

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2015

Data ukończenia prac nad dokumentem: 12 października 2015 r.

Autorzy raportu:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

Tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.

ul. Wołoska 5

02-675 Warszawa

Tel.: +48 (22) 6990-504

Fax: +48 (22) 6990-998

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.

ul. Wołoska 5

02-675 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
1 CEL ANALIZY	6
2 POPULACJA	7
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	7
2.2 Epidemiologia.....	7
2.3 Etiologia i patogenezą	9
2.4 Klasyfikacja.....	9
2.5 Obraz kliniczny	10
2.6 Diagnostyka.....	11
2.7 Leczenie	14
2.7.1 Wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011)	15
2.7.2 Wytyczne NICE (2013).....	16
2.7.3 Wytyczne FNRC i NCCRLD (2014)	17
2.7.4 Wytyczne SEPAR (2013).....	18
2.7.5 Wytyczne niemieckie (2013)	18
2.7.6 Podsumowanie.....	19
2.8 Przebieg naturalny i rokowanie	19
3 INTERWENCJA – Nintedanib (Ofev®)	21
3.1 Wskazania.....	21
3.2 Dawkowanie	22
3.3 Przeciwwskazania	23
3.4 Działania niepożądane.....	23
3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc.....	24
4 KOMPARATORY	26
4.1 Pirfenidon	28
4.1.1 Wskazania.....	28
4.1.2 Dawkowanie	28

4.1.3	Przeciwwskazania	29
4.1.4	Działania niepożądane.....	30
5	EFEKTY ZDROWOTNE.....	33
6	REKOMENDACJE	43
7	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	45
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	49
9	ANEKS.....	50
9.1	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	50
SPIS TABEL.....		52
SPIS RYCIN		53
PIŚMIENNICTWO.....		54

SKRÓTY I AKRONIMY

ALAT	stowarzyszenie <i>Latin American Thoracic Association</i>
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i>)
BID	dwa razy dziennie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DPLD	rozlane śródmiąższowe choroby płuc (ang. <i>diffuse parenchymal lung disease</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
FNRC	<i>French National Reference Center</i>
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
IIP	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>idiopathic interstitial pneumonia</i>)
ILD	choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>)
JRS	stowarzyszenie <i>Japanese Respiratory Society</i>
NCCRLD	<i>Networkk of Competence Centres for Rare Lung Diseases</i>
SEPAR	stowarzyszenie <i>Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery</i>
SGRQ	kwestionariusz św. Jerzego
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>usual interstitial pneumonia</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania nintedanibu (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

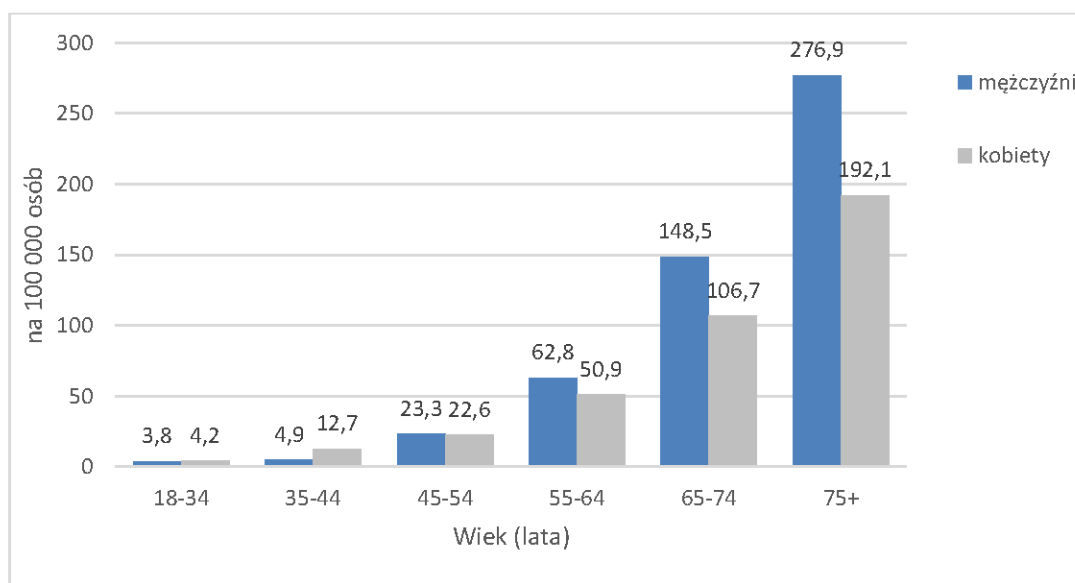
Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest chroniczną, postępującą chorobą zaliczaną do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP) o nieznannej przyczynie. Najczęściej występuje u osób starszych, z obrazem histologicznym i/lub radiologicznym zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP).^{1,8} Idiopatyczne włóknienie płuc ma status choroby sieroczej (ORPHA2032).²

2.2 Epidemiologia

Częstość występowania idiopatycznego włóknienia płuc na świecie wynosi 14-42/100 000 mężczyzn i 7-13/100 000 kobiet. Chorobowość na IPF wzrasta wraz z wiekiem i w grupie wiekowej >75 lat przekracza 175/100 000. Średni wiek chorych w chwili rozpoznania choroby wynosi 66 lat.¹

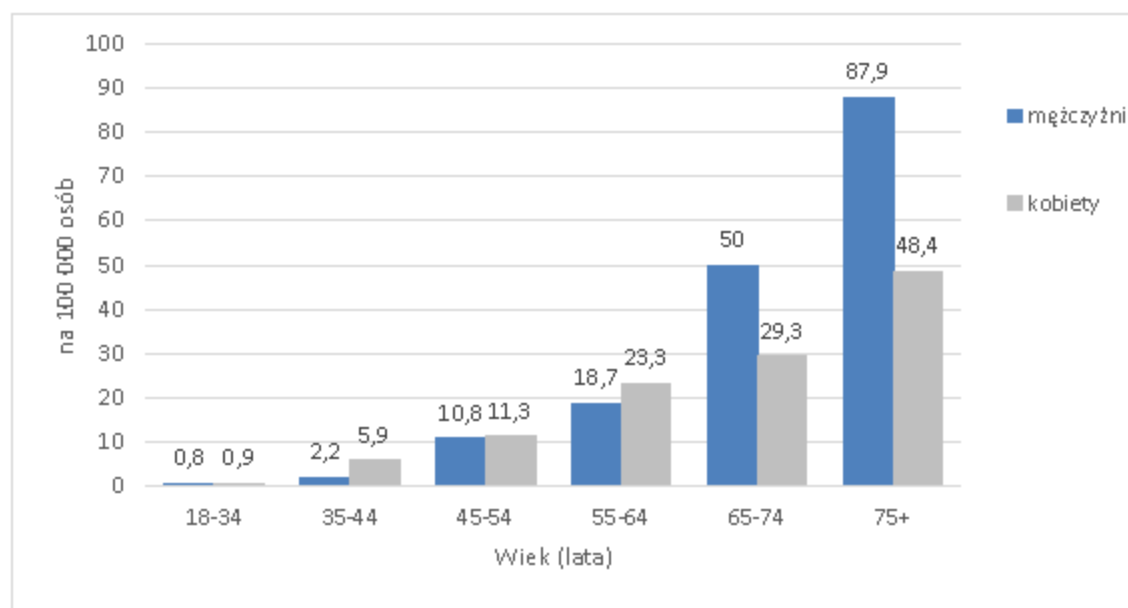
W badaniu Raghu 2006 oceniano chorobowość IPF w zależności od wieku, płci oraz definicji choroby. Na podstawie szerokiej definicji choroby stwierdzono, iż dla osób w wieku powyżej 75 roku życia chorobowość wynosi 276,9/100 000 mężczyzn i 192,1/100 000 kobiet (Ryc. 1). Natomiast na podstawie wąskiej definicji choroby chorobowość w tej grupie wiekowej wynosi 87,9/100 000 mężczyzn i 48,4/100 000 kobiet (Ryc. 2).

Ryc. 1 Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie szerokiej definicji choroby* (Raghu 2006³).



*osoby ze zdiagnozowanym IPF, brak diagnozy innych śródmiąższowych zapaleń płuc

Ryc. 2 Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie wąskiej definicji choroby* (Raghu 2006³).



* osoby ze zdiagnozowanym IPF, brak diagnozy innych śródmiąższowych zapaleń płuc, rozpoznanie choroby na podstawie wcześniejszych testów diagnostycznych, w tym chirurgicznej biopsji płuc, przezoskrzelowej biopsji płuc lub tomografii klatki piersiowej

Chorobowość IPF w Europie waha się od 1,25/100 000 osób w Belgii do 23,4/100 000 osób w Norwegii. W USA wskaźnik ten osiąga większą wartość - do 63/100 000.⁴

Chorobowość i zapadalność na IPF w Polsce nie jest znana. Na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących krajów europejskich zawartych w przeglądzie systematycznym Nalysnyk 2012⁴ (Tab. 1) oszacowano, iż zapadalność w Polsce może wynosić 600-1800 zachorowań/rok, a chorobowość maksymalnie 5600 chorych.⁵

Tab. 1 Chorobowość i zapadalność na idiopatyczne włóknienie płuc w krajach europejskich, USA i Japonii.⁴

Kraj	Chorobowość	Zapadalność
Belgia	1,25/100 000	0,22/100 000
Czechy	12,1/100 000	0,94/100 000 1,58/100 000*
Finlandia	16-18/100 000	b.d.
Norwegia	23,4/100 000	4,3/100 000
Grecja	3,4/100 000	0,93/100 000
Wielka Brytania	b.d.	7,94/100 000
USA	27,9-63/100 000	8,8-17,4/100 000
Japonia	2,95/100 000	b.d.

* w rejonie 4 najważniejszych ośrodków diagnostycznych

2.3 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patomechanizm idiopatycznego włóknienia płuc nie jest znany. Uważa się, że IPF powstaje w wyniku mikroskopowych uszkodzeń nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych, z uszkodzeniem błony podstawnej oraz nieprawidłowo przebiegającymi procesami naprawy. Włóknienie miąższu płuca jest skutkiem pobudzenia fibroblastów oraz tworzenia złogów kolagenu odpornych na degradację. Pod wpływem czynników wzrostowych TGF- β (*transforming growth factor β*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), FGF-10 (*fibroblast growth factor 10*) dochodzi do nagromadzenia w przestrzeni śródmiąższowej płuc fibroblastów i miofibroblastów, które charakteryzują się przedłużonym przeżyciem, w przeciwieństwie do komórek nabłonka. Dodatkowo w przestrzeni śródmiąższowej gromadzą się białka macierzy pozakomórkowej.^{1,6}

Do czynników ryzyka występowania IPF należą:

- czynniki środowiskowe,
- narażenie zawodowe na pyły (m. in. pyły zwierzęce, roślinne, pył drzewny, tekstylny, meblowy, pył metali, kamień, piasek, krzemionkę),
- pleśń,
- palenie tytoniu,
- choroby współistniejące (choroba refluksowa przełyku),
- mutacje w genach telomerazy (TERT, TERC), białek surfaktantu C i A2 (SPC, SPA2), mucyny 5B (MUC5B), białka TOLLIP (*toll-interacting protein*), białka ELMOD2 (*ELMO domain-containing 2*),
- choroby wirusowe (HCV, EBV).⁷

2.4 Klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc (DPLD), a dokładniej do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. Aktualną klasyfikację DPLD przedstawiono w tabeli poniżej.

Idiopatyczne włóknienie płuc klasyfikowane jest jako ograniczone lub zaawansowane w zależności od zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach (DL_{CO}). Jeżeli DL_{CO} jest $\geq 40\%$ wartości przewidywanej, to IPF klasyfikuje się jako ograniczone, a jeżeli DL_{CO} jest $< 40\%$ jako zaawansowane.

Tab. 2 Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc.^{1,8}

Rozlane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD)
Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP)
<ul style="list-style-type: none">- idiopatyczne włóknienie płuc (IPF),- niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP),- kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP),- ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP),

Rozlane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD)
<ul style="list-style-type: none"> - śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (RB-ILD), - złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP), - limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP),
DPLD o znanej przyczynie
<ul style="list-style-type: none"> - polekowe, - choroby tkanki łącznej i układowe zapalenia naczyń, - czynniki środowiskowe i zawodowe,
DPLD w przebiegu chorób ziarniakowych
<ul style="list-style-type: none"> - sarkoidoza, - alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych,
Inne rzadkie postaci DPLD
<ul style="list-style-type: none"> - limfangioleiomiomatoza, - histocytoza X, - eozynofilowe zapalenie płuc, - proteinoza płuc.

2.5 Obraz kliniczny

Do objawów towarzyszących idiopatycznemu włóknieniu płuc należą:

- przewlekła duszność wysiłkowa,
- suchy kaszel,
- przyspieszony i płytki oddech,
- trzeszczenie u podstawy obu płuc w badaniu przedmiotowym,
- utrata masy ciała,
- osłabienie,
- palce pałeczkowate (25-50% chorych),
- w późnym okresie choroby objawy serca płucnego.^B

Choroba może przebiegać stosunkowo stabilnie, albo prowadzić do powolnej lub szybkiej utraty czynności płuc. U niektórych chorych występują gwałtowne zaostrzenia, które mogą prowadzić do pogorszenia ich stanu lub nawet do śmierci.¹ Progresja choroby objawia się nasileniem zaburzeń układu oddechowego, pogorszeniem wyników badań czynnościowych płuc, postępującym włóknieniem płuc w obrazie TKWR, ostrą niewydolnością oddechową, a także śmiercią.^B

Chorym z IPF mogą towarzyszyć takie choroby jak: nadciśnienie płucne, refluks żołądkowo-przełykowy, obturacyjny bezdech senny, otyłość, rozedma płuc.^B

2.6 Diagnostyka

Do badań pomocniczych w rozpoznaniu IPF należą:

- RTG i TK klatki piersiowej:
 - we wczesnych stadiach IPF obraz RTG może być prawidłowy, w późniejszych stadiach widoczne zmniejszenie pól płucnych z wysokim ustawieniem obu kopuł przepony, przy podstawie obu płuc i obwodowo zmiany siateczkowate,
 - charakterystyczny obraz w TKWR klatki piersiowej (opisany w Tab. 3),
- badania czynnościowe układu oddechowego – cechy restrykcji i zmniejszona zdolność dyfuzyjna gazów w płucach,
- gazometria krwi tętniczej – ujawnia hipokseamię, początkowo po wysiłku, później także w spoczynku,
- badanie histologiczne wycinka płuc – obraz UIP (zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc),
- test 6-minutowego marszu z oceną wymiany gazowej – zwykle wynik nieprawidłowy; jest najczulszym wskaźnikiem zaawansowania włóknienia płuc.¹

Wg wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) diagnostyka IPF wymaga:

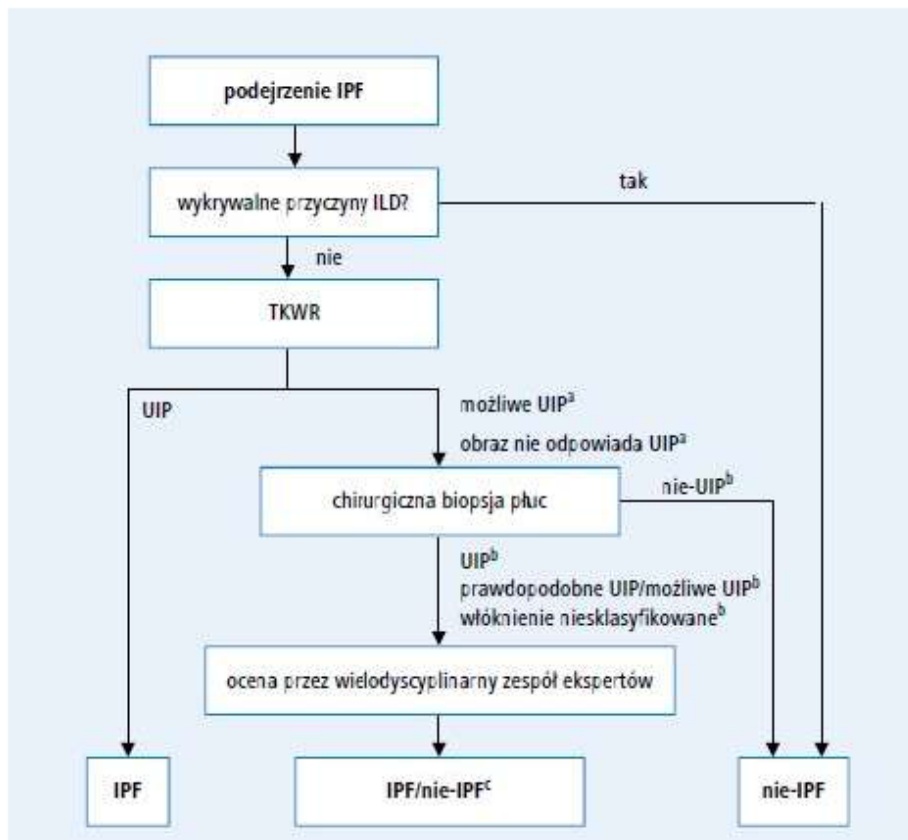
- wykluczenia innych przyczyn choroby śródmiąższowej płuc,
- stwierdzenia typowego obrazu UIP w TKWR u pacjentów niepoddawanych chirurgicznej biopsji płuca,
- stwierdzenie typowego obrazu UIP w TKWR oraz obrazu histopatologicznego u pacjentów, których poddano chirurgicznej biopsji płuca.

Eksperci ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) opracowali algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc (Ryc. 3, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5).

Obraz UIP w TKWR jest swoisty i jeśli występują typowe objawy choroby wystarcza do postawienia diagnozy. Jeżeli u chorych z podejrzeniem IPF nie stwierdzi się innych przyczyn śródmiąższowych chorób płuc, to do rozpoznania IPF wystarczy typowy obraz w TKWR. W innych przypadkach diagnozę IPF można postawić na podstawie określonych obrazów TKWR i obrazów histopatologicznych.¹

Zaleca się, aby w rozpoznaniu uczestniczył wielodyscyplinarny zespół ekspertów, w tym pulmonolog, radiolog i patomorfolog.

Ryc. 3 Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).¹



Tab. 3 Kryteria zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) w obrazie TKWR wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).

UIP (spełnione w wszystkie kryteria)	Możliwe UIP (spełnione w wszystkie kryteria)	Obraz nie odpowiada UIP (spełnione którekolwiek z kryteriów)
<ul style="list-style-type: none"> - zmiany dominują podopłucnowo, w polach dolnych, - zmiany siateczkowate, - obraz plastra miodu z rozstrzeniami z pociągania lub bez rozstrzeni, - nie ma cech nietypowych dla UIP 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany dominują podopłucnowo, w płatach dolnych, - zmiany siateczkowate, - nie ma cech nietypowych dla UIP 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany dominują w polach górnych lub środkowych, - zmiany dominują wzdłuż oskrzeli lub naczyń, - rozległe obszary mlecznego szkła (bardziej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych), - obfite zmiany drobnoguzkowe (obustronne, dominujące w płatach górnych), - wyraźne torbiele (liczne, obustronne, poza obszarami plastra miodu), - rozlane obszary mozaikowatości (obustronne, w więcej niż 3 płatach), - zmiany naciekowe w granicach segmentu/segmentów lub płata/płatów

Tab. 4 Kryteria histopatologiczne zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).

UIP (spełnione wszystkie kryteria)	Prawdopodobne UIP	Możliwe UIP (spełnione wszystkie kryteria)	Obraz nie odpowiada UIP (spełnione którekolwiek z kryteriów)
<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie włóknienia i zaburzenia architektury płuca, możliwe obszary plastra miodu, dominujące podopłucnowo lub okołoprzegrodowo, - nierównomiernie rozłożone obszary włóknienia, - ogniska fibroblastyczne, - nie ma cech nietypowych dla UIP 	<ul style="list-style-type: none"> - nasilone włóknienie i zaburzenia architektury płuca, możliwe obszary plastra miodu, - nieobecne nierównomiernie rozłożone obszary włóknienia albo ogniska fibroblastyczne (ale nie obydwie te cechy), - nie ma cech nietypowych dla UIP <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> - jedynie zmiany typu plastra miodu* 	<ul style="list-style-type: none"> - nieregularne lub rozlane obszary włóknienia z cechami zapalenia śródmiąższowego lub bez zapalenia, - nie ma innych cech typowych dla UIP, - nie ma cech nietypowych dla UIP 	<ul style="list-style-type: none"> - błony hialinowe**, - organizujące się zapalenie płuc**,*** - ziarniaki***, - wyraźne śródmiąższowe nacieki zapalne poza obszarami plastra miodu, - dominujące zmiany bronchocentryczne, - inne cechy wskazujące na alternatywne rozpoznanie

*najczęściej w przypadku skrajnie zaawansowanej choroby, gdy materiał pobrano z obszarów plastra miodu (w innych częściach płuca może występować obraz typowy dla UIP)

**mogą występować podczas zaostrzenia IPF

***w rzadkich przypadkach w badanym materiale poza typowymi cechami UIP mogą występować nieliczne lub izolowane ziarniaki i/lub komponent obrazu organizującego się zapalenia płuc

Tab. 5 Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).

TKWR	Obraz histopatologiczny	Rozpoznanie IPF
UIP	UIP prawdopodobne UIP możliwe UIP niesklasyfikowane włóknienie płuc	tak
	obraz nie odpowiada UIP	nie
możliwe UIP	UIP prawdopodobne UIP	tak
	możliwe UIP niesklasyfikowane włóknienie płuc	prawdopodobne
	obraz nie odpowiada UIP	nie
obraz nie odpowiada UIP	UIP	możliwe
	prawdopodobne UIP możliwe UIP niesklasyfikowane włóknienie płuc obraz nie odpowiada UIP	nie

2.7 Leczenie

Brak jest polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. Odnaleziono międzynarodowe wytyczne kliniczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, aktualizacja 2015), brytyjskie wytyczne NICE (2013) dotyczące IPF oraz dotyczące pirfenidonu, wytyczne francuskie FNRC i NCCRLD (2014), hiszpańskie wytyczne SEPAR oraz wytyczne niemieckie (2013). Odnalezione rekomendacje i zalecenia opisano szczegółowo w dalszej części rozdziału.

Według aktualnych wytycznych klinicznych lekiem o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc jest pirfenidon^{13,14,15}. W zaktualizowanych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT wskazano także na skuteczność nintedanibu w leczeniu IPF. Należy podkreślić, że pozostałe odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed 15.01.2015, a więc datą rejestracji nintedanibu (Ofev®) przez EMA. Zaleca się także stosowanie optymalnego leczenia objawowego, ewentualnie rehabilitację. Pozytywną rekomendację uzyskała długotrwała tlenoterapia, rehabilitacja oddechowa oraz transplantacja płuc.

Dla dobrze poinformowanych pacjentów, świadomych ewentualnych działań niepożądanych oraz możliwych małych korzyści, można rozważyć wybór leku spośród terapii o słabych rekomendacjach przeciwko ich stosowaniu (omówione poniżej w rozdziale 2.7.1, Tab. 6).⁸

Skuteczność leczenia należy oceniać co 4-6 miesięcy na podstawie stopnia duszności określonego wg odpowiednich kwestionariuszy, wyników badań czynnościowych płuc (FVC, DL_{CO}), TKWR klatki piersiowej, spoczynkowej gazometrii krwi tętniczej. Leczenie można kontynuować tylko, jeżeli stan chorego się poprawił lub jest stabilny.

W przypadku każdego pacjenta należy odpowiednio wcześniej rozważyć wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia płuc i ewentualnie zarejestrować chorego do grupy oczekujących na transplantację.¹

W wytycznych SEPAR¹⁴ opisano wyniki badania II fazy nintedanibu (TOMORROW) i wskazano na jego potencjalne zastosowanie w IPF, jednak niezbędne są wyniki ówczesnie trwających badań III fazy nintedanibu.

2.7.1 Wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011+ aktualizacja 2015)^{8,9}

Pozytywne rekomendacje dla terapii stosowanych w IPF zawarte w międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (ATS - Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (*American Thoracic Society*), ERS - Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (*European Respiratory Society*), JRS - stowarzyszenie *Japanese Respiratory Society*, ALAT - stowarzyszenie *Latin American Thoracic Association*) są warunkowe. Eksperti wskazują, iż decyzja odnośnie leczenia pacjentów z IPF powinna być indywidualizowana w zależności od stanu pacjenta.

Eksperti ocenili jakość dowodów dot. terapii w IPF za pomocą systemu GRADE. Wyróżniono 4 stopnie jakości dowodów: wysoki (4), średni (3), niski (2) i bardzo niski (1). Rekomendację wydawano zgodnie z większością głosów komitetu naukowego, a jej siłę określano na podstawie odsetka głosów (silna/słaba).

Rekomendacje dotyczące poszczególnych terapii w IPF przedstawiono w Tab. 6 na podstawie dokumentu z 2011 roku z uwzględnieniem zmian z 2015 roku.

Silną pozytywną rekomendację ekspertów uzyskała długotrwała tlenoterapia u pacjentów z IPF i klinicznie istotną hipoksemią oraz transplantacja płuc, natomiast słabą pozytywną rekomendację (terapia może być stosowana u większości pacjentów, ale w przypadku mniejszości pacjentów niezastosowanie terapii może być uzasadnione) otrzymała rehabilitacja oddechowa, terapia kortykosteroidami u pacjentów z zaostrzeniem IPF oraz leczenie bezobjawowego refluksu żołądkowo-przełykowego (jakość dowodów dla tych terapii została oceniona jako bardzo niska lub niska), a także terapie nintedanibem i pirfenidonem (jakość dowodów określona jako średnia).

Dla dobrze poinformowanych pacjentów, świadomych ewentualnych działań niepożądanych oraz możliwych małych korzyści, można rozważyć wybór leku spośród terapii o słabych rekomendacjach przeciwko ich stosowaniu.

W wytycznych wskazano, iż niezbędne jest monitorowanie chorych z IPF, aby identyfikować pacjentów z postępującą chorobą, zaproponować inne leczenie lub rozważyć transplantację (szanse 5-letniego przeżycia po transplantacji płuc u pacjentów z IPF oceniane są na 50-56%).

Tab. 6 Rekomendacje dotyczące leczenia IPF na podstawie wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, 2015).

Rekomendacja	Siła rekomendacji	Interwencja (jakość dowodów*)
TAK	Silna rekomendacja	<ul style="list-style-type: none"> - Długotrwała tlenoterapia u pacjentów z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1) - Transplantacja płuc (1)
	Słaba rekomendacja**	<ul style="list-style-type: none"> - Rehabilitacja oddechowa (2) - Kortykosteroidy u pacjentów z zaostrzeniem IPF (1) - Leczenie bezobjawowego refluksu żołądkowo-przełykowego (1) - Nintedanib (3) - Pirfenidon (3)
NIE	Słaba rekomendacja***	<ul style="list-style-type: none"> - Acetylocysteina (2) - Mechaniczna wentylacja u pacjentów z niewydolnością oddechową spowodowaną IPF (2) - Sildenafil (3) - Bosentan, macitentan (2)
	Silna rekomendacja	<ul style="list-style-type: none"> - Kortykosteroidy (1) - Kolchicina (1) - Cyklosporyna A (1) - Terapia skojarzona kortykosteroidami i immunomodulatorami (2) - Interferon γ 1b (4) - Etanercept (3) - Leczenie przeciwwązkowe (warfaryna) (3) - Terapia skojarzona acetylocysteina, azatiopryną i prednizonem (2) - Selektywny antagonist receptoru endoteliny (ambrisentan) (2) - Imatynib (3)

*4 stopnie jakości dowodów: wysoki (4), średni (3), niski (2) i bardzo niski (1)

**Terapia może być stosowana u większości pacjentów, ale w przypadku mniejszości pacjentów niezastosowanie terapii może być uzasadnione

***Terapia nie powinna być stosowana u większości pacjentów, ale w przypadku mniejszości pacjentów jej zastosowanie może być uzasadnione

2.7.2 Wytyczne NICE (2013)^{10,11}

Eksperti wskazują, że nie istnieją wystarczające dowody potwierdzające skuteczność któregośkolwiek z leków w idiopatycznym włóknieniu płuc.

Do leków, których nie należy stosować w IPF (zarówno jako monoterapia, jak i terapie skojarzone) zalicza się:

- ambrisentan,
- azatioprynę,
- bosentan,
- kotrimoksazol,

- mykofenolat mofetylu,
- prednizolon,
- sildenafil,
- warfarynę.

W przypadku osób już stosujących prednizolon lub azatioprynę, należy rozważyć potencjalne ryzyko oraz zalety zaprzestania tej terapii oraz zastosowania innego leczenia.

Należy poinformować pacjenta, iż terapia N-acetylocysteiną może być stosowana w IPF, ale jej efekty są niepewne.

Zaleca się leczenie objawowe chorób towarzyszących IPF, w tym refluksu żołądkowo-przełykowego.

Pirfenidon rekomendowany jest w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc jedynie u osób, u których natężona pojemność życiowa płuc (FVC) mieści się w zakresie 50%-80% prawidłowej FVC. Eksperci NICE wskazują także jako warunek stosowania pirfenidonu uzgodnienie niższej ceny leku przez producenta w ramach PAS (ang. *Patient Access Scheme*). Leczenie pirfenidonom należy przerwać, jeżeli stwierdzona zostanie progresja choroby (spadek FVC o $\geq 10\%$ w ciągu 12 miesięcy). W wytycznych zaznaczone jest, że w przypadku osób, które nie spełniają kryterium FVC, ale już stosują pirfenidon, należy kontynuować leczenie.

Dnia 11.09.2015 roku NICE opublikował wstępne zalecenia, które zostaną poddane szerokim konsultacjom, dotyczące stosowania nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc. Zgodnie z powyższym dokumentem NICE rekomenduje nintedanib jako opcję terapeutyczną w leczeniu IPF u FVC pomiędzy 50-80% wartości należnej. Leczenie nintedanibem należy przerwać jeśli w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zostanie odnotowana progresja choroby, którą zdefiniowano jako spadek wartości należnej FVC o min 10%.¹² Ostateczne wytyczne NICE dotyczące stosowania nintedanibu w IPF mają się ukazać w styczniu 2016 roku.

2.7.3 Wytyczne FNRC i NCCRLD (2014)¹³

Francuskie wytyczne są aktualizacją międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) oraz ich adaptacją do warunków krajowych.

Autorzy wskazują najważniejsze różnice pomiędzy wytycznymi ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) a FNRC i NCCRLD (2014):

- brak rekomendacji dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z IPF, gdyż wykazano jej wpływ na zwiększanie śmiertelności wśród chorych;
- brak rekomendacji dla monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami (wyjątkiem mogą być pacjenci z zaostrzeniem IPF);
- ambrisentan nie jest wskazany w leczeniu IPF;

- wg aktualnie dostępnych danych pirfenidon jest jedynym skutecznym lekiem w IPF oraz jedynym lekiem zatwierdzonym i dopuszczonym do obrotu w tym wskazaniu.

2.7.4 Wytyczne SEPAR (2013)¹⁴

Wytyczne SEPAR (*Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery*) są aktualizacją międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) oraz hiszpańskich wytycznych z 2003 roku.

Rekomendacje wydane przez SEPAR dotyczące farmakoterapii w IPF przedstawiono w Tab. 7.

Lekiem rekomendowanym u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym idiopatycznym włóknieniem płuc jest pirfenidon. Eksperci wskazują również na możliwość zastosowania monoterapii acetylocysteiną u mniejszości chorych z IPF, jednak dowody skuteczności tej terapii nie są wystarczające.

W wytycznych opisano wyniki badania II fazy nintedanibu (TOMORROW) i wskazano na jego potencjalne zastosowanie w IPF, jednak niezbędne są wyniki ówczesznie trwających badań III fazy nintedanibu.

Tab. 7 Rekomendacje SEPAR (2013) dotyczące farmakoterapii IPF.

Interwencja	Rekomendacja
pirfenidon	TAK, słaba rekomendacja
acetylocysteina	NIE, słaba rekomendacja
<ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona steroidami, azatiopryną, acetylocysteiną, - leki przedwzakrzepowe, - bosentan, - steroidy, - terapia skojarzona steroidami i immunomodulatorami, - kolchicina, - cyklosporyna A, - etanercept, - interferon γ 	NIE STOSOWAĆ

2.7.5 Wytyczne niemieckie (2013)¹⁵

Niemieckie wytyczne są tłumaczeniem, aktualizacją oraz adaptacją do warunków krajowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).

Do wytycznych wprowadzono następujące zmiany:

- rekomendację dla zastosowania pirfenidonu zmieniono ze słabej negatywnej na słabą pozytywną;
- rekomendację dla zastosowania antykoagulantów zmieniono ze słabej negatywnej na silną negatywną;
- rekomendację dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną zmieniono ze słabej negatywnej na silną negatywną dla pacjentów ze zdiagnozowanym IPF.

2.7.6 Podsumowanie

Według aktualnych wytycznych klinicznych lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc są nintedanib i pirfenidon. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w czasie kiedy powstała większość wymienionych rekomendacji (z wyjątkiem ATS/ERS/JRS/ALAT 2015) nintedanib nie był jeszcze zarejestrowany we wskazaniu IPF.

W wytycznych SEPAR (2013) opisano wyniki badania II fazy nintedanibu (TOMORROW) i wskazano na jego potencjalne zastosowanie w IPF, jednak stwierdzono, że niezbędne są wyniki ówczesnie trwających badań klinicznych III fazy.

U pacjentów z IPF rekomendowane jest leczenie objawowe, a także rozważenie wskazań i przeciwwskazań do przeszczepienia płuc oraz ewentualna rejestracja chorego w grupie oczekujących na transplantację.

2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby opisywany jest jako progresywny spadek subiektywnej i obiektywnej czynności płuc, aż do śmierci z powodu niewydolności oddechowej lub powikłań związanych z chorobami towarzyszącymi. Rokowanie jest złe, mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi 2-3 lata, a 5 lat przeżywa <20% chorych bez względu na zastosowaną terapię. Wyjątkiem jest przeszczep płuc, który daje 5-letnie przeżycie 50-56% chorym.⁸ U 10-15% chorych rozwija się rak płuca.¹

Historia choroby może być różna wśród pacjentów. W większości przypadków IPF ma charakter postępujący, ale powolny, jednak może także przebiegać gwałtownie. U zdecydowanej mniejszości pacjentów z IPF stan zdrowia pozostaje stabilny przez dłuższy okres czasu.⁸

Część osób (5-10%) doświadcza gwałtownego zaostrzenia IPF, które może prowadzić do śmierci. Jeżeli przyczyną zaostrzenia nie jest choroba towarzysząca (zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma lub niewydolność serca), to w badaniu histopatologicznym stwierdza się obszar rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, rzadziej organizującego się zapalenia płuc.¹

Najczęstszą przyczyną śmierci wśród pacjentów z IPF jest progresja choroby (36-72% zgonów).¹⁶ Gwałtowne zaostrzenia IPF wiążą się ze spadkiem czynności płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej. W retrospektywnym badaniu pacjentów z IPF

przyjętych na oddział intensywnej terapii z powodu niewydolności oddechowej stwierdzono wysoką śmiertelność wśród chorych: 45% na oddziale intensywnej terapii oraz 61% w czasie hospitalizacji. Dodatkowo spośród pacjentów wypisanych ze szpitala, aż 92% osób zmarło w przeciągu 2 miesięcy (mediana) od wypisu.¹⁷

Niekorzystne czynniki rokownicze w idiopatycznym włóknieniu płuc przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8 Niekorzystne czynniki rokownicze w idiopatycznym włóknieniu płuc.¹⁸

Czynniki bazowe	Czynniki długookresowe (w czasie obserwacji)
<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie duszności, - $DL_{CO} < 40\%$ wartości przewidywanej, - spadek $SaO_2 \leq 88\%$ w teście 6-minutowego marszu, - rozległość obszarów włóknienia i plastra miodu w TKWR, - nadciśnienie płucne 	<ul style="list-style-type: none"> - narastanie duszności, - spadek FVC $\geq 10\%$ przez 6 lub 12 miesięcy, - spadek $DL_{CO} \geq 15\%$, - spadek pęcherzykowo-włośniczkowego gradientu tlenu > 15 mm Hg przez 12 miesięcy, - progresja włóknienia w TKWR

3 INTERWENCJA – Nintedanib (Ofev®)

Opis nintedanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ofev®¹⁸.

Nazwa międzynarodowa	Nintedanib
Nazwa handlowa	Ofev®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE31 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Postać	kapsułka miękka
Dawka	100 mg, 150 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	dawka 100 mg: 30 kapsułek, 5909991206437 60 kapsułek 5909991206444 dawka 150 mg: 30 kapsułek, 5909991206451 60 kapsułek, 5909991206468
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15.01.2015
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy

Nintedanib należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów FGFR 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania ATP do tych receptorów i hamuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ponadto nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src).

3.1 Wskazania

Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF).

3.2 Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach.

Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.

W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

Dostosowanie dawki

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

W razie przerwania leczenia z powodu wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu $>3\times$ górna granica normy (GGN), po powrocie aktywności transaminaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev[®] można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ofev[®] w kapsułkach powinien być przyjmowany doustnie podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich żuć ani kruszyć.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ofev[®] u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych.

Zaburzenie czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/ze stolcem (> 90%). Dane kliniczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Ofev pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, orzechy ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.4 Działania niepożądane

Nintedanib oceniano w badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1 529 pacjentów chorujących na IPF. Dane o bezpieczeństwie przedstawione poniżej oparto na wynikach dwóch badań fazy III kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, w których wzięło udział 1 061 pacjentów (badania INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2). W badaniach tych porównywano leczenie nintedanibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i placebo przez 52 tygodnie.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane nintedanibu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych wymieniono je według zmniejszającego się nasilenia.

Tab. 9 Działania niepożądane nintedanibu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane		
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Spadek masy ciała, zmniejszone łaknienie	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, bóle brzucha	Wymioty	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności GGT	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności ALP

3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc

W wyniku wstępnego wyszukiwania w bazie MEDLINE badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc, zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (TOMORROW¹⁹, INPULSIS-1²⁰, INPULSIS-2²⁰). Badania INPULSIS-1 i INPULSIS-2 opisano w 1 publikacji. W odnalezionych badaniach komparatorem dla nintedanibu było placebo.

Odnalezione badania zestawiono w Tab. 10.

Tab. 10 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w IPF.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)
TOMORROW ¹⁹	międzynarodowe (25 państw), wieloośrodkowe (92)	432	12 miesięcy	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib: 50 mg/d (86), 50 mg/BID (86) 100 mg/BID (86), 150 mg/BID (85)	placebo (85)
INPULSIS-1 ²⁰	międzynarodowe (24 państwa), wieloośrodkowe (205)*	515	52 tyg.	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (309)	placebo (206)
INPULSIS-2 ²⁰		551	52 tyg.	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (331)	placebo (220)

*dane w publikacji źródłowej podane łącznie dla obu badań INPULSIS

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.²¹ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).²²

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej lekami o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc są pirfenidon i nintedanib. Pirfenidon nie jest obecnie refundowany w Polsce. Lekami refundowanymi w Polsce we wskazaniach obejmujących idiopatyczne włóknienie płuc są: azatiopryna, cyklofosfamid i metyloprednizolon. Należy jednakże, podkreślić, że leki te nie są zalecane w terapii IPF przez żadne obowiązujące wytyczne, ze względu na brak przekonujących dowodów klinicznych o ich skuteczności.

Po wstępnym przeszukiwaniu medycznych baz danych pod kątem badań RCT nintedanibu w IPF, odnaleziono 3 badania RCT, w których komparatorem było placebo. Dodatkowo przeszukano wstępnie powyższe bazy danych pod kątem badań RCT pirfenidonu, azatiopryny, cyklofosfamidu i metyloprednizolonu. Odnaleziono 3 badania RCT pirfenidonu vs placebo, 1 badanie RCT azatiopryny w skojarzeniu z prednizonem vs placebo w połączeniu z prednizonem oraz 1 badanie cyklofosfamidu w skojarzeniu z prednizonem vs prednizolon. Nie odnaleziono badań RCT w IPF metyloprednizolonu.

Metyloprednizolon wykluczono z zakresu potencjalnych komparatorów ze względu na brak badań randomizowanych mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego oraz ze względu na znaczny odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w badaniach nintedanibu, co dodatkowo uniemożliwiłoby wiarygodne porównanie obu leków. (Odsetek pacjentów stosujących jednocześnie glikokortykosteroidy w badaniu TOMORROW w grupie nintedanibu 150 mg/BID wyniósł 38,8% a w grupie placebo 50,6%, w tym prednizon stosowało 20,8% pacjentów z gr. nintedanibu i 24,7% pacjentów z gr. placebo. Natomiast w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 ok. 21% pacjentów w każdej z grup dodatkowo przyjmowało systemową terapię kortykosteroidami).

Jako główne interwencje porównawcze dla nintedanibu w analizach HTA przyjęto placebo i pirfenidon. Należy podkreślić, że w badaniach nintedanibu chorym w obu ramionach podawano oprócz nintedanibu i placebo również inne terapie m.in.: tlenoterapię, glikokortykosteroidy, leki przeciwbiegunkowe, inhibitory glikoproteiny P,

inhibitory pompy protonowej lub receptora H₂, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszlowe. W związku z powyższym ramię badań nintedanibu, w którym pacjenci przyjmowali placebo, można traktować jako odpowiadające terapii wspomagającą (BSC). Placebo w badaniach dla nintedanibu służyło jedynie do zaślepienia ocenianej interwencji

Dodatkowo po uwzględnieniu uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. zakres komparatorów dla nintedanibu w analizie klinicznej rozszerzono o leki obecnie refundowane w IPF w Polsce, tj. azatioprynę i cyklofosfamid. Należy podkreślić, że leki te nie są rekomendowane w leczeniu IPF przez aktualne światowe wytyczne praktyki klinicznej.

4.1 Pirfenidon

Opis pirfenidonu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet®.²³

Nazwa międzynarodowa	pirfenidon
Nazwa handlowa	Esbriet®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AX05 (leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne)
Postać	kapsułka twarda
Dawka	267 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	63 kapsułki (1 x 63), 3837000141467 63 kapsułki (1 x 21 i 1 x 42), 3837000141436 252 kapsułki, 3837000141443 270 kapsułek, 3837000141450
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28.02.2011
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

4.1.1 Wskazania

Produkt leczniczy Esbriet® jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) u osób dorosłych.

4.1.2 Dawkowanie

Dorośli

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- od 1. do 7. dnia: jedna kapsułka trzy razy na dobę (801 mg/dobę),
- od 8. do 14. dnia: dwie kapsułki trzy razy na dobę (1602 mg/dobę),
- od 15. dnia: trzy kapsułki trzy razy na dobę (2403 mg/dobę).

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet® u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę.

Pacjenci, u których leczenie preparatem Esbriet® zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego ustalania dawki do zalecanej dawki dobowej. W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

Sposób podawania

Produkt Esbriet® należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby ograniczyć możliwość wystąpienia nudności i zawrotów głowy.

Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania

Zdarzenia dotyczące żołądka i jelit: Pacjentom z nietolerancją leczenia z powodu niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego należy przypomnieć, że produkt leczniczy należy przyjmować z pokarmem. Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę produktu Esbriet® można zmniejszyć do 1-2 kapsułek (267 mg – 534 mg) 2-3 razy na dobę z pokarmem z ponownym zwiększeniem do zalecanej dawki dobowej w zależności od tolerancji leczenia. Jeśli objawy utrzymują się, pacjentom można zalecić przerwanie leczenia na okres 1 do 2 tygodni, aż objawy ustąpią.

Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka: Pacjentom, u których występuje nadwrażliwość na światło lub wysypka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, należy przypomnieć o zaleceniu stosowania filtra słonecznego w ciągu dnia i unikania ekspozycji na słońce. Dawkę produktu Esbriet® można zmniejszyć do 3 kapsułek na dobę (1 kapsułka 3 razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet® na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki. Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem. Po ustąpieniu wysypki produkt Esbriet® może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

Czynność wątroby: W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) asparaginowej (ALAT/AspAT), ze zwiększonym lub niezwiększonym stężeniem bilirubiny, należy dostosować dawkę produktu Esbriet® lub przerwać leczenie zgodnie z wytycznymi.

4.1.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,

- obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie,
- jednoczesne stosowanie fluwoksaminy,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub skrajna niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii.

4.1.4 Działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane pirfenidonu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Tab. 11 Działania niepożądane pirfenidonu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	infekcja górnych dróg oddechowych; zakażenie układu moczowego	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	agranulocytoza*
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	obrzęk naczynioruchowy*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	zmniejszenie masy ciała; jadłowstręt; zmniejszenie apetytu	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	bezsenna	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy; ból głowy; senność; zaburzenia smaku	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	uderzenia gorąca	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność; kaszel; kaszel z odkrztuszaniem	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	niestrawność; nudności; biegunka	choroba refluksowa przełyku; wymioty; rozdęcie brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe; zapalenie żołądka; zaparcie; wzdęcia	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zwiększenie aktywności AlAT; zwiększenie aktywności AspAT; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	-	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT*

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia skóry i tkanki po skórnej	reakcja nadwrażliwości na światło; wysypka	świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca	-	-
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle mięśni; bóle stawów	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	osłabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	oparzenia słoneczne	-	-

*wykryte dzięki monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

4.2 Azatiopryna

Opis azatiopryny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Azathioprine VIS²⁴

Nazwa międzynarodowa	azathioprine
Nazwa handlowa	Azathioprine VIS
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AX01 (leki immunosupresyjne - inne)
Postać	tabletki
Dawka	50 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	30 tabl. (30x50), 5909990232826 50 tabl. (50x50), 5909990232819
Procedura rejestracyjna	krajowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data przedłużenia dopuszczenia do obrotu	08.11.1974 08.12.2008 22.03.2010 27.01.2011 21.10.2011 02.02.2012
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Chemiczno- Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o. 41-905 Bytom, ul. św. Elżbiety 6a

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm działania polega na:

- uwolnieniu 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn,
- ewentualnym blokowaniu grup -SH poprzez alkilację,
- hamowaniu licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej,
- uszkodzeniu DNA poprzez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodnia lub miesiącach leczenia.

4.2.1 Wskazania

Azatiopryna jest lekiem immunosupresyjnym, stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna – piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby. Azatioprynę stosuje się, gdy choroby te są odporne na kortykosteroidy, kortykosteroidy są przeciwwskazane lub trzeba zastosować kortykosteroidy w dawkach powodujących ciężkie działanie niepożądane.

Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce, wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

4.2.2 Dawkowanie

Dawkowanie w innych wskazaniach niż w przeszczepach:

Lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej 1-3 mg/kg masy ciała. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od <1 mg/kg masy ciała do 3 mg/kg masy ciała. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azthioprine VIS.

4.2.3 Przeciwwskazania

- Cięża i okres karmienia piersią
- Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptourynę lub którykolwiek składnik produktu
- Leukopenia
- Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT)

4.2.4 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Uszkodzenia szpiku: leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna. U osób z wrodzonym niedoborem enzymu TPMT może dochodzić do zwiększonej mielosupresji.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zwiększona podatność na zakażenia wirusowa, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych, zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową. Rzadko mogą występować reakcje nadwrażliwości: złe samopoczucie, zawroty głowy, gorączka, dreszcze, biegunka, bóle mięśni i stawów, zaburzenia rytmu serca, świąd skóry, wysypka, wykwity skórne.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenia naczyń, spadki ciśnienia krwi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta,

Zaburzenia żołądka i jelit

W pojedynczych przypadkach, zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt. U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, odnotowywano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita. U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. U nielicznych pacjentów odnotowano zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W nielicznych przypadkach: zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby, które zwykle przemijają po odstawieniu leku. Rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta (szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu stosujących długotrwałą terapię azatiopryną).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U chorych długotrwale leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe (głównie u pacjentów po przeszczepieniu).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania

U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki.

4.3 Cyklofosfamid

Opis cyklofosfamidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Endoxan²⁵

Nazwa międzynarodowa	cyclophosphamide
Nazwa handlowa	Endoxan
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01AA01 (leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego)
Postać	drażetki
Dawka	50 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	50 drażetek (50x50), 5909990240814
Procedura rejestracyjna	krajowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data przedłużenia dopuszczenia do obrotu	01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008
Podmiot odpowiedzialny	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym opóźnieni ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

4.3.1 Wskazania

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w niżej wymienionych chorobach:

Białaczka - ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi.

Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów - rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów – jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego – ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa.

4.3.2 Dawkowanie

Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia.

Dawka musi być ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie.

Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci:

- w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120 do 240 mg/m² powierzchni ciała) na dobę,
- w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni,
- w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² powierzchni ciała) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.

Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.

4.3.3 Przeciwwskazania

Produktu Endoxan nie należy stosować u poniżej opisanych przypadkach.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze - pacjenci z czynnymi zakażeniami.

Krew i układ chłonny - pacjenci ze znacznie zaburzoną czynnością szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię).

Nerki i drogi moczowe - pacjenci z zapaleniem pęcherza (*Cystitis*) i obturacją odpływu moczu.

Układ immunologiczny (nadwrażliwość) - pacjenci ze znaną nadwrażliwością na cyklofosfamid.

4.3.4 Działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane cyklofosfamidu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Tab. 12 Działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklofosfamid z podziałem na częstość występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (>1/10 000, w tym pojedyncze przypadki)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenia	zapalenie płuc, sepsa	-	szok septyczny
Nowotwory łagodne i złośliwe nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	-	nowotwory wtórne, nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwory dróg moczowych, ostra białaczka	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia	gorączka neutopeniczna	trombocytopenia, niedokrwistość	-	zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
Zaburzenia układu immunologicznego	immunosupresja	-	reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości	-	szok anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych	nieodwracalne zaburzenia owulacji	SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	anoreksja	odwodnienie	zatrzymanie płynów, hipotaremia
Zaburzenia psychiczne	-	-	-	-	stan splątania

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (>1/10 000, w tym pojedyncze przypadki)
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	zawroty głowy	drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa
Zaburzenia oka	-	-	-	niewyraźne widzenie	upośledzenie wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością
Zaburzenia serca	-	-	kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia	niemiarowość, niemiarowość komorowa, niemiarowość nadkomorowa	migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	-	-	-	krwawienie	choroba zakrzepowo-zatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi
Zaburzenia oddechowe	-	-	-	-	skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc śródmiąższowe, zapalenie płuc, przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy, niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	mdłości, wymioty	-	-	biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha	puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (>1/10 000, w tym pojedyncze przypadki)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby	ze spół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie wątroby, żółtaczką, uczynnienie wirusa zapalenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki po skórnej	łysienie	-	łysina	wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry	ze spół Stevens'a - Johnson'a, martwica naskórka, ciężkie reakcje skórne, odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	-	rozpad mięśni prądkowanych, kurcz
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zapalenie pęcherza, krwinkomocz	krw otoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu	-	-	krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ścian pęcherza, zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza, niewydolność nerek, zaburzona czynność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki	Trwale: oligospermia, azospermia, brak miesiączki, ból w piersiach	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej	-	-	ból głowy, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (>1/10 000, w tym pojedyncze przypadki)
Badania diagnostyczne	-	-	zmiany w EKG, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory, zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie AsPAT, ALAT, gamma-GT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny	zwiększenie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie wartości kreatyniny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	-	-	zapalenie skóry po napromieniowaniu

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.²² Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC),
- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia,
- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ),
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

Do chwili obecnej (12.10.2015) Agencja Oceny Technologii Medycznych nie oceniała stosowania nintedanibu w żadnym wskazaniu. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu (Ofev®) przedstawiono w W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu (Ofev®) w leczeniu IPF. Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje: szwedzką TLV oraz duńską KRIS. Niemiecka rekomendacja G-BA nadała nintedanibowi status leku o niewielkiej dodatkowej korzyści.

Tab. 14.

AOTM oceniała zasadność refundacji produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon) stosowanego w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1). Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTM uznali za niezasadne objęcie refundacją pirfenidonu (Tab. 13).

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RP nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013	Esbriet® (pirfenidon) stosowany w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”	Zalecenia: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”. Uzasadnienie: Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na IPF, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi działaniami niepożądanymi.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013	Esbriet® (pirfenidon) stosowany w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”	Zalecenia: Prezes AOTM nie rekomenduje objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”. Uzasadnienie: zgodne ze stanowiskiem RP nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu (Ofev®) w leczeniu IPF. Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje: szwedzką TLV oraz duńską KRIS. Niemiecka rekomendacja G-BA nadała nintedanibowi status leku o niewielkiej dodatkowej korzyści.

Tab. 14 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu ze środków publicznych.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
TLV (Szwecja) 2015 ²⁶	nintedanib (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc	<p>Zalecenia: TLV rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (refundacja od 22.05.2015)</p> <p>Uzasadnienie: Nintedanib został porównany z pirfenidonem, który zdaniem TLV jest odpowiednim komparatorem dla leku. Transplantacja płuc nie stanowi dobrego komparatora, gdyż nintedanib nie zastąpi tej procedury medycznej.</p> <p>Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych leków. Cena nintedanibu była niższa od ceny pirfenidonu.</p>
KRIS (Dania) 2015 ²⁷	nintedanib (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc	<p>Zalecenia: Nintedanib jest rekomendowany jako standardowa terapia* w idiopatycznym włóknieniu płuc (refundacja od 17.06.2015).</p> <p>*Standardowa terapia – lek powszechnie stosowany w danej chorobie i łatwo dostępny w ramach leczenia szpitalnego.</p>
Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA (Niemcy) 2015 ²⁸	nintedanib (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc	Nintedanib (Ofev®) uzyskał status leku związanego z niewielką dodatkową korzyścią. Przyznanie statusu niewielkiej dodatkowej korzyści wynikało ze skuteczności leku w ostrych zaostrzeniach, poprawie jakości życia oraz z ryzyka zdarzeń niepożądanych, które nie przewyższało uzyskanych korzyści z terapii Ofev®.
NICE (UK) 2015	nintedanib (Ofev®) w idiopatycznym włóknieniu płuc	Dnia 11.09.2015 roku NICE opublikował wstępną rekomendację, która zostanie poddana szerokim konsultacjom, dotyczącą stosowania nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc. Zgodnie z powyższym dokumentem NICE rekomenduje nintedanib jako opcję terapeutyczną w leczeniu IPF u FVC pomiędzy 50-80% wartości należnej. Leczenie nintedanibem należy przerwać jeśli w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zostanie odnotowana progresja choroby, którą zdefiniowano jako spadek wartości należnej FVC o min 10%. ²⁹ Ostateczne wytyczne NICE dotyczące stosowania nintedanibu w IPF mają się ukazać w styczniu 2016 roku.

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. w Polsce nintedanib nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. Do leków refundowanych w szerszych wskazaniach, ale obejmujących idiopatyczne włóknienie płuc należą: azatiopryna i cyklofosfamid (we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie płuc) oraz metyloprednizolon (we wskazaniu śródmiąższowe choroby płuc, takie jak włóknienie płuc). Wykaz wymienionych leków refundowanych przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w idiopatycznym włóknieniu płuc.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom o płatności	Wysokość doплаты pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0	22,46	29,62	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	140.0	15,12	20,21	17,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach	ryczałt	5,64

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
								innych niż określone w ChPL		
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	140.0	31,1	38,7	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	12,28
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	140.0	50,11	61,84	59,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,16
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza;	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
								zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL		
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	82.3	11,02	15,64	15,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	82.3	5,51	8,22	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,39
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	82.3	22,03	29,49	29,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

*140.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna

117.1 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid

82.3 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc.

Tab. 16 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 16
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
Interwencja	Nintedanib (stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">- pirfenidon- placebo- azatiopryna*- cyklofosfamid*
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC),- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia,- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ),- inne odnalezione w badaniach klinicznych. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.</p>
*dodatkowe komparatory uwzględniono po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.	

9 ANEKS

9.1 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 19 stycznia 2015 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.7, 4
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁰
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z placebo i pirfenidonem
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym	

wskazaniu.	
------------	--

SPIS TABEL

Tab. 1 Chorobowość i zapadalność na idiopatyczne włóknienie płuc w krajach europejskich, USA i Japonii.....	8
Tab. 2 Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc.....	9
Tab. 3 Kryteria zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) w obrazie TKWR wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	12
Tab. 4 Kryteria histopatologiczne zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	13
Tab. 5 Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	14
Tab. 6 Rekomendacje dotyczące leczenia IPF na podstawie wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, 2015).	16
Tab. 7 Rekomendacje SEPAR (2013) dotyczące farmakoterapii IPF.	18
Tab. 8 Niekorzystne czynniki rokownicze w idiopatycznym włóknieniu płuc.....	20
Tab. 9 Działania niepożądane nintedanibu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.	24
Tab. 10 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w IPF.....	25
Tab. 11 Działania niepożądane pirfenidonu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.	31
Tab. 12 Działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklofosfamidu z podziałem na częstość występowania.....	38
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.....	43
Tab. 14 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu ze środków publicznych.....	43
Tab. 15. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w idiopatycznym włóknieniu płuc.....	46
Tab. 16 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	49

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie szerokiej definicji choroby* (Raghu 2006).	7
Ryc. 2 Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie wąskiej definicji choroby* (Raghu 2006).	8
Ryc. 3 Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).	12

PIŚMIENNICTWO

¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2013

² http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2032 [dostęp 13.01.2015]

³ Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):810-6.

⁴ Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012 Dec 1;21(126):355-61

⁵

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/045/AWA/13_OT_4351_3_Esbriet_%5Bpirfenidon%5D_idiop_wl_pluc.pdf [dostęp 13.01.2015]

⁶ Demkow U. Immunopatogeneza samoistnego włóknienia płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2014, tom 82, 1, 55-60

⁷ Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol.* 2013 Nov 25;5:483-92.

⁸ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788-824.

⁹ Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 15;192(2):e3-19

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163> [dostęp 15.01.2015]

¹¹ <http://www.nice.org.uk/guidance/ta282/chapter/1-guidance> [dostęp 15.01.2015]

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag491/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanib-id752-appraisal-consultation-document> [dostęp 30.09.2015]

¹³ Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bouquillon B, Carré P, Danel C, Faivre JB, Ferretti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Philippe B, Prévot G, Stach B, Thivolet-Béjui F, Cordier JF; French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014 Jun;23(132):193-214

¹⁴ Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013 Aug;49(8):343-53

¹⁵ Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie.* 2013 Feb;67(2):81-111.

¹⁶ Lai CC, Wang CY, Lu HM, Chen L, Teng NC, Yan YH, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med* 2012 Nov;106(11):1566-74

¹⁷ Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Sep 15;166(6):839-42.

¹⁸ [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf) [20.02.2015]

¹⁹ Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1079-87.

²⁰ Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82

²¹ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 29.07.2013]

²² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

²³ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [dostęp 13.01.2015]

²⁴ http://leki.urpl.gov.pl/files/AzathioprinumVIS_tabl_50mg.pdf

²⁵ http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf

²⁶ <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/Ofev-ingar-i-hogkostnadsskyddet/> [dostęp 30.09.2015]

²⁷

<http://www.regioner.dk/medicinsite/kris/anbefalinger/~media/7A271E8E9B6E492F81FCCF8960920BB0.ashx> [dostęp 30.09.2015]

²⁸ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156.pdf [dostęp 30.09.2015]

²⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag491/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanib-id752-appraisal-consultation-document> [dostęp 30.09.2015]

³⁰ [REDACTED] Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Analiza kliniczna. Warszawa 2015.