dopadu na rozpočet, ktorý dodal DR a odpoveď DR na žiadosť o vysvetlenie

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Počet nových pacientov	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 mesačnú mieru prerušenia 2,1%, aplikovali sme krivku podielu pacientov na liečbe rozpočítanú na mesačné cykly.

Neakceptujeme odhad počtu pacientov, ktorý považujeme za netransparentný vzhľadom na interné odhady DR, ktoré považujeme za nedostatočne vysvetlené. Pripravili sme prepočet na základe dát od DR a údajov v konaní v ČR, ktoré SÚKL akceptoval. Predpokladali sme prevalenciu ILD v rozmedzí 6,3 - 76 pacientov / 100-tisíc obyvateľov, z toho 25% má progresívny fenotyp podľa zdroj uvedeného DR. Môže ísť o konzervatívny odhad, keďže ako uvádza SÚKL, až 40% zastúpenie PF uvádzajú niektoré štúdie [42, 43] aj štandardné postupy Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti [44]. Široký interval prevalencie vytvára výraznú neistotu, pre výber jedného údaja sme zvolil priemernú hodnotu po vzore hodnotenia SÚKL. V prepočte na slovenské obyvateľstvo vychádza prevalencia v priemere na 559 pacientov (Tabuľka 25). Počet incidentných pacientov sme odvodili na základe vzťahu $\text{prevalencia} = \text{incidencia} * \text{počet rokov s ochorením}$. Ako počet rokov s ochorením sme zvolili počet nediskontovaných prežitých rokov u pacientov liečených BSC v modeli nákladovej efektívnosti v scenári NIHO (■ roka). Na základe dát v ČR a predpokladu rýchlejšieho nábehu v SR sme predpokladali 39% penetráciu v prvom roku a 64% penetráciu od druhého roku. Výsledný odhad počtu pacientov je v tabuľke nižšie (Tabuľka 26).

Tabuľka 25: Výpočet prevalencie PF-ILD na Slovensku podľa NIHO

	Prevalencia ILD na 100-tisíc obyv.	Prevalencia PF-ILD na 100-tisíc obyv.	Prevalencia PF-ILD prepočet na SK
dolná hranica	6,3	1,6	86
horná hranica	76	19	1 032
priemer	41	10	559
počet obyvateľov SK (2022, ŠÚ SR)			5 431 344

Zdroj: [6, 45], výpočty NIHO

Tabuľka 26: Odhad počtu pacientov podľa NIHO

	2023	2024	2025	2026	2027
Prevalencia PF-ILD v SK	559	559	559	559	559
Penetrácia podľa SÚKL/NIHO	39%	64%	64%	64%	64%
Počet nových pacientov (prevalencia / počet rokov na liečbe)	218	235	95	95	95

Zdroj: [6, 26], predpoklady NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Ofev v tretí rok vo výške ■ mil. eur, čo zároveň pri nulových nákladoch na BSC predstavuje čistý dopad na rozpočet v treťom roku. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme stredne veľkú a spočíva najmä vo odhade počtu liečených pacientov a podielu pacientov na liečbe podľa analýzy nákladovej efektívnosti (viac v časti 5.2.4.). Čas do ukončenia liečby). Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Ofev v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, čo zároveň pri nulových nákladoch na BSC predstavuje čistý dopad na rozpočet v treťom roku.

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov	109	226	165	95	95
Počet liečených pacientov (pacienti z predchádzajúceho obdobia plus noví pacienti)	109	330	443	438	426
Náklady na BSC	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiac	13 - 24 mesiac	25 - 36 mesiac
Počet nových pacientov	200	235	95
Počet pacientov liečených v danom roku (noví + z predchádzajúceho obdobia)	200	428	425
Náklady na komparátor BSC	0 €	0 €	0 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (Ofev 150mg: ■ eur, Ofev 100mg: ■ eur)	■	■	■

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

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)

Klinické dáta preukazujú prínos nintedanibu v pľúcnych ukazovateľoch – redukcia poklesu FVC a menšie riziko akútnych exacerbácií. Nintedanib nevedol k štatisticky významným zmenám v ukazovateli mortalita v klinickej štúdií INBUILD, avšak na základe prínosu v prežívaní podľa dlhodobých dát príbuzného ochorenia IPF predpokladáme zlepšenie prežívania pacientov s PF-ILD. 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 2020.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že na Slovensku súčasná liečba PF-ILD 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. U lekárov pracujúcich s pacientmi s PF-ILD 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. 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 užívanie nepredstavuje dodatočnú 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 hradená u dospelých pacientov s progresívnym fenotypom intersticiálnych pľúcnych ochorení (PF-ILD), u ktorých je $FVC \geq 45\%$ a $DLCO \geq 30\% < 80\%$ referenčnej hodnoty a spĺňajú ≥ 1 z nasledovných kritérií progresie počas 24 mesiacov pred vyšetrením bez ohľadu na liečbu:

- Pokles $FVC \geq 10\%$ RH alebo,
- Pokles $FVC \geq 5 - < 10\%$ RH a zvýraznenie respiračných symptómov alebo,
- Pokles $FVC \geq 5 - < 10\%$ RH a nárast rozsahu fibrózy na HRCT alebo,
- Zvýraznenie respiračných symptómov a nárast rozsahu fibrózy na HRCT.

Účinnosť liečby musí byť prehodnotená po 6 mesiacoch liečby (a ďalej tiež každých 6 mesiacov) na základe hodnôt dyspnoe, FVC, DLCo, prítomnosti akútnej exacerbácie a hospitalizácie pre respiračné ťažkosti. Liečbu môže indikovať pneumológ alebo reumatológ v špecializovaných centrách.

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liek môže predpísať iba hematológ a hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba nintedanibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborníci A a B potvrdili, že liečbu môže indikovať pneumológ alebo reumatológ v indikačných centrách v SR – odborník A upresnil, že pneumológ indikuje liečbu v centre pre liečbu pľúcnej fibrózy a reumatológ v centre pre biologickú liečbu.

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]. Podľa APF pacienti očakávajú, že benefit liečby bude spočívať najmä v spomalení progresie ochorenia a predĺžení dĺžky života. Očakávajú podobný efekt, ako má intervencia na pacientov s IPF (nintedanib je v Anglicku používaný na liečbu IPF od roku 2016) - zmiernenie príznakov kašľa a dýchavičnosti, spomalenie progresie.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci A a B sa vyjadrili, že aktuálne všetci pacienti s PF-ILD nemajú štandardne hradenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov.

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

Odborníci A a B sa vyjadrili, 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. Odborník B uviedol, že ochorenia PF-ILD a IPF majú veľmi podobný priebeh postihnutia pľúcnych funkcií a celkového stavu, preto očakávame problémy s dýchavičnosťou aj pri aktivitách ako kráčanie po schodoch, rýchla chôdza, upratovanie. Ochorenie predstavuje psychickú záťaž pre pacientov, ich rodinu, blízkych a priateľov. Predpokladáme, že odborná aj pacientska verejnosť by očakávala zlepšenie fyzického aj psychického stavu pacienta odrážajúceho sa v pracovnom aj súkromnom živote. Z dôvodu prínosu v klinických ukazovateľoch a trende k zlepšeniu v celkovom prežívaní a čase do akútnej exacerbácie však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s pozorovaním bez aktívnej liečby, čo je komparátor.

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 pacientske 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):	Daniel Kozák, M.Sc.
Autor klinickej časti (kapitoly 1 - 4 a 7):	Mgr. Jana Blahová, PhD.
Autor ekonomickej časti (kapitoly 5 - 6):	Lucia Grajcarová, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola:	Daniel Kozák, M.Sc.
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

Blahová, J., Grajcarová, L., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo nintedanib (liek Ofev) na liečbu intersticiálnych pľúcnych ochorení s progresívnym fenotypom. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 19A; 2023; 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.

Vyhlasenie

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 progressive fibrosing interstitial lung disease; Committee Papers; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/committee-papers>
- [2] Cottin V, Wollin L, et al.; Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns; European Respiratory Review 28; 2019; str. 180-100; <https://err.ersjournals.com/content/28/151/180100>
- [3] Albera C, Verri G, et al.; Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: A Current Perspective; Biomedicines 9,9; 2021; 1237; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465039/>
- [4] 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; e18-e47; https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202202-0399ST?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [5] Wong AW, Ryerson CJ, et al.; Progression of fibrosing interstitial lung disease; Respiratory Research 21,32; 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988233/>
- [6] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ofev a jeho prílohy; ID konania 26411; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26411>
- [7] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ofev a jeho prílohy; ID konania 26410; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26410>
- [8] Olson A, Hartmann N, et al.; Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey; Adv Ther 38,2; 2021; str. 854-867; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315170/>
- [9] Wang Y, Guo Z, et al.; Prognostic Predictive Characteristics in Patients With Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study; Front. Pharmacol. 13; 924754; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.924754/full>
- [10] Case AH; Clinical Overview of Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease; Front. Med. 9; 2022; 858339; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.858339/full>
- [11] Kolb M, Vašáková M; The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases; Respiratory Research 20,57; 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417262/>
- [12] American Lung Association; Interstitial Lung Disease (ILD); použité v 10/2022; <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/interstitial-lung-disease>
- [13] Cottin V, Hirani NA, et al.; Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases; Eur Respir Rev 27; 2018; 180076; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578335/>
- [14] Slivka R; Progredujúce fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia; 03/2021; https://spfs.sk/images/metodickeodporucania/Progresivne_progredujuce_intersticialne_plucne_ochorenia-converted.pdf
- [15] Johannson KA, Chaudhuri N, et al.; Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions; Lancet 398,10309; 2021; 1450-1460; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499866/>
- [16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ofev; použité v 10/2022; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00696936.pdf>

- [17] EMA; Ofev; použité v 10/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf
- [18] NICE; Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases; 11/2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/final-appraisal-determination-document>
- [19] ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) (INBUILD®); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178>
- [20] Flaherty KR, Wells AU, et al.; Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial; European Respiratory Journal 59; 2022; 2004538; <https://erj.ersjournals.com/content/59/3/2004538.long#T1>
- [21] Flaherty KR, Wells AU, et al.; Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases; N Engl J Med 381; 2019; str. 1718-1727; https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908681?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [22] IQWiG; Nintedanib (other chronic progressive fibrosing interstitial lung diseases) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [23] Cottin V, Martinez FJ, et al.; Safety and tolerability of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: data from the randomized controlled INBUILD trial; Respiratory Research 23,85; 2022; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8991727/pdf/12931_2022_Article_1974.pdf
- [24] Brown, K. K., Martinez, F. J., Walsh, S. L., Thannickal, V. J., Prasse, A., Schlenker-Herceg, R., ... & Wells, A. U. (2020). The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. European Respiratory Journal, 55(6). <https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2000085.short>
- [25] Simpson, T., Barratt, S. L., Beirne, P., Chaudhuri, N., Crawshaw, A., Crowley, L. E., ... & West, A. G. (2021). The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. European Respiratory Journal, 58(1). <https://erj.ersjournals.com/content/58/1/2100221.short>
- [26] SÚKL; Správne konanie o lieku Ofev; SUKLS240356/2020; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS240356%2F2020>
- [27] Richeldi, L., Du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., ... & Collard, H. R. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine, 370(22), 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%20www.ncbi.nlm.nih.gov
- [28] Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al.; Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from 6 clinical trials. BMJ Open Res; 2019; <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/6/1/e000397.abstract>
- [29] Matteson E, Antin-Ozerkis D, Bonella F, Chaudhuri N, Cottin V, Mueller H, Coeck C, Rohr K, Wuyts W. Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases: Data from INBUILD-ON [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/continued-treatment-with-nintedanib-in-patients-with-progressive-fibrosing-autoimmune-disease-related-interstitial-lung-diseases-data-from-inbuild-on/>
- [30] Clinicaltrials.gov; A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD); 2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820726>
- [31] Matteson E, Antin-Ozerkis D, Bonella F, Chaudhuri N, Cottin V, Mueller H, Coeck C, Rohr K, Wuyts W. Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases: Data from INBUILD-ON [abstract]. Arthritis Rheumatol.; 2021; <https://acrabstracts.org/abstract/continued-treatment-with-nintedanib-in-patients-with-progressive-fibrosing-autoimmune-disease-related-interstitial-lung-diseases-data-from-inbuild-on/>

- [32] 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>
- [33] 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)
- [34] NICE; Single Technology Appraisal Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599] Committee Papers 2. Patient organisation submission APF; NICE; 2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/committee-papers-2>
- [35] 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. <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [36] Kind P., Hardman, G., Macran S. UK Population Norms for EQ-5D; The University of York, Centre for Health Economics; 1999; <https://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf>
- [37] 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/>
- [38] Doanová V., Kozák D.; Liečivo finerenón (Kerendia) na liečbu pacientov s chronickou chorobou obličiek sporej s diabetes mellitus 2. typu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 9; 2022; Bratislava: NIHO. <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [39] Olson A, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):854-867. doi: 10.1007/s12325-020-01578-6.
- [40] Wijnsbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin.* 2019 Nov;35(11):2015-2024. doi: 10.1080/03007995.2019.1647040. Epub 2019 Aug 2
- [41] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
- [42] Olson et al. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. Paper presented at: Canadian Rheumatology Association Annual Scientific Meeting; 27 February – 2 March, 2019; Montreal, Quebec.
- [43] Kolb, M., Vašáková, M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 20, 57; 2019; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871560/>
- [44] Šterclová; Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému; 2020; <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
- [45] ŠÚ SR; Stav obyvateľstva k 30. septembru 2022; <http://bit.ly/3EzuxPf>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

<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	primár oddelenia
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 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>1. 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. Do 250</p> <p>2. Všetci pacienti s PF ILD 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 –reumatológ-ambulantný pneumológ –reumatológ/ pneumológ v centre pre liečbu pľúcnych fibróz. Diagnostika: ambulantný pneumológ na základe symptómov (dýchavica, suchý kašeľ, krepitus), spirometrie, RTG. Následne dodiagnostikovanie v reumatologických/ 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 – minútový test chôdze, bronchoskopia, biopsia a histopatologické vyšetrenie.</p> <p>2. Na Slovensku nie je v súčasnosti kategorizovaný žiadny liek na liečbu pacientov s PF ILD.</p> <p>3. Metodické odporúčania – Progresívne progredujúce intersticiálne pľúcne ochorenia. Slivka, 2021</p> <p>4. Neexistuje následná liečba, 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 Reumatológ v centre pre biologickú liečbu</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 jediný liek na liečbu pacientov s PF ILD.</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>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostikovaný pacient s pľúcnou fibrózou má mať predpísanú antifibrotickú liečbu buď pneumológom alebo pri pridruženom reumatickom ochorení reumatológom.
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>Nedostupnosť antifibrotickej liečby, ktorá je v okolitých krajinách štandardom liečby.</p>
Hlavná správa	
<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 • V súčasnosti jediný registrovaný liek na liečbu pacientov s PF ILD nie je kategorizovaný. • 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 s nintedanibom ukázali, že 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>	

Vstup odborníka B

<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>Vyhlasenie 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 nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.
--

<ul style="list-style-type: none"> • 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	Prednosta kliniky
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 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC), miera exacerbácií, kvalita života 4. Spomalenie poklesu pľúcnych funkcií (FVC), zníženie rizika akútnej exacerbácie PF-ILD, zníženie respiračnej mortality 5. Áno, je to preukázané v klinických štúdiách aj v klinickej praxi, liek je registrovaný v EÚ od roku 2020.
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.	1. Epidemiologické údaje oILD sú obmedzené a veľmi variabilné. Pacienti s reumatoidnou artritídou majú vyššiu incidenciuILD v porovnaní s pacientmi bez RA. Odhadom 300 – 500 pacientov. 2. Nie sú podskupiny pacientov s významnými rozdielmi v účinnosti liečby.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Žiadne indikácie nad rámec SPC v súčasnosti nie sú používané.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 5. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?	1. Základom správnej diagnózy je spolupráca multidisciplinárneho tímu pneumológov, rádiológov a patológov skúsených v diagnostike intersticiálnych pľúcnych ochorení. Základné vyšetrovacie metódy v diagnostike PF-ILD zahŕňajú meranie FVC (úsilná vitálna kapacita), DLCO (difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý), HRCT (vysoko rozlišovacia počítačová tomografia) a 6MWT (6 – minútový test chôdze). 2. Z farmakologických možností je registrovaný len nintedanib, ktorý nie je na Slovensku kategorizovaný. Okrem nintedanibu v súčasnosti nie sú k

<p>6. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>7. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>8. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>dispozícií žiadne terapie, ktoré by sa osobitne zameriavali na progresívnu fibrózu.</p> <p>3. Áno – Progresívne progredujúce intersticiálne pľúcne ochorenia. Metodické odporúčania Slivka, 2021 (https://spfs.sk/images/metodickeodporucania/Progresivne_progredujuce_intersticialne_plucne_ochorenia-converted.pdf).</p> <p>4. Nie je žiadna zaužívaná následná liečba. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne terapie, ktoré sú indikované na progresívnu fibrózu a imunosupresíva sú u pacientov s PF-ILD neúčinné. Pacienta je možné 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 alebo reumatológ 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 PF-ILD nemajú liečbu dostupnú.</p>
<p>F0007 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>Nie</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Pneumológ alebo reumatológ v centrách liečby.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Podobne ako pri IPF vedie multidisciplinárny prístup k zlepšeniu diagnostiky (reumatológ) ale problémom je, že liečba 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 zhoršenia stavu a umierajú predčasne. • Spoločné smernice spoločností ATS, ERS, ALAT a JRS odporúčajú liečbu nintedanibom ako jedinou doteraz schválenú liečbu na progresívne pľúcne fibrózy. • Liečba nintedanibom je schválená Európskou liekovou agentúrou od roku 2020, ale na Slovensku nie je nintedanib kategorizovaný. 	

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

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.

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 e-mailových žiadostí o súčinnosť a 2 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. Priebek komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne 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 Dátum poslania výzvy: 20.12.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.01.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
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 prekríženie krivky OS nintedanibu so všeobecnou mortalitou, preto sme všeobecnú mortalitu do modelu zapracovali (časť 5.2.4.).
Požiadali sme o doloženie krivku prežitia v ramene s nintedanibom na základe Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdií INBUILD a INBUILD-ON, uviesť aj počet pacientov „At risk“. Doložiť príslušné KM dáta.	DR nedoložil požadované údaje. Uviedol, že takáto analýza nebola vykonaná či plánovaná a žiadna HTA agentúra ich nepožadovala.	Odpoveď neakceptujeme. Údaje o úmrtiach z pokračovacej štúdie použil DR pre ochorenie IPF pre určenie dlhodobého prínosu v OS, ktoré aplikoval aj v základnom scenári pri extrapoláciách v prípade ochorenia PF-ILD (viac v časti 5.2.4.). Nedodanie týchto dát sme popísali ako neistotu.
Vysvetliť, aké dáta boli použité pre extrapolácie OS pre všetky parametrizácie v ramene s nintedanibom aj v ramene s BSC. Poskytnúť všetky hodnoty AIC a BIC pre všetky extrapolácie OS voliteľné modeli. Vysvetliť nesúlad s hodnotami	DR vysvetlil, aké dáta boli použité a akým spôsobom a poskytol AIC/BIC hodnoty pre frekventistické krivky.	Odpoveď akceptujeme a zapracovali sme ju do hodnotenia.

<p>AIC a BIC v texte farmakoeconomického rozboru (Tabuľka 9) a v modeli (hárok „Efficacy“, napr. bunky F38-H39).</p>		
--	--	--

Emailová komunikácia číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 21.12.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.01.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Požiadali sme DR o vysvetlenie spôsobu, akým bola odvodená cieľová populácia nových pacientov, ktorá je ďalej aplikovaná v modeli dopadu na rozpočet.</p>	<p>DR poskytol spôsob odvodu cieľovej populácie, z ktorého bolo možné identifikovať výsledné počty použité v modeli dopadu na rozpočet.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>

E-mailová komunikácia číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 12.01.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.01.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Požiadali sme DR o vysvetlenie nezrovnalostí vo výpočte disutilít kvôli nežiaducim účinkom, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.</p>	<p>DR vysvetlil nezrovnalosti vo výpočte pri ochorení IPF a poskytol aktualizovaný dopad na náklady, QALY a ICUR.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme, bola zapracovaná v hodnotení pri ochorení IPF.</p>
<p>Požiadali sme DR o vysvetlenie nezrovnalostí vo výpočte disutilít kvôli exacerbáciám, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.</p>	<p>DR nevysvetlil rozdiely, ale aplikoval návrh NIHO a poskytol aktualizovaný dopad na náklady, QALY a ICUR.</p>	<p>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.</p>
<p>Požiadali sme o vysvetlenie spôsobu výpočtu nákladov na terminálne štádium ochorenia, resp. nesúladu v postupe výpočtu pre ochorenia IPF a PF-ILD.</p>	<p>DR nevysvetlil rozdiely, ale poskytol analýzu scenárov podľa rôznych hodnôt nákladov na terminálne štádium.</p>	<p>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 (časť 5.2.6).</p>

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

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 24.01.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 03.02.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť v modeli parametrizáciu dát pre v modeli všetky štandardné parametrizácie (exponenciálna, Weibull, Gompertz, Gamma, log-logistická a log-normálna) pre time to discontinuation s grafickým znázornením kriviek a dátami AIC a BIC. Parametrizácie v modeli nastaviť ako voliteľné.	DR dodal parametrizácie, avšak v samostatnom súbore a nezpracoval ich do modelu nákladovej efektívnosti.	Odpoveď neakceptujeme. Považujeme za nevyhnutné poskytnúť na posúdenie taký model, ktorý umožňuje voľby rôznych parametrizácií. V hodnotení popisujeme tento aspekt ako dodatočnú neistotu (časť 5.2.1).