

# **Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF)**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa 2017



**Autorzy raportu:**

[REDAKTOR] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

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. F. Klimczaka 1, 02-797 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 6990-504, Fax: +48 (22) 6990-998

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>13</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>21</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>22</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>24</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	24
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	25
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	27
3.5 Metody syntezy danych.....	28
3.6 Metoda porównania pośredniego.....	29
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>30</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	30
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	36
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	38
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	41
4.2.3 Opis populacji.....	44
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	49
4.2.4.1 Kwestionariusz św. Jerzego (SGRQ) .....	50
4.2.5 Heterogeniczność badań .....	50
4.2.6 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo .....	54
4.2.6.1 Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) .....	54
4.2.6.2 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc .....	55
4.2.6.3 Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego.....	56
4.2.6.4 Odsetek pacjentów reagujących na leczenie.....	59
4.2.6.5 Zgon .....	61
4.2.6.6 Częstość występowania ostrych zaostrzeń.....	63

4.2.6.7	Co najmniej jedno ostre zaostrzenie .....	64
4.2.6.8	Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia.....	67
4.2.6.9	Zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku .....	69
4.2.6.10	Zmiana całkowitej pojemności płuc .....	70
4.2.6.11	Spadek FVC o >10% lub > 200 ml.....	70
4.2.7	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo.....	70
4.2.7.1	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane .....	70
4.2.7.2	Poważne zdarzenie niepożądane.....	72
4.2.7.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	73
4.2.7.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....	73
4.2.7.5	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	74
4.2.7.6	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane .....	78
4.2.7.7	Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym.....	85
4.2.7.8	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych .....	87
4.2.7.9	Zaburzenia serca.....	90
4.2.7.10	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	93
4.2.7.11	Zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji.....	93
4.2.8	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo w krótkookresowej terapii (14/28 dni).....	94
4.2.9	Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo) .....	96
4.2.9.1	Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC).....	96
4.2.9.2	Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej.....	96
4.2.9.3	Zgon .....	97
4.2.10	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo) .....	98
4.2.11	Informacje o efektywności praktycznej i bezpieczeństwie nintedanibu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności.....	100
4.2.11.1	Metodologia i ocena jakości zakwalifikowanych badań.....	100
4.2.11.2	Opis populacji.....	102
4.2.11.3	Skuteczność.....	104
4.2.11.4	Bezpieczeństwo.....	106
4.2.11.4.1	Bonella 2016 .....	106

4.2.11.4.2	Hughes 2016 .....	107
4.2.11.4.3	Ikeda 2017 .....	108
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>113</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	113
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	114
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie).....	114
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie).....	117
6.2.3	Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	120
6.3	Wyniki innych analiz .....	121
6.3.1	INPULSIS-ON - wyniki fazy przedłużonej badań INPULSIS.....	121
6.3.2	Wyniki fazy przedłużonej badania TOMORROW .....	123
6.3.3	Łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW.....	126
6.3.3.1	Metodyka .....	126
6.3.3.2	Wyniki.....	126
6.3.3.3	Podsumowanie.....	130
6.3.4	Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	130
6.4	Informacje na temat bezpieczeństwa nintedanibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	131
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>133</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>134</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu.....	134
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu.....	136
8.3	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF.....	139
8.4	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych nintedanibu wraz z powodem odrzucenia.....	140

8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF.....	141
8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	142
8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych pirfenidonu .....	143
8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych pirfenidonu wraz z powodem odrzucenia.....	144
8.9 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	145
8.10 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.....	148
8.11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	152
8.12 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	154
8.13 Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%).....	155
8.14 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu (diagram PRISMA <sup>13</sup> ).....	156
8.15 Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy.....	157
8.15.1 Metodologia badań pierwotnych pirfenidonu.....	157
8.15.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	159
8.15.3 Opis populacji.....	161
8.15.4 Opis punktów końcowych .....	164
8.15.5 Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo.....	165
8.15.5.1 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	165
8.15.5.2 Spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	166
8.15.5.3 Zgon.....	167
8.15.6 Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo .....	171
8.16 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	180
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>181</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>185</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>189</b>



## SKRÓTY I AKRONIMY

%FVC	natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości przewidywanej (ang. <i>percentage of predicted forced vital capacity</i> )
ALAT	stowarzyszenie <i>Latin American Thoracic Association</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATS	Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i> )
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
BSC	najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
CCT	kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>controlled clinical trial</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DL <sub>CO</sub>	pojemność dyfuzyjna płuc
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. <i>European Respiratory Society</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )

FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
IIP	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>idiopathic interstitial pneumonia</i> )
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i> )
JRS	stowarzyszenie <i>Japanese Respiratory Society</i>
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
Me	mediana
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
SGRQ	Kwestionariusz św. Jerzego (ang. <i>St Georges Respiratory Questionnaire</i> )
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i> )
SpO <sub>2</sub>	saturation tlenowa krwi
TID	trzy razy dziennie
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
TLC	całkowita pojemność płuc (ang. <i>total lung capacity</i> )

UCSD SOBQ	kwestionariusz <i>University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire</i>
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>usual interstitial pneumonia</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest przewlekłą, 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).

Idiopatyczne włóknienie płuc ma status choroby rzadkiej (ORPHA2032). Wg danych epidemiologicznych częstość występowania idiopatycznego włóknienia płuc na świecie wynosi 14-42/100 000 mężczyzn i 7-13/100 000 kobiet, przy czym chorobowość wzrasta wraz z wiekiem i w populacji w wieku powyżej 75 lat wynosi 175/100 000. Zapadalność w Polsce oszacowano na ok. 5/100 000/rok.

Nintedanib (Ofev®) należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów FGFR 1-3 i VEGFR 1-3. Wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania ATP 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).

### Cel opracowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w porównaniu z pirfenidonem.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Ponadto powyższe bazy danych przeszukano także pod kątem badań pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędów systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, za pomocą skali Jadad, a także skali NICE dla badań jednoramiennych. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych (luty 2017) zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu

w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006). Włączone do przeglądu badania nintedanibu i pirfenidonu, z wyjątkiem badania Ogura 2014, charakteryzowały się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu systematycznego, 5 punktów w skali Jadad). Badanie Ogura 2014 charakteryzowało się natomiast nieznanym ryzykiem błędu systematycznego i uzyskało 3 punkty w skali Jadad ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia. W związku z brakiem badań, w których bezpośrednio porównano nintedanib z pirfenidonom wykonano porównanie pośrednie leków metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) oraz Songa (2003).

We wszystkich badaniach nintedanibu włączonych do analizy klinicznej oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID. W badaniu TOMORROW oraz Ogura 2014 oceniano także nintedanib w dawce 100 mg BID. Wyniki badania Ogura 2014 przedstawiono oddzielnie ze względu na krótki czas obserwacji (dwa lub cztery tygodnie, a w badaniach INPULSIS i TOMORROW 52 tyg.), natomiast dane z badań INPULSIS i TOMORROW dla obu dawek nintedanibu przedstawiano łącznie.

#### *Porównanie nintedanibu z placebo (porównanie bezpośrednie)*

Metaanalizy danych z badań nintedanibu dotyczące zmiany natężonej pojemności życiowej płuc wskazały na:



W badaniach nintedanibu oceniano zmianę jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Możliwa punktacja to od 0 do 100 punktów, przy czym niższa punktacja świadczy o lepszej jakości życia (minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 punkty). W badaniach INPULSIS-2 oraz TOMORROW odnotowano większy odsetek pacjentów osiagających klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (25,2% vs 16,9% w badaniu INPULSIS-2 i 30,8% vs 16,1% w badaniu TOMORROW,  $p < 0,05$ ), natomiast w badaniu INPULSIS-1 nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów osiagających klinicznie istotną poprawę jakości życia.

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 52 tyg. terapii określano na podstawie 2 kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)  $\leq$  5% wartości przewidywanej lub FVC  $\leq$  10% wartości przewidywanej. [Redacted]  
[Redacted]

[Redacted] Spadek FVC nie większy niż 5% wartości przewidywanej stwierdzono u 53% pacjentów z grupy nintedanibu i 38,8% pacjentów z grupy placebo. W przypadku, gdy kryterium był spadek FVC  $\leq$  10% wartości przewidywanej, więcej pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy: 70,1% leczonych nintedanibem i 60,5% z grupy placebo.

W badaniu TOMORROW oraz badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano jako punkt końcowy zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych w czasie 52 tyg. badania. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo wykazała [Redacted]  
[Redacted]

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

[REDACTED]

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza danych z badania TOMORROW wskazała, iż większość epizodów biegunki miała charakter łagodny lub umiarkowany. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### *Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo w krótkookresowej terapii*

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID i 100 mg BID w porównaniu z placebo po 14/28 dniach terapii. Analiza danych z badania wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (wymioty, mdłości, biegunka, zapalenie nosogardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

#### *Porównanie nintedanibu z pirfenidonem (porównanie pośrednie)*



W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej), spadek natężonej pojemności życiowej płuc o >10%, zgon z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych. [REDACTED]

Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).

### **Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej**

W wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień klinicznych odnaleziono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017. Badanie Bonella 2016 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, natomiast badania Hughes 2016 i Ikeda 2017 miały charakter retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej, pochodzące z badania Bonella 2016, wskazują, iż leczenie nintedanibem przyczynia się do stabilizacji choroby pod względem zmiany natężonej pojemności życiowej płuc, a także pod względem objawów choroby takich jak duszności i kaszel. Po 6 miesiącach terapii nintedanibem stwierdzono stabilizację choroby (zdefiniowaną jako spadek %FVC <5%) u 67,5% pacjentów, natomiast na końcu okresu obserwacji – u 64% pacjentów. Ostre zaostrzenie choroby odnotowano w przypadku 7 pacjentów (11%).

Nintedanib był generalnie dobrze tolerowany wśród chorych z IPF, a jego profil bezpieczeństwa, zarówno z badania Bonella 2016, jak i Hughes 2016 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu Ikeda 2017 analizowano hepatotoksyczność nintedanibu stosowanego u pacjentów z IPF. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych, w tym AST i ALT wystę-

pował częściej niż w badaniach INPULSIS. Różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać przede wszystkim z różnic pomiędzy populacjami – w badaniach INPULSIS większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast badanie Ikeda 2017 przeprowadzono jedynie w populacji japońskiej.

Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci włączeni do badań obserwacyjnych charakteryzowali się bardziej zaawansowaną chorobą niż pacjenci w randomizowanych badaniach klinicznych.

### **Wyniki z przedłużonych faz badań INPULSIS i TOMORROW**

W formie doniesień konferencyjnych opublikowano wstępne wyniki z przedłużonych faz badań INPULSIS (INPULSIS-ON) i TOMORROW.

Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniu INPULSIS-ON zaobserwowano spadek natężonej pojemności życiowej płuc o średnio 87 ml (SD 240) po dodatkowych 48 tygodniach leczenia, co stanowiło 1,95% (SD 7,09) wartości przewidywanej FVC. Wyniki te są zgodne ze zmianą FVC zaobserwowaną w głównej części badań INPULSIS w okresie 52 tyg. stosowania nintedanibu i potwierdzają długookresową skuteczność nintedanibu pod względem opóźnienia progresji choroby. Również w fazie przedłużonej badania TOMORROW efekt stosowania nintedanibu na zmianę FVC utrzymywał się do 76 tyg. leczenia.

W fazie przedłużonej badania TOMORROW analizowano także ciężkie zaostrzenie po całym okresie leczenia oraz liczbę zgonów. Ciężkie zaostrzenia stwierdzono u 4,7% pacjentów leczonych nintedanibem 150 mg BID i 19,5% pacjentów z grupy placebo/nintedanibu 50 mg QD. Częstość występowania ostrych zaostrzeń wynosiła odpowiednio 3,2 i 13,4 na 100 pacjentolat. W grupie nintedanibu 150 mg BID stwierdzono zgon 14 pacjentów (16,3%), a w grupie komparatora 19 pacjentów (21,8%).

Analizy bezpieczeństwa z fazy przedłużonej badań INPULSIS i TOMORROW potwierdziły profil bezpieczeństwa nintedanibu zaobserwowany w głównej części badań. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem nintedanibu w okresie przedłużonego leczenia. Długookresowe stosowanie nintedanibu charakteryzowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

### **Wyniki łącznej analizy danych z badań INPULSIS i TOMORROW**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano analizę połączonych danych z badań INPULSIS i TOMORROW. Analiza obejmowała wszystkich pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz wszystkich pacjentów przyjmujących placebo, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej interwencji.

Łączna analiza wykazała, iż nintedanib w dawce 150 mg BID spowalnia progresję idiopatycznego włóknienia płuc. Stwierdzono istotną redukcję spadku natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu z placebo (MD=110,9; 95% CI: 78,5; 143,3;  $p<0,0001$ ), wydłużenie czasu do pierwszego poważnego zaostrzenia (HR=0,53; 95% CI: 0,34; 0,83;

$p=0,0047$ ), zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w czasie trwania leczenia (HR=0,57; 95% CI: 0,34; 0,97;  $p=0,0274$ ) oraz tendencję w kierunku zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn oddechowych (HR=0,62; 95% CO: 0,37; 1,06;  $p=0,0779$ ).

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Rogliani 2016, Rochwerg 2016, Canestaro 2016, Loveman 2015a i Loveman 2014) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Keating 2015). Trzy spośród odnalezionych badań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością wg skali AMSTAR i uzyskały po 9-10 pkt. (Rogliani 2016, Rochwerg 2016 i Loveman 2015a), dwa badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością i uzyskały po 8 pkt. (Canestaro 2016 i Loveman 2014), natomiast przegląd systematyczny Keating 2015 charakteryzował się niską jakością i uzyskał <5 punktów w skali AMSTAR.

Odnalezione metaanalizy sieciowe miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u pacjentów z idiopatycznym włókniem płuc.

Najnowsze metaanalizy sieciowe (Rochwerg 2016 i Canestaro 2016) wykazały, iż nintedanib i pirfenidon to terapie, których stosowanie wiąże się z największym prawdopodobieństwem redukcji śmiertelności wśród pacjentów z IPF. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy nintedanibem a pirfenidonom pod względem tego punktu końcowego. Ze względu na dużą liczbę interwencji stosowanych u pacjentów z IPF przeprowadzono analizę SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*) w celu określenia rankingu terapii pod względem osiągniętych korzyści ze stosowania terapii. Analiza SUCRA wykazała największe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z terapii pirfenidonom i nintedanibem zarówno w przypadku zgonu z przyczyn oddechowych, zgonu z dowolnej przyczyny, a także spadku FVC  $\geq 10\%$ . Stwierdzono także, iż profil poważnych zdarzeń niepożądanych dla tych interwencji jest zbliżony i obejmuje głównie objawy dermatologiczne i związane z układem pokarmowym.

W badaniach Rogliani 2016 oraz Loveman 2015a analizowano skuteczność nintedanibu, pirfenidonu i NAC w porównaniu z placebo. Analizy wykazały istotny wpływ zarówno nintedanibu, jak i pirfenidonu na zmianę FVC. W badaniu Rogliani 2016 nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy nintedanibem a pirfenidonom pod względem zmiany FVC, natomiast w badaniu Loveman 2015a stwierdzono przewagę nintedanibu nad pirfenidonom pod względem spowolnienia spadku FVC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych zaostrzeń było mniejsze u pacjentów przyjmujących pirfenidon lub nintedanib, niż u chorych przyjmujących placebo, jednak jedynie w przypadku nintedanibu osiągnięto istotność statystyczną.

W przeglądzie Keating 2015 opisywano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nintedanibu, a także skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu na podstawie trzech badań klinicznych: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. Autorzy przeglądu

stwierdzają, iż nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

### **Wnioski**

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż nintedanib stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wpływa na opóźnienie progresji choroby oraz charakteryzuje się relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa, także w przedłużonym okresie leczenia.

Analiza danych wykazała, iż nintedanib zmniejsza spadek natężonej pojemności życiowej płuc, zmniejsza częstość występowania zaostrzeń, wydłuża czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby, korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia związane z zaburzeniami układu pokarmowego, a przede wszystkim biegunka o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.

Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do skuteczności obu leków. Nie odnotowano także istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem bezpieczeństwa, z wyjątkiem większego ryzyka występowania biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pirfenidonem oraz większego ryzyka występowania zmęczenia u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z nintedanibem.

Analiza wykazała iż nintedanib charakteryzuje się nie mniejszą skutecznością niż pirfenidon oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa w leczeniu chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc. Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby, terapia nintedanibem, który opóźnia rozwój choroby i prowadzi do redukcji jej objawów, a także redukuje ryzyko zgonu, w tym zgonu z przyczyn oddechowych, stanowi alternatywę dla terapii pirfenidonem.

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS.

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
<b>Interwencja</b>	Nintedanib (stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL)
<b>Komparator</b>	pirfenidon placebo (komparator na potrzeby porównania pośredniego)
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)</li> <li>- bezwzględna zmiana FVC</li> <li>- występowanie ostrych zaostrzeń</li> <li>- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia</li> <li>- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
<b>Typ badań</b>	Efektywność eksperymentalna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych  Efektywność praktyczna - pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ofev® i obejmuje dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie nintedanibu, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego Ofev® (150 mg BID lub 100 mg BID) u pacjentów z IPF. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Ofev® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania do stosowania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

Wyboru komparatora dla analizowanej interwencji dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępne dane kliniczne. W Polsce, we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc, refundowany jest pirfenidon. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jest to jedyny lek, poza nintedanibem, o po-

twierdzonej skuteczności w leczeniu IPF. W związku z powyższym, jako komparator dla nintedanibu przyjęto pirfenidon (opisane szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego<sup>1</sup>). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących nintedanib z pirfenidone, na użytek porównania pośredniego, jako komparator przyjęto placebo. Zarówno w badaniach nintedanibu, jak i pirfenidonu ramię placebo odpowiadało najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej (BSC).

Do analizy skuteczności eksperymentalnej kwalifikowano prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, natomiast do oceny efektywności praktycznej – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów.

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były:

- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)
- bezwzględna zmiana FVC
- występowanie ostrych zaostrzeń
- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia
- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)
- zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych nintedanibu.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych nintedanibu (Ofev®) w terapii pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących nintedanibu w terapii idiopatycznego włóknienia płuc (wyszukiwanie przeprowadzono 9 lutego 2017 r.):

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych pirfenidonu w terapii IPF (13.02.2017).

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - NIHR (*National Institute for Health Research*) *Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:



- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, *Current Controlled Trials*: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim i polskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (█).

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu kwalifikowano kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych. Ponadto w celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem, w ramach przeglądu systematycznego wyszukiwano także badań pierwotnych pirfenidonu. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wytycznymi *Cochrane Collaboration*, porównanie pośrednie powinno być oparte o dowody najwyższej jakości i przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej. W związku z tym do analizy klinicznej kwalifikowano jedynie randomizowane badania kliniczne pirfenidonu w leczeniu IPF, nie włączano natomiast badań pirfenidonu niższej wiarygodności.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	nintedanib (stosowanie zgodne z ChPL)	stosowanie nintedanibu niezgodne z ChPL
Komparatory	pirfenidon (stosowanie zgodne z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	placebo (na potrzeby porównania pośredniego)	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)</li> <li>- bezwzględna zmiana FVC</li> <li>- występowanie ostrych zaostrzeń</li> <li>- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia</li> <li>- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<p>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</p> <p>badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)</p>	<p>opisy przypadków, seria przypadków (mniej niż 10 pacjentów)</p> <p>artykuły przeglądowe i poglądowe</p>
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<p>badania wtórne (przeгляdy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych);</p> <p>raporty z badań klinicznych;</p> <p>listy do redakcji</p>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski

Informacje z pełnotekstowych publikacji dot. randomizowanych badań klinicznych nintedanibu uzupełniano o dane opublikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Uzupełnienie dotyczyło wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w co najmniej jednym z badań nintedanibu, a szczególnie wyników dotyczących zgonów, w tym zgonów z przyczyn oddechowych (wartości ilorazu ryzyka, HR) oraz jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego.

Do analizy skuteczności kwalifikowano jedynie badania, w których większość populacji stanowili pacjenci rasy białej, natomiast wykluczono badania, w których większość stanowili pacjenci rasy azjatyckiej. Ograniczenie to wynika z faktu, iż zgodnie z ChPL Ofev rasa pacjentów ma wpływ na farmakokinetykę nintedanibu.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.9) przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oraz skali Jadad (patrz aneks 8.11, 8.12).<sup>71</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE.<sup>33</sup>

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów (Aneks 8.10).<sup>6</sup> Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.2, StatsDirect 2.8.0 oraz Excel 2013.<sup>3</sup>

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (ang. *odds ratio*, *OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). Dane dotyczące ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, *HR*) prezentowano za pierwotnymi publikacjami (lub na podstawie danych z [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). W odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) przedstawiono za pierwotnymi publikacjami lub obliczano na podstawie dostępnych danych.

W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo wyniki w grupach nintedanibu łączono zgodnie z metodyką opisaną w *Cochrane Handbook* rozdział 16, sekcja 16.5. oraz rozdział 7 sekcja 7.7.3.8.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Dla danych o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy przedstawiano w aneksie do raportu w celach poglądowych.

### 3.6 Metoda porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997).<sup>4</sup> Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (RR) i ilorazu szans (OR). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych.<sup>5</sup>

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych wraz z metaanalizami: Rogliani 2016, Rochweg 2016, Canestaro 2016, Loveman 2015a i Loveman 2014 oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy: Keating 2015. W większości odnalezionych badań wtórnych (z wyjątkiem Keating 2015) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii stosowanych u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. W przeglądzie Keating 2015 analizowano skuteczność oraz właściwości farmakologiczne nintedanibu w leczeniu IPF.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami wykluczenia w aneksie 8.6.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów.<sup>6</sup> Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Trzy spośród odnalezionych badań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością wg skali AMSTAR i uzyskały 9-10 punktów (Rogliani 2016, Rochweg 2016 i Loveman 2015a), dwa badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością i uzyskały po 8 pkt. (Canestaro 2016 i Loveman 2014), natomiast przegląd systematyczny Keating 2015 charakteryzował się niską jakością i uzyskał <5 punktów w skali AMSTAR. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w aneksie 8.10.

Charakterystykę, wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Rogliani 2016<sup>7</sup></p> <p><u>źródła finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Cel</b>: ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu, pirfenidonu i NAC w leczeniu IPF</p> <p><b>Synteza w wynikow</b>: jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (limit czasowy)</b>: PubMed, Google Scholar (29.02.2016), clinicaltrial.gov, EU Clinical Trials Registry, język angielski</p>	<p><b>Populacja</b>: pacjenci ze zdiagnozowanym IPF</p> <p><b>Porównane interwencje</b>: nintedanib, pirfenidon, NAC, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe</b>: zmiana natężonej pojemności płuc, spadek %FVC &gt; 10%, zaostrzenia, zgon z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych, bezpieczeństwo, zmiana w teście 6-min. marszu</p> <p><b>Metodyka badań</b>: RCT, czas obserwacji w badaniach ≥ 6 miesięcy</p>	<p><b>Włączone badania</b>: Do analizy zakwalifikowano 12 randomizowanych badań klinicznych, w tym 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), 5 badań pirfenidonu, 4 badania NAC.</p> <p><b>Kluczowe wyniki</b>: Metaanaliza danych wskazała na istotną przewagę nintedanibu oraz pirfenidonu nad placebo pod względem zmiany FVC (dla nintedanibu SMD=0,37; 95% CI: 0,26; 0,48; p&lt;0,001; dla pirfenidonu SMD=0,26; 95% CI: 0,15; 0,37; p&lt;0,001) oraz brak istotnych różnic pomiędzy NAC i placebo. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem pod względem zmiany FVC. Spośród analizowanych interwencji jedynie nintedanib prowadził do istotnej redukcji ryzyka ostrych zaostrzeń w porównaniu z placebo (RD=-0,05; 95% CI: -0,10; -0,1; p&lt;0,05). Analiza ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazała na brak istotnych różnic pomiędzy nintedanibem i pirfenidonem a placebo oraz na tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych NAC w porównaniu z placebo. Jedynie dla nintedanibu wykazano wpływ na zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz zgonu z przyczyn oddechowych w porównaniu z placebo (p&lt;0,05).</p> <p><b>Wnioski</b>: Zarówno nintedanib, jak i pirfenidon są skuteczne pod względem redukcji ryzyka progresji IPF wyrażonej jako spadek FVC, jednak jedynie nintedanib redukuje ryzyko ostrych zaostrzeń wśród pacjentów z IPF.</p>
<p>Rochweg 2016<sup>8</sup></p> <p><u>źródła finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Cel</b>: ocena wpływu różnych terapii stosowanych w leczeniu IPF na śmiertelność oraz występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych</p> <p><b>Synteza w wynikow</b>: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa, analiza SUCRA, ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (limit czasowy)</b>: MEDLINE,</p>	<p><b>Populacja</b>: pacjenci w wieku powyżej 18 lat z IPF</p> <p><b>Porównane interwencje</b>: ambri-sentan, bosentan, imatynib, macitentan, NAC, nintedanib, pirfenidon, sildenafil, antagoniści wit. K, prednizon/azatiopryna/NAC</p> <p><b>Punkty końcowe</b>: śmiertelność, poważne zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka badań</b>: RCT, wyłącznie badania przeprowadzone metodą grup naprzemiennych i quasi-</p>	<p><b>Włączone badania</b>: Do analizy zakwalifikowano 19 publikacji, w tym 1 badanie warfaryny, 1 badanie NAC/azatiopryny/prednizonu, 4 badania NAC, 4 badania pirfenidonu, 2 badania bosentanu, 1 badanie macitentanu, 1 badanie ambri-sentanu, 1 badanie imatynibu i 3 badania nintedanibu (TOMORROW, INPULSIS).</p> <p><b>Kluczowe wyniki</b>: Analiza SUCRA wykazała, iż nintedanib, pirfenidon i sildenafil to trzy terapie, których stosowanie wiąże się z największym prawdopodobieństwem redukcji śmiertelności wśród pacjentów z IPF. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem oraz nintedanibem a sildenafilem pod względem śmiertelności (odpowiednio OR=0,95; 95% CI: 0,36; 2,24 oraz OR=0,42; 95% CI: 0,07; 2,13, siła dowodów umiarkowana dla obu porównań) oraz występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (odpowiednio OR=1,04; 95% CI: 0,51; 2,24, siła dowodów niska oraz OR=0,89; 95% CI: 0,29; 2,97, siła dowodów bardzo niska).</p>

Badanie w tórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski																																																				
	EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment (aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby formułowania wytycznych ATS/ERS, RS/ALAT 2011, aktualizacja obejmowała okres od maja 2010 do sierpnia 2015), brak ograniczeń językowych	randomizowane	<p>Badania sildenafilu charakteryzowały się jednak krótszym czasem obserwacji niż badania nintedanibu i pirfenidonu (6 miesięcy vs 12 i 24 miesiące). W związku z tym przeprowadzono analizę dla badań o dłuższym okresie obserwacji, (wyłączając badania trwające 6 miesięcy). Analiza wykazała, iż leczenie nintedanibem i pirfenidonem charakteryzują się największym prawdopodobieństwem skuteczności spośród w wszystkich analizowanych interwencji.</p> <p><b>Wyniki analizy SUCRA</b> (ranking interwencji pod względem redukcji prawdopodobieństwa zgonu oraz pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, wynik SUCRA mieści się w przedziale od 0 do 1, im wyższy wynik tym korzystniejsza interwencja):</p> <table border="1" data-bbox="1111 603 2040 1230"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ranking SUCRA - śmiertelność</th> <th colspan="2">Ranking SUCRA - poważne zdarzenia niepożądane</th> </tr> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Wynik SUCRA</th> <th>Interwencja</th> <th>Wynik SUCRA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sildenafil</td> <td>0,913</td> <td>Bosentan</td> <td>0,756</td> </tr> <tr> <td>Pirfenidon</td> <td>0,749</td> <td>Sildenafil</td> <td>0,692</td> </tr> <tr> <td>Nintedanib</td> <td>0,719</td> <td>Macitentan</td> <td>0,684</td> </tr> <tr> <td>Imatynib</td> <td>0,624</td> <td>Nintedanib</td> <td>0,638</td> </tr> <tr> <td>Macitentan</td> <td>0,604</td> <td>Imatynib</td> <td>0,627</td> </tr> <tr> <td>Bosentan</td> <td>0,533</td> <td>Pirfenidon</td> <td>0,597</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>0,490</td> <td>Placebo</td> <td>0,587</td> </tr> <tr> <td>NAC</td> <td>0,483</td> <td>NAC</td> <td>0,413</td> </tr> <tr> <td>Ambrisentan</td> <td>0,238</td> <td>Ambrisentan</td> <td>0,279</td> </tr> <tr> <td>VKA</td> <td>0,097</td> <td>VKA</td> <td>0,190</td> </tr> <tr> <td>prednizon/azatiopryna/NAC</td> <td>0,050</td> <td>prednizon/azatiopryna/NAC</td> <td>0,038</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Analiza SUCRA wykazała, iż nintedanib, pirfenidon, a dla krótszego okresu obserwacji także sildenafil wydłużają przeżycie pacjentów z IPF. Profil poważnych zdarzeń niepożądanych dla tych interwencji jest zbliżony i obejmuje głównie</p>	Ranking SUCRA - śmiertelność		Ranking SUCRA - poważne zdarzenia niepożądane		Interwencja	Wynik SUCRA	Interwencja	Wynik SUCRA	Sildenafil	0,913	Bosentan	0,756	Pirfenidon	0,749	Sildenafil	0,692	Nintedanib	0,719	Macitentan	0,684	Imatynib	0,624	Nintedanib	0,638	Macitentan	0,604	Imatynib	0,627	Bosentan	0,533	Pirfenidon	0,597	Placebo	0,490	Placebo	0,587	NAC	0,483	NAC	0,413	Ambrisentan	0,238	Ambrisentan	0,279	VKA	0,097	VKA	0,190	prednizon/azatiopryna/NAC	0,050	prednizon/azatiopryna/NAC	0,038
Ranking SUCRA - śmiertelność		Ranking SUCRA - poważne zdarzenia niepożądane																																																					
Interwencja	Wynik SUCRA	Interwencja	Wynik SUCRA																																																				
Sildenafil	0,913	Bosentan	0,756																																																				
Pirfenidon	0,749	Sildenafil	0,692																																																				
Nintedanib	0,719	Macitentan	0,684																																																				
Imatynib	0,624	Nintedanib	0,638																																																				
Macitentan	0,604	Imatynib	0,627																																																				
Bosentan	0,533	Pirfenidon	0,597																																																				
Placebo	0,490	Placebo	0,587																																																				
NAC	0,483	NAC	0,413																																																				
Ambrisentan	0,238	Ambrisentan	0,279																																																				
VKA	0,097	VKA	0,190																																																				
prednizon/azatiopryna/NAC	0,050	prednizon/azatiopryna/NAC	0,038																																																				



Badanie wórne	Metodyka	Kryteria selekcji badaó	Wyniki i wnioski
<p>Cane staro 2016<sup>9</sup></p> <p><u>źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności terapii stosowanych w IPF</p> <p><b>Synteza w ynikó w:</b> jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa, analiza SUCRA)</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials (październik 2014), język angielski</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym IPF</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> interwencje stosowane u pacjentów z IPF (z wyjątkiem terapii steroidowych)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych, parametry oceniające czynność płuc (FVC)</p> <p><b>Metodyka badaó:</b> RCT (nie wprowadzono ograniczenia co do czasu trwania badania, jednak główny punkt końcowy oceniany był po roku leczenia)</p>	<p>objawy dermatologiczne i związane z układem pokarmowym.</p> <p><b>Włączone badania:</b> Do analizy zakwalifikowano 30 badaó randomizowanych (16 różnych terapii: macitentan, warfaryna, NAC/azatiopryna, NAC, bosentan, kolchicyna, imatynib, nintedanib (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), etanercept, interferon gamma-1B, ambrisentan, sildenafil, pirfenidon, everolimus, azatiopryna, placebo).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Zarówno analizy z zastosowaniem modelu efektów stałych, jak i modelu efektów zmiennych dla zgonów z przyczyn oddechowych nie wykazały przewagi żadnej z terapii nad placebo, stwierdzono natomiast przewagę pirfenidonu, nintedanibu oraz warfaryny nad NAC/azatiopryną. Analiza zgonów z dowolnej przyczyny wykazała tendencję w kierunku przewagi pirfenidonu i nintedanibu nad pozostałymi terapiami. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy nintedanibem a pirfenidonom pod względem obu punktów końcowych.</p> <p>Ze względu na dużą liczbę interwencji przeprowadzono analizę SUCRA w celu określenia rankingu terapii. Analiza SUCRA wykazała największe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z terapii pirfenidonom i nintedanibem zarówno w przypadku zgonu z przyczyn oddechowych, zgonu z dowolnej przyczyny, a także spadku FVC <math>\geq 10\%</math>.</p> <p><b>Wnioski:</b> Spośród analizowanych terapii, stosowanie nintedanibu lub pirfenidonu wiąże się z największymi korzyściami dla pacjentów z IPF. Autorzy analiz wskazują jednak, że żaden z leków nie ma potwierzonego wpływu na przeżycie chorych.</p>
<p>Loveman 2015a<sup>10</sup></p> <p><u>źródło finansowania:</u> Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Uniwersytet Southampton</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności terapii stosowanych w IPF</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (maj 2014)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> N-acetylocysteina, pirfenidon, nintedanib</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> czynność płuc, pojemność płuc, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka badaó:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11 badaó RCT, w tym 5 badaó pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005, ASCEND), 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), 3 badania NAC</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały jedynie dla nintedanibu i pirfenidonu istotne statystycznie spowolnienie spadku FVC w porównaniu z placebo (odpowiednio OR=0,41; 95% CI: 0,34; 0,51 oraz 0,62; 95% CI: 0,52; 0,74). Za pomocą porównania pośredniego wykazano przewagę nintedanibu nad pirfenidonom pod względem spowolnienia spadku FVC (OR=0,67; 95% CI: 0,51; 0,88).</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych zaostrzeń było mniejsze u pacjentów przyjmujących pirfenidon lub nintedanib, niż u chorych przyjmujących placebo, jednak jedynie w przypadku nintedanibu osiągnięto istotność statystyczną.</p> <p>Metaanaliza sieciowa wskazała na korzyść ze stosowania nintedanibu i pirfenidonu pod względem zmniejszenia śmiertelności, jednak wynik osiągnął istotność statystyczną jedy-</p>

Badanie w tórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
			<p>nie dla pirfenidonu (porównanie pośrednie obu leków nie wykazało znamiennej różnicy pomiędzy terapiami OR=1,39; 95% CI: 0,70; 2,82).</p> <p><b>Wnioski:</b> Zarówno nintedanib, jak i pirfenidon wykazały korzystny wpływ na FVC u pacjentów z IPF. Porównanie pośrednie wskazało na przewagę nintedanibu nad pirfenidone, jednak ze względu na ograniczenia takiego porównania, wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.</p>
<p>Keating 2015<sup>11</sup> <u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności oraz właściwości farmakologicznych nintedanibu w leczeniu IPF</p> <p><b>Synteza w wyniku w:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy):</b> MEDLINE (od 1946), EMBASE (1996-27 maja 2015), rejestry badań klinicznych</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc, którzy przyjmowali nintedanib</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> nintedanib, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> parametry oceniające czynności płuc, zaostrzenia, jakość życia</p> <p><b>Metodyka badań:</b> duże, poprawnie zaprojektowane, badania kliniczne z opisanymi metodami statystycznymi, badania farmakodynamiki i farmakokinetyki leku</p>	<p><b>Włączone badania:</b> analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta na badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Nintedanib istotnie zmniejszył spadek FVC i spowalniał progresję choroby w porównaniu z placebo. W badaniach INPULSIS-2 i TOMORROW wykazano przewagę nintedanibu nad placebo w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń, wyniki te nie zostały potwierdzone w badaniu INPULSIS-1. Korzystny wpływ nintedanibu na jakość życia związaną ze zdrowiem zaobserwowano w badaniu INPULSIS-2, ale nie został potwierdzony w badaniu INPULSIS-1.</p> <p>Nintedanib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów z IPF, a najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanym są zdarzenia związane z układem pokarmowym (biegunka, mdłości, wymioty).</p> <p><b>Wnioski:</b> Nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu IPF.</p>
<p>Loveman 2014<sup>12</sup> <u>źródła finansowania:</u> National Institute for Health Research Health Technology Assessment (NIHR HTA)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i efektywności kosztowej leczenia IPF</p> <p><b>Synteza w wyniku w:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (limit czasowy):</b> 11 baz danych m.in.: Cochrane library, MEDLINE, EMBASE (data odciążenia lipiec 2013), brak ograniczeń językowych</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na IPF</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> dowolny lek, placebo, najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> parametry oceniające: przeżycie, objawy choroby (duszność, kaszel), czynność płuc; jakość życia zależna od zdrowia oceniona kwestionariuszem SGRQ; zdarzenia niepożądane; miary kosztów i opłacalności terapii</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 14 badań dot. skuteczności leków, w tym 1 badanie nintedanibu (Richeldi 2011) i 4 badania pirfenidonu (Noble 2011 (2 badania), Taniguchi 2010, Azuma 2005); jakość badań oceniono jako dobrą</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Nintedanib w dawce 300 mg/dobę okazał się skuteczniejszy od placebo pod względem poprawy niektórych parametrów FVC, nagłych zaostrzeń choroby oraz śmiertelności, jednakże różnica między nintedanibem a placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (roczny spadek FVC) nie była statystycznie istotna.</p> <p>Metaanaliza danych z badań pirfenidonu wykazała znamienne przewagę pirfenidonu w poprawie FVC w porównaniu z placebo (SMD=0,24; 95% CI: 0,06; 0,41; p=0,008), jednak wynik należy interpretować z dużą ostrożnością, ze względu na różnice w definicji oraz momencie oceny punktu końcowego (ocena między 48. i 72. tygodniem), a heterogenicz-</p>

Badanie wórne	Metodyka	Kryteria selekcji badaó	Wyniki i wnioski																																
programme		<p><b>Metodyka badaó:</b> badania RCT, CCT, badania oceniające jakoó życia, badania dotyczące zużycia zasobów</p>	<p>noó metaanalizy wyniosła 45%.</p> <p>Porównanie nintedanibu i pirfenidonu wykazaó trend w kierunku przewagi nintedanibu, jednak wynik nie uzyskaó istotnoói statystycznej i powinien byó interpretowany z dużą ostrożnoóią, ze względu na róznice między badaniami.</p> <p><b>Wyniki metaanalizy sieciowej (SMD przekształcone w LogOR dla punktu koócowego zmniejszenie FVC):</b></p> <table border="1" data-bbox="1111 459 2078 703"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek (vs. placebo)</th> <th rowspan="2">Liczba badaó</th> <th rowspan="2">Liczba pacjentów, N</th> <th colspan="2">Log OR</th> <th colspan="2">OR</th> </tr> <tr> <th>ó.</th> <th>95%CrI</th> <th>ó.</th> <th>95%CrI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nintedanib</td> <td>1</td> <td>170</td> <td>-0,97</td> <td>-1,52; -0,41</td> <td>0,38</td> <td>0,22; 0,66</td> </tr> <tr> <td>pirfenidon</td> <td>4</td> <td>1006</td> <td>-0,39</td> <td>-0,62; -0,16</td> <td>0,68</td> <td>0,54; 0,85</td> </tr> <tr> <td colspan="3">nintedanib vs pirfenidon</td> <td>-0,58</td> <td>-1,18; 0,03</td> <td>0,56</td> <td>0,31; 1,03</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Z analizowanych terapii tylko nintedanib oraz pirfenidon wykazały statystycznie istotną skutecznoó w IPF w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.</p>	Lek (vs. placebo)	Liczba badaó	Liczba pacjentów, N	Log OR		OR		ó.	95%CrI	ó.	95%CrI	nintedanib	1	170	-0,97	-1,52; -0,41	0,38	0,22; 0,66	pirfenidon	4	1006	-0,39	-0,62; -0,16	0,68	0,54; 0,85	nintedanib vs pirfenidon			-0,58	-1,18; 0,03	0,56	0,31; 1,03
Lek (vs. placebo)	Liczba badaó	Liczba pacjentów, N	Log OR				OR																												
			ó.	95%CrI	ó.	95%CrI																													
nintedanib	1	170	-0,97	-1,52; -0,41	0,38	0,22; 0,66																													
pirfenidon	4	1006	-0,39	-0,62; -0,16	0,68	0,54; 0,85																													
nintedanib vs pirfenidon			-0,58	-1,18; 0,03	0,56	0,31; 1,03																													

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych nintedanibu w IPF oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

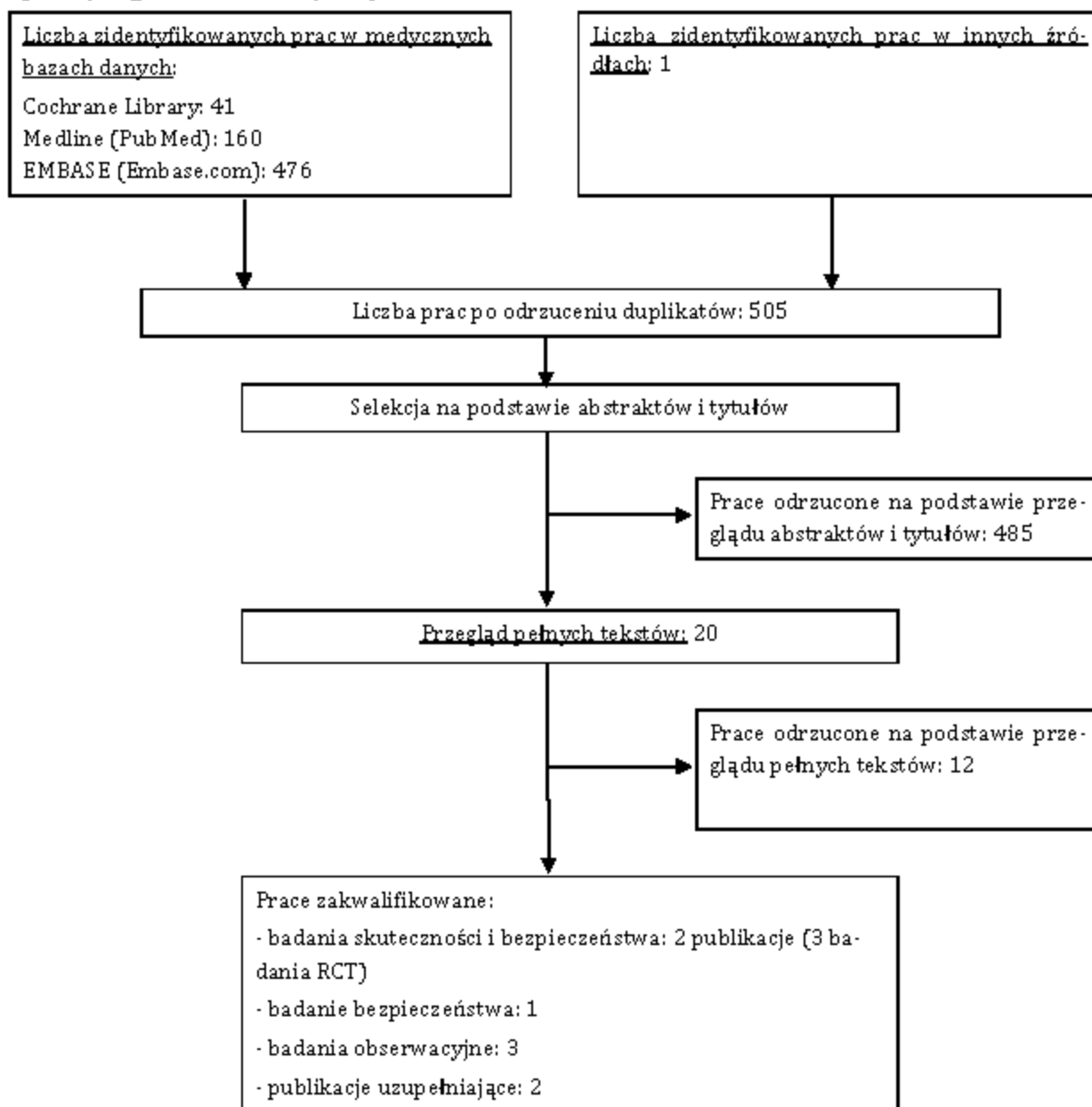
Do dnia 09.02.2017 odnaleziono i włączono do analizy klinicznej 3 badania RCT skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (TOMMOROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2) oraz jedno randomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014).

Wyniki badań raportowane w zakwalifikowanych publikacjach badań randomizowanych uzupełniono o dane opublikowane na stronie clinicaltrials.gov, jeżeli nie były przedstawione w publikacji pełnotekstowej. Uzupełnienie dotyczyło wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w co najmniej jednym z badań nintedanibu, a szczególnie wyników dotyczących zgonów, w tym zgonów z przyczyn oddechowych (wartości ilorazu ryzyka, HR) oraz jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty, co odpowiada klinicznie istotnej zmianie<sup>13</sup>).

Ponadto do analizy włączono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań nintedanibu przedstawiono na Ryc. 1. W aneksie 8.14 przedstawiono natomiast schematy kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA<sup>14</sup>) – wyszukiwanie z dnia 09.02.2017.



#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w porównaniu z placebo, trwające 52 tygodnie: TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Łącznie wzięło w nich udział 1498 chorych z IPF w wieku powyżej 40 lat.

W badaniu TOMORROW oceniano skuteczność nintedanibu w 4 dawkach: 50 mg/d, 50 mg BID, 100 mg BID i 150 mg BID, natomiast w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 w dawce 150 mg BID. W analizie klinicznej uwzględniono dwie dawki nintedanibu: 150 mg BID i 100 mg BID (zgodnie z ChPL).

Dodatkowo do przeglądu włączono jedno krótkookresowe randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo. W badaniu oceniano bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę nintedanibu w dawkach 50, 100 i 150 mg BID z lub bez dodatku pirfenidonu w dawce 200-600 mg TID. Czas obserwacji w badaniu wynosił 14 dni dla pacjentów otrzymujących nintedanib w dawce 50 mg BID i 100 mg BID oraz 28 dni dla pacjentów z grupy nintedanibu 150 mg BID. W analizie klinicznej uwzględniono ramiona badania, w których pacjenci otrzymywali nintedanib 150 mg BID i 100 mg BID bez dodatku pirfenidonu.

W badaniach włączonych do analizy pacjenci w czasie trwania badania przyjmowali najlepszą terapię podtrzymującą, która obejmowała: tlenoterapię, leki przeciwbiegunkowe, inhibitor glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H<sub>2</sub>, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszlowe (opisane w rozdziale 4.2.3). W związku z powyższym założono, iż ramię placebo w badaniach włączonych do analizy odpowiadało najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Charakterystykę badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
INPULSIS-1 <sup>15,16,17</sup>	wieloośrodkowe (205), międzynarodowe (24 państwa)	515	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg BID (309)*	placebo (204)	78 z gr. nintedanibu (25,2%); 36 z gr. placebo (17,6%); 89 z powodu działań niepożądanych	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza III
INPULSIS-2 <sup>15,16,17</sup>		551	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg BID (329)*	placebo (219)	78 z gr. nintedanibu (23,7%); 44 z gr. placebo (20,1%); 97 z powodu działań niepożądanych	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza III
TOMORROW <sup>18,19,20</sup>	wieloośrodkowe (92), międzynarodowe (25 państw)	432	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym wg kryteriów ATS/ERS co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib**: 50 mg/d (86); 50 mg BID (86); 100 mg BID (86); 150 mg BID (85)	placebo (85)	116 (27%), w tym 96 z powodu działań niepożądanych; 24 z gr. placebo (28%); 88 z gr. nintedanibu (25,7%), w tym 32 z gr. 150 mg BID (37,6%); 4 przed rozpoczęciem leczenia	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza II
Ogura 2014 <sup>21</sup>	wieloośrodkowe, Japonia	50	14-28 dni	pacjenci powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowanym wg kryteriów ATS/ERS co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 50 mg BID (2); nintedanib 50 mg BID + pirfenidon 600 mg/TID (4); nintedanib 100 mg BID (4);	placebo (7); placebo + pirfenidon 600 mg/TID (5)	4 (8%) z gr. nintedanibu 150 mg BID	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
					nintedanib 100 mg BID + pirfenidon 600 mg/TID (4); nintedanib 150 mg BID (11); nintedanib 150 mg BID + pirfenidon 200- 600 mg/TID (13)			

\*możliwe było przerwanie dawkowania lub zmniejszenie dawki do 100 mg BID w celu zmniejszenia działań niepożądanych; po ustaniu zdarzeń niepożądanych możliwy był powrót do wyjściowej dawki 150 mg BID

\*\*możliwa była redukcja dawki o jeden poziom w celu zmniejszenia działań niepożądanych (dawka została zmniejszona u 5, 7, 11 i 20 pacjentów z kolejnych grup nintedanibu oraz u 7 pacjentów z gr. placebo)



#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.<sup>22</sup> W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 6. Badania INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz TOMORROW charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast badanie Ogura 2014 nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, co wynika z niedostatecznego opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Dodatkowo jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad. Badanie dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i podwójnego zaślepienia.

Główną analizą skuteczności we wszystkich badaniach była analiza ITT. Badania INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz TOMORROW były badaniami z hipotezą typu *superiority*. Badanie Ogura 2014 miało charakter eksploracyjny, w którym oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech dawek nintedanibu, w związku z czym nie testowano w nim hipotezy zerowej. We wszystkich badaniach grupy w momencie randomizacji nie różniły się między sobą. Szczegółową ocenę jakości badań wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 6 Wyniki oceny ryzyka błędów systematycznego randomizowanych badań klinicznych nintedanibu włączonych do analizy wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresowanymi	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
INPULSIS-1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
INPULSIS-2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
TOMORROW	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogura 2014	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane

Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
INPULSIS-1	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu telefonicznego oraz interaktywnego systemu internetowego	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
INPULSIS-2	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu telefonicznego oraz interaktywnego systemu internetowego	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
TOMORROW	randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IVRS ( <i>interactive voice response system</i> )	2*	2*	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
Ogura 2014	b.d.	1	1	1	3	Tak	IIA	-	ITT	Boehringer Ingelheim

\*informacje zawarte w protokole badania

### 4.2.3 Opis populacji

Do wszystkich badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryterium włączenia była TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją, natężona życiowa pojemność płuc (FVC)  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej oraz pojemność dyfuzyjna płuc (DLCO) w zakresie 30-79% wartości przewidywanej. Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań nintedanibu przedstawiono w Tab. 9.

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW większość populacji stanowili pacjenci rasy białej, natomiast w badaniu Ogura 2014 - 100% populacji stanowiła rasa azjatycka.

Średni wiek pacjentów włączonych do badań wynosił 65,8 lat, a czas od diagnozy IPF ok. 1,3 roku. Rozkład płci w populacji nie był równomierny, a większość stanowili mężczyźni (ok. 78%). Dodatkowo w badaniu Ogura 2014 w grupie placebo mężczyźni stanowili zdecydowanie większy odsetek pacjentów niż w grupie nintedanibu (91,7% vs 62,5%). Charakterystykę populacji włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 11.

Protokoły badań INPULSIS oraz TOMORROW zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii. Pacjenci mogli stosować szereg leków, które odpowiadały najlepszemu leczeniu podtrzymującemu w IPF. Jedynymi lekami zabronionymi były eksperymentalne terapie IPF, w tym pirfenidon, który w momencie rozpoczęcia badań nie był zarejestrowany w idiopatycznym włóknieniu płuc. W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 pacjenci z grup nintedanibu oraz placebo otrzymywali najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). W grupie placebo [redacted] pacjentów otrzymywało co najmniej jedną terapię towarzyszącą, a w grupie nintedanibu [redacted] pacjentów. Grupy leków najczęściej stosowane w badaniach INPULSIS wymieniono w Tab. 8.

**Tab. 8 Leczenie towarzyszące stosowane w badaniach INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów (dane zleceniodawcy).**

Grupa leków/terapia	Liczba pacjentów z gr. placebo stosująca lek (%)	Liczba pacjentów z gr. nintedanibu stosująca lek (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Glikokortykoid (stosowany systemowo)*	89 (21,0)	136 (21,3)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Grupa leków/terapia	Liczba pacjentów z gr. placebo stosująca lek (%)	Liczba pacjentów z gr. nintedanibu stosująca lek (%)
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

\*dane z głównej publikacji badań INPULSIS

W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: dowolny glikokortykoid (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d).

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych z każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d).

W badaniu Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną.

**Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących nintedanibu w IPF.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
INPULSIS-1, INPULSIS-2	<p>pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania;</p> <p>TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją (kryteria włączenia na podstawie wyników TKWR omówione w Tab. 10);</p> <p>%FVC <math>\geq</math> 50% wartości przewidywanej;</p> <p>DL<sub>CO</sub> 30-79% wartości przewidywanej;</p> <p>FEV<sub>1</sub>/FVC <math>\geq</math> 0,7</p> <p>dozwolona terapia prednizonem <math>\leq</math> 15 mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania</p>	<p>inne terapie IPF, w tym wysoka dawka prednizonu, azatiopryna, acetylocysteina, pirfenidon, cyklofosfamid, cyklosporyna A;</p> <p>poziom aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny wyższy od górnej granicy normy ponad 1,5-krotnie;</p> <p>leczenie przeciwnzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne;</p> <p>ryzyko konieczności transplantacji płuc w czasie badania w opinii badacza;</p> <p>udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatniego miesiąca;</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
TOMORROW	<p>pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania;</p> <p>TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją;</p> <p>%FVC <math>\geq</math> 50% wartości przewidywanej;</p> <p>DLCO 30-79% wartości przewidywanej;</p> <p>cząstkowe ciśnienie tętnicze tlenu przy oddychaniu powietrzem z otoczenia <math>P_{aO_2} \geq 55</math> mm Hg na wysokości do 1500 m lub <math>\geq 50</math> mm Hg powyżej 1500 m;</p> <p>dozwolona terapia prednizonem <math>\leq 15</math> mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania</p>	<p>ciągła (<math>&gt;15</math> godzin/d) suplementacja tlenem przed randomizacją;</p> <p>predyspozycja do krwawień lub zakrzepicy;</p> <p>leczenie przeciwzakrzepowe;</p> <p>podwyższony poziom enzymów wątrobowych;</p> <p>prawdopodobieństwo o transplatacji płuc w czasie badania (opinia badacza);</p> <p>przewidywane przeżycie <math>&lt;2,5</math> lat dla choroby innej niż IPF (opinia badacza);</p> <p>obecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (np. zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa)</p>
Ogura 2014	<p>pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania;</p> <p>TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją;</p> <p>%FVC <math>\geq</math> 50% wartości przewidywanej;</p> <p>DLCO 30-79% wartości przewidywanej;</p>	<p>podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (<math>&gt;1,5</math> razy górna granica normy);</p> <p>poważna niedrożność dróg oddechowych;</p> <p>suplementacja tlenem (<math>&gt;15</math> godzin/d);</p> <p>leczenie kortykosteroidami w niestabilnych dawkach lub w dawkach przekraczających równowartość dawki prednizonu 15 mg/d, lub leczenie ketokonazolem lub atazanawirem;</p> <p>spodziewana transplatacja płuc;</p> <p>szybko pogarszająca się choroba lub spodziewana długość życia <math>&lt;3</math> miesiące</p>

**Tab. 10 Kryteria włączenia do badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 na podstawie TKWR, jeżeli nie były dostępne wyniki chirurgicznej biopsji płuc (pacjent musiał spełniać kryteria A, B i C, lub A i C, lub B i C).**

Obraz TKWR	
A	obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych
B	zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych
C	nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania (jeżeli nie zaznaczono inaczej, dawka nintedanibu wynosiła 150 mg BID).

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)†			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC % (SD)	SpO <sub>2</sub> , % (SD)	DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)‡	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Nigdy	Były palacz	Palacz
INPUL-SIS-1	nintedanib (N=309)	251 (81,2)	66,9 (8,4)	198 (64,1)	66 (21,4)	0	82,0 (16,8)	28,6 (4,5)	1,7 (1,4)	60 (19,4)	2,7	2757 (735)	79,5 (17,0)	81,5 (5,4)	95,9 (2,0)	4,0 (1,2)	47,8 (12,3)	39,6 (17,6)	71 (23,0)	217 (70,2)	21 (6,8)
	placebo (N=204)	163 (79,9)	66,9 (8,2)	135 (66,2)	41 (20,1)	0	81,2 (16,3)	28,1 (4,6)	1,6 (1,4)	33 (16,2)	2,72	2845 (820)	80,5 (17,3)	80,8 (6,1)	95,9 (1,9)	4,0 (1,1)	47,5 (11,7)	39,8 (18,5)	51 (25,0)	144 (70,6)	9 (4,4)
INPUL-SIS-2	nintedanib (N=329)	256 (77,8)	66,4 (7,9)	162 (49,2)	128 (38,9)	2 (0,6)	76,6 (15,9)	24,6 (4,6)	1,6 (1,3)	84 (25,5)	2,62	2673 (776)	80,0 (18,1)	81,8 (6,3)	95,8 (2,6)	3,8 (1,2)	47,0 (14,5)	39,5 (20,5)	103 (31,3)	218 (66,3)	8 (2,4)
	placebo (N=219)	171 (78,1)	67,1 (7,5)	113 (51,6)	87 (39,7)	0	76,3 (16,5)	27,2 (4,5)	1,6 (1,3)	52 (23,7)	2,59	2619 (787)	78,1 (19,0)	82,4 (5,7)	95,7 (2,1)	3,7 (1,3)	46,4 (14,8)¶	39,4 (18,7)	71 (32,4)	139 (63,5)	9 (4,1)
TOMORROW	nintedanib (N=85)*	65 (76,5)	65,4 (7,8)	61 (71,8)	24 (28,2)	-	74,9 (14,6)	-	1,0 (1,2)	29 (34,1)	2,7	-	Me 78,1	-	Me 96	Me 3,5	-	-	-	-	-
	nintedanib 100 mg BID (86)	65 (75,6)	65,1 (8,6)	72 (83,7)	14 (16,3)	-	76,0 (14,5)	-	1,2 (1,2)	20 (23,3)	2,8	-	Me 83,0	-	Me 96	Me 3,7	-	-	-	-	-
	placebo (N=85)	63 (74,1)	64,8 (8,6)	65 (76,5)	20 (23,5)	-	77,3 (13,3)	-	1,4 (1,5)	19 (22,4)	2,7	-	Me 77,6	-	Me 96	Me 3,7	-	-	-	-	-
Ogura 2014	nintedanib (N=24)§	16 (66,7)	64,7 (8,5)	-	24 (100)	-	62,1 (13,2)	-	-	-	-	2390 (700)	76,3 (15,60)	-	-	9,31 (4,0) mmol/min/mm Hg	53,0 (13,8)	-	7 (29,2)	17 (70,8)	-

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)†			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC % (SD)	SpO <sub>2</sub> , % (SD)	DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)‡	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Nigdy	Były palacz	Palacz
	nintedanib 100 mg BID (N=8)*	4 (50,0)	67,5 (7,4)	-	8 (100)	-	63,9 (9,7)	-	-	-	2130 (500)	73,4 (10,4)	-	-	10,08 (3,3) mmol/min/mm Hg	58,5 (16,9)	-	3 (37,5)	5 (62,5)	-	
	placebo (N=12)#	11 (91,7)	64,1 (10,3)	-	12 (100)	-	69,1 (12,1)	-	-	-	2630 (700)	72,9 (14,7)	-	-	11,37 (3,7) mmol/min/mm Hg	59,2 (13,6)	-	3 (25,0)	9 (75,0)	-	

¶ N=218

‡ INPULSIS-1: nintedanib N=298, placebo N=202; INPULSIS-2: nintedanib N=326, placebo N=217

† INPULSIS-1: brak danych dot. 73 pacjentów, INPULSIS-2: brak danych dot. 56 pacjentów; we Francji nie zezwolono na zebranie danych dot. rasy

§ dane dla pacjentów otrzymujących nintedanib 150 mg BID oraz nintedanib 150 mg BID + pirfenidon 200-600 mg TID

\* dane dla pacjentów otrzymujących nintedanib 100 mg BID oraz nintedanib 100 mg BID + pirfenidon 200-600 mg TID

# dane dla pacjentów otrzymujących placebo oraz placebo + pirfenidon 600 mg TID



#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego, spadek FVC jako procent wartości przewidywanej, zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn oddechowych, czy zaostrzenie choroby. W badaniu Ogura 2014 oceniano występowanie działań niepożądanych oraz kinetykę leku.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach nintedanibu włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Wg du Bois 2012 w badaniach dotyczących chorób rzadkich wybór punktu końcowego, jakim jest zgon z dowolnej przyczyny wydaje się być pozbawiony realizmu.<sup>23</sup> Wybór zastępczych oraz złożonych punktów końcowych do oceny skuteczności leków w idiopatycznym włóknieniu płuc był wielokrotnie stosowany i zaakceptowany.<sup>24</sup> Stwierdzono, iż w badaniach III fazy pomiar czynności płuc (w tym FVC) u pacjentów z IPF jest klinicznie istotnym punktem końcowym i nie powinien być uznawany za zastępczy punkt końcowy.<sup>23</sup>

Pomiar zmiany natężonej pojemności życiowej płuc jest powszechnie stosowany oraz akceptowany, także przez opiniotwórcze stowarzyszenia (m. in. AST, ERS) oraz agencje regulacyjne. FVC uznawane jest za łatwe do pomiaru w praktyce klinicznej, a przy tym zapewnia najbardziej wystandaryzowany oraz obiektywny sposób monitorowania progresji choroby.<sup>23,24,25</sup> Wykazano, iż niska wartość natężonej pojemności życiowej płuc oraz spadek natężonej pojemności życiowej płuc są skorelowane z innymi parametrami związanymi z IPF, w tym z pomiarami duszności i jakością życia związaną ze zdrowiem.<sup>23</sup> Ponadto spadek FVC wyrażonej jako % wartości przewidywanej o >5% i >10% w ciągu 6 lub 12 miesięcy związany jest z krótszym czasem przeżycia.<sup>23,26</sup>

**Tab. 12 Porównanie punktów końcowych badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Pierwszorządowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
INPULSIS-1, INPULSIS-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (ml/rok);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia*;</li> <li>- wynik kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)**;</li> <li>- spadek FVC jako procent wartości przewidywanej oraz w ml;</li> <li>- spadek FVC wyrażonej jako % wartości przewidywanej o mniej niż 5% i mniej niż 10%;</li> <li>- ryzyko zaostrzenia;</li> <li>- zmiana wyniku SGRQ**;</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych oraz w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo;</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
TOMORROW	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (l/rok);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek FVC i DL<sub>CO</sub> jako procent wartości przewidywanej;</li> <li>- zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO<sub>2</sub>) i całkowitej pojemności płuc;</li> <li>- dystans osiągnięty w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>- wynik kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)*;</li> <li>- spadek FVC o więcej niż 10% lub 200 ml;</li> <li>- spadek SpO<sub>2</sub> o więcej niż 4%;</li> <li>- zaostrzenie choroby;</li> <li>- przeżycie po 52 tyg.;</li> <li>- zgon z przyczyn oddechowych;</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Ogura 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane;</li> <li>- parametry farmakokinetyczne;</li> <li>- FVC, FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub></li> </ul>	

\* definiowane jako niewyjaśnione pogorszenie i nasilenie duszności w ciągu poprzednich 30 dni, nowe rozproszone nacieki w płucach w obrazie TKWR, lub rozwój zaburzeń mięszszowych bez odmy opłucnowej lub płyn w jamie opłucnowej (nowe obszary mleczonego szkła) od poprzedniej wizyty; wykluczenie wszystkich znanych przyczyn zaostrzenia (zakażenie, niewydolność serca, zator płucny, uszkodzenie płuc).

\*\*Możliwa punktacja 0-100 pkt, niższa punktacja odpowiada lepszej jakości życia; minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 pkt.<sup>13</sup>

#### 4.2.4.1 Kwestionariusz św. Jerzego (SGRQ)

Jednym z podstawowych narzędzi oceny jakości życia w chorobach płuc jest kwestionariusz św. Jerzego, który w Polsce został zwalidowany w 1999 roku.<sup>27</sup> Zawiera on 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisana jest odpowiednia ilość punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku SGRQ. Wyniki kwestionariusza mogą mieścić się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym 0 odpowiada najwyżej, a 100 - najniższej jakości życia. Minimalna klinicznie istotna zmiana wyniku SGRQ to 4 punkty.<sup>28,29</sup>

#### 4.2.5 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration*.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,

- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka  $I^2$ :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości  $I^2$  mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników  $I^2$  jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg  $I^2=50\%$ . Jeżeli wartość  $I^2$  była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

### **Badania nintedanibu**

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne nintedanibu w porównaniu z placebo: INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW i Ogura 2014. Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy, a większość także międzynarodowy (z wyjątkiem badania Ogura 2014, które przeprowadzone zostało jedynie w Japonii). Okres obserwacji w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 14-28 dni. Badania INPULSIS i TOMORROW przeprowadzono w populacji o dużej liczebności (>400 pacjentów), natomiast badanie Ogura 2014 w niewielkiej populacji - 50 pacjentów.

We wszystkich badaniach stosowaną interwencją był nintedanib w dawce 150 mg BID. Ponadto w badaniach TOMORROW i Ogura 2014 pacjentom podawano także nintedanib w dawce 100 mg BID. We wszystkich badaniach, w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych, możliwa była redukcja dawki leku o jeden poziom tzn. z 150 mg BID na 100 mg BID. W badaniu INPULSIS-1 redukcję dawki do 100 mg BID odnotowano w przypadku 26,5% pacjentów (średni czas leczenia nintedanibem 100 mg BID wynosił 18,7 tyg.), w badaniu INPULSIS-2 w przypadku 29,2% pacjentów (średni czas leczenia nintedanibem 100 mg BID wynosił 19,5 tyg.), a w badaniu TOMORROW w przypadku 23,5% pacjentów.

Do wszystkich badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włók-

nieniem płuc. Kryterium włączenia była TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją, natężona życiowa pojemność płuc (FVC)  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej oraz pojemność dyfuzyjna płuc (DLco) w zakresie 30-79% wartości przewidywanej. Charakterystyka populacji włączonych do badań nintedanibu była zbliżona, z wyjątkiem rasy pacjentów – w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW większość populacji stanowili chorzy rasy białej, natomiast w badaniu Ogura 2014 100% populacji stanowili chorzy rasy azjatyckiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego, spadek FVC jako procent wartości przewidywanej, zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn oddechowych, czy zaostrzenie choroby. W badaniu Ogura 2014 oceniano jedynie występowanie działań niepożądanych oraz kinetykę leku

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na rozbieżności pomiędzy badaniami INPULSIS i TOMORROW a Ogura 2014 pod względem charakterystyki populacji (rasa biała/azjatycka), czasu trwania badania (52 tygodnie vs 14-18 dni), a także ocenianych punktów końcowych. W związku z tym w niniejszej analizie klinicznej wyniki z badań INPULSIS i TOMORROW analizowano łącznie, w sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu (dla obu dawek nintedanibu łącznie). Natomiast wyniki badania Ogura 2014 przedstawiono oddzielnie.

### **Badania pirfenidonu**

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne pirfenidonu w porównaniu z placebo: ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006 (szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w aneksie 8.15). Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Okres obserwacji w badaniu ASCEND wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 72 tygodnie. Wszystkie badania przeprowadzono w populacji o dużej liczebności (>300 pacjentów). Do analizy włączono jedynie pacjentów, którzy przyjmowali pirfenidon w dawce 2403 mg/d.

Do wszystkich badań pirfenidonu włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryterium włączenia była także natężona pojemność życiowa płuc na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, pojemność dyfuzyjna płuc na poziomie 30-90% wartości przewidywanej (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006) oraz wynik testu 6-minutowego marszu większy niż 150 m. Do badania ASCEND włączeni zostali pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wyklu-

czono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc ( $DL_{CO}$ ) do 30%. W badaniach CAPACITY prawie 100% pacjentów stanowili chorzy rasy białej, w badaniu ASCEND brak jest informacji o rasie pacjentów, jednak biorąc pod uwagę ośrodki, w których przeprowadzono badanie (USA – 87/127 ośrodków, Australia, Brazylia, Chorwacja, Izrael, Meksyk, Nowa Zelandia, Peru, Singapur) można wnioskować, iż większość populacji stanowili chorzy rasy białej.

W badaniu ASCEND pierwszorzędnym punktem końcowym był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc jako procent wartości przewidywanej, spadek FVC o więcej niż 10% lub śmierć po 52 tyg. oraz brak spadku FVC. W badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano spadek natężonej pojemności życiowej płuc po 72 tygodniach. We wszystkich badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano zmianę wyniku testu 6-minutowego marszu, przeżycie bez progresji choroby i zmianę nasilenia duszności.

Pomimo różnic pomiędzy badaniami ASCEND i CAPACITY dotyczącymi charakterystyki populacji i czasu trwania badania, wyniki ze wszystkich badań analizowano łącznie. W analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe, które raportowano w badaniach nintedanibu. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa pirfenidonu.

#### **Porównanie pośrednie nintedanibu z pirfenidonem**

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu z pirfenidonem, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997) oraz Songa (2003). Do porównania pośredniego włączono wszystkie badania nintedanibu i pirfenidonu ujęte w analizie, z wyjątkiem badania Ogura 2014, ze względu na krótki okres terapii. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. W badaniach włączonych do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą w niewielkim stopniu pod względem natężonej pojemności życiowej płuc (w badaniach INPULSIS śr. %FVC ok. 80%, w badaniu TOMORROW mediana %FVC ok. 80%, natomiast w badaniach CAPACITY śr. %FVC ok. 75%, a w badaniu ASCEND ok. 68%), a także odsetka pacjentów rasy białej (mniej pacjentów rasy białej w badaniach nintedanibu w porównaniu z badaniami pirfenidonu). Badania różniły się także czasem obserwacji – 52 tygodnie w badaniach INPULSIS, TOMORROW oraz ASCEND, 72 tygodnie w badaniach CAPACITY.

Pomimo różnic w badaniach nintedanibu i pirfenidonu przeprowadzono porównanie pośrednie przez placebo. Należy jednak mieć na uwadze, iż wyniki porównania pośredniego powinno oceniać się z dużą ostrożnością.

## 4.2.6 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo

Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo oceniano w 3 randomizowanych badaniach klinicznych: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. W badaniach INPULSIS pacjenci przyjmowali nintedanib w dawce 150 mg BID, natomiast w badaniu TOMORROW w dawkach 150 mg BID i 100 mg BID. W związku z tym, iż w badaniu raportowano wyniki dla dwóch różnych dawek leku w porównaniu z jedną grupą placebo wyniki w grupach nintedanibu łączono zgodnie z metodyką opisaną w *Cochrane Handbook*.

### 4.2.6.1 Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)

Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc oceniany był za pomocą testów spirometrycznych wg kryteriów ATS/ERS w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW.

(Tab. 13, Ryc. 2). Na Ryc. 3 i Ryc. 4 przedstawiono zmianę natężonej pojemności życiowej płuc w czasie 52 tygodni obserwacji dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

**Tab. 13 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**

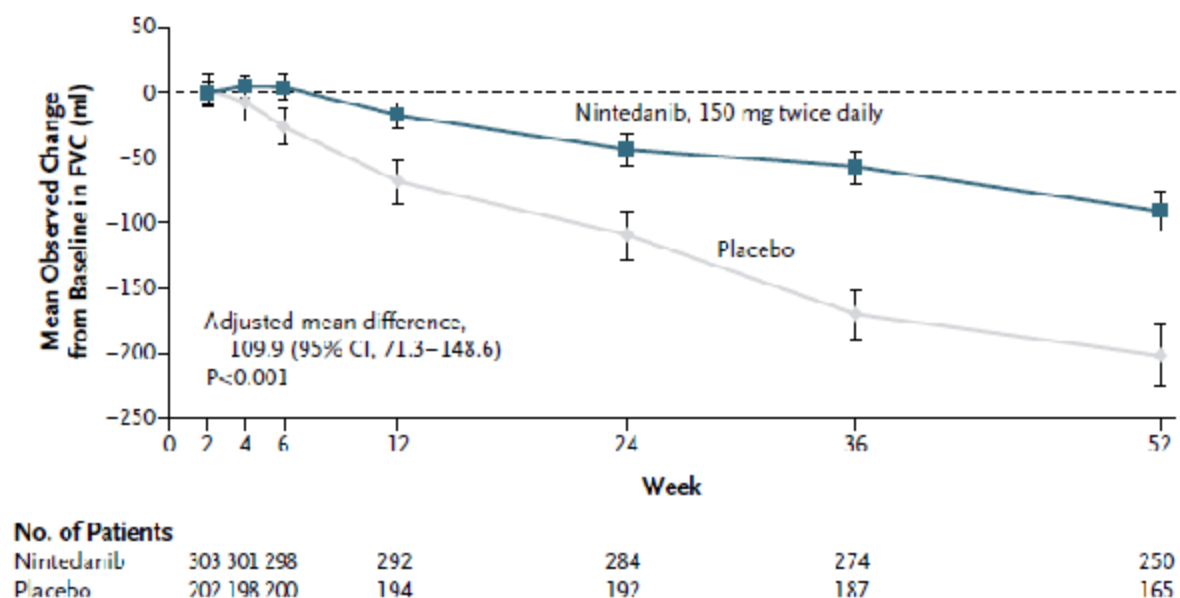
Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
INPULSIS-1	-114,7	268,6	309	-239,9	268,6	204	[redacted]
INPULSIS-2	-113,6	286,1	329	-207,3	286,1	219	
TOMORROW*	-110,3	371,1	169	-190,0	364,4	83	

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

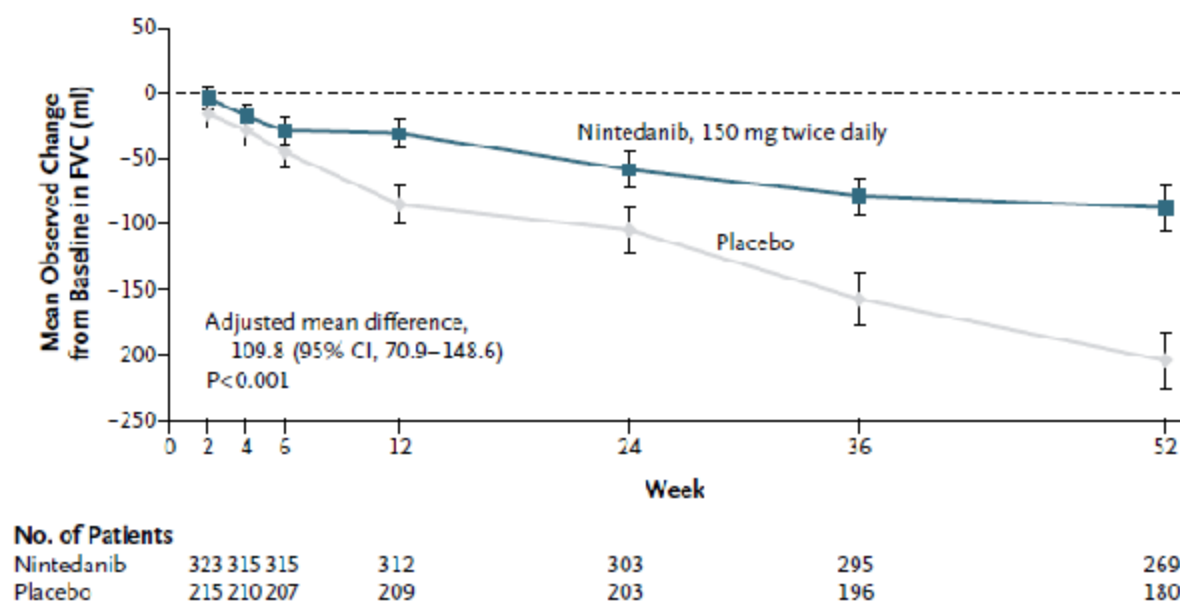
**Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**



Ryc. 3 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc u pacjentów z grupy nintedanibu oraz placebo w czasie trwania badania (INPULSIS-1)



Ryc. 4 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc u pacjentów z grupy nintedanibu oraz placebo w czasie trwania badania (INPULSIS-2)



#### 4.2.6.2 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc

We wszystkich badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu skuteczności analizowano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc w jednostkach objętości oraz jako procentową zmianę przewidywanej wartości po 52 tygodniach leczenia.

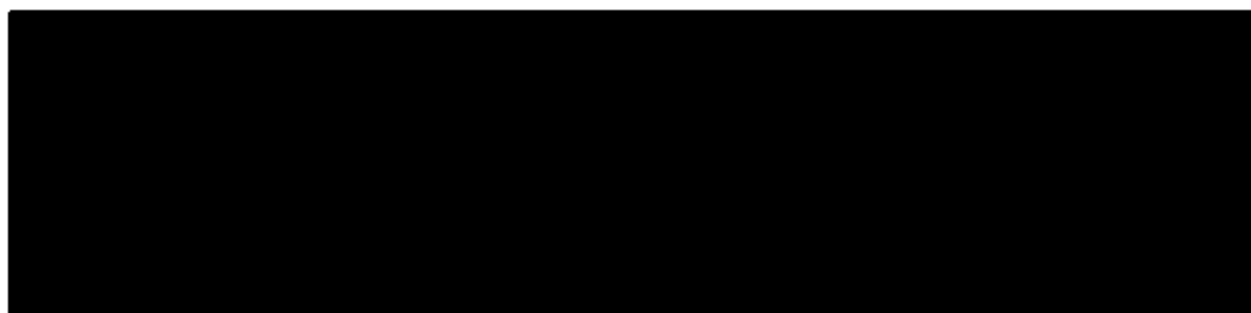
(Tab. 14, Ryc. 5, Ryc. 6).

**Tab. 14 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.**

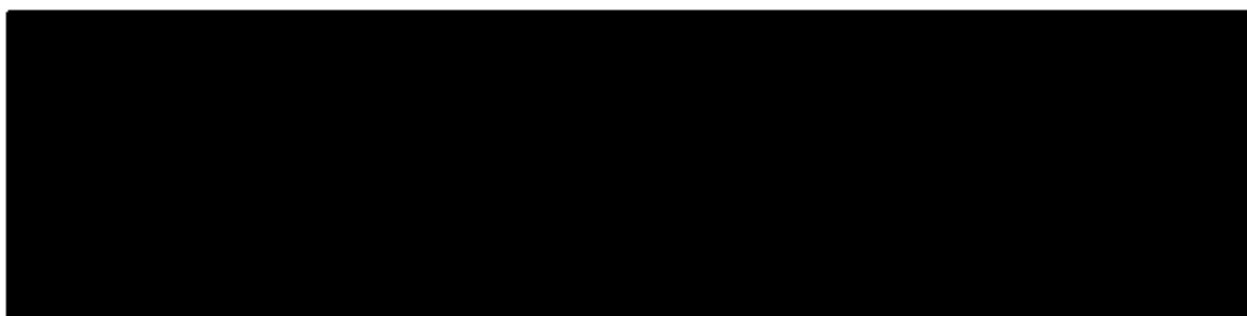
Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
FVC (ml)							
INPULSIS-1	-95,1	218,0	307	-205	218,0	204	[redacted]
INPULSIS-2	-95,3	226,1	327	-205	226,1	217	
TOMORROW*	-95,2	369,4	169	-230	364,4	83	
%FVC (%)							
INPULSIS-1	-2,8	6,2	307	-6,0	6,2	204	[redacted]
INPULSIS-2	-3,1	7,0	327	-6,2	7,0	217	
TOMORROW*	-2,1	9,2	169	-6,0	9,3	83	

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

**Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**



**Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%).**



#### 4.2.6.3 Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego

We wszystkich badaniach oceniano zmianę jakości życia na końcu leczenia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Możliwy całkowity wynik końcowy SGRQ mieści się w



zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym niższa punktacja świadczy o lepszej jakości życia, a minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 punkty.<sup>28,29</sup>

W badaniach INPULSIS-2 oraz TOMORROW stwierdzono większy odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (25,2% vs 16,9% w badaniu INPULSIS-2 i 30,8% vs 16,1% w badaniu TOMORROW,  $p < 0,05$ ), natomiast w badaniu INPULSIS-1 nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia.

Wykres metaanalizy przedstawiono poglądowo w aneksie (rozdział 8.13)

**Tab. 15 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty).**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	N	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1*	63	309	20,4	49	204	24,0	0,430		
INPULSIS-2*	83	329	25,2	37	219	16,9	0,022		
TOMORROW**	53	172	30,8	14	87	16,1	0,011		

\*dane z clinicaltrials.gov

\*\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

We wszystkich badaniach oceniano także zmianę wyniku kwestionariusza SGRQ po 52 tygodniach leczenia.

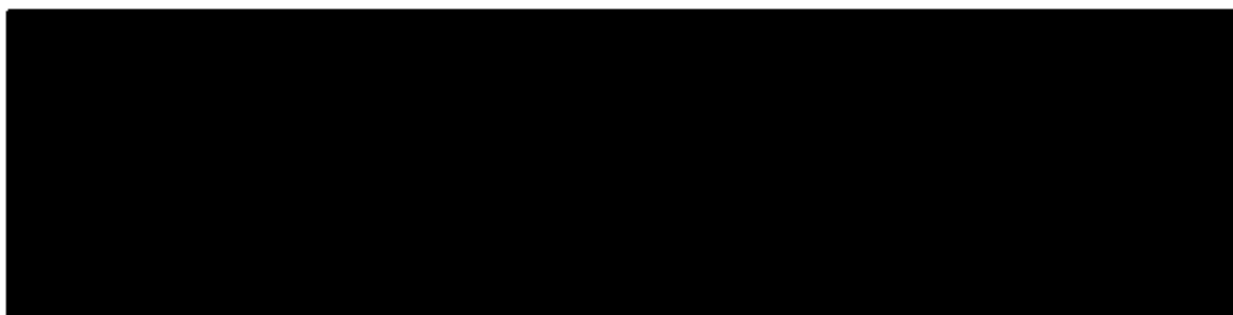
**Tab. 16 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego – średnia zmiana wyniku SGRQ.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
całkowity wynik SGRQ							
INPULSIS-1	4,34	13,59	289	4,39	13,59	200	
INPULSIS-2	2,80	13,10	320	5,48	13,10	213	

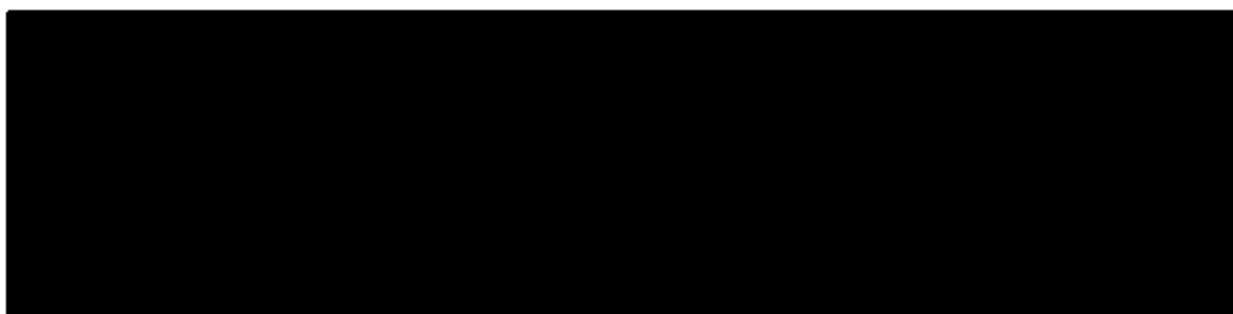
Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
TOMORROW*	0,42	15,62	171	5,46	16,14	87	
domena: objawy							
INPULSIS-1	1,56	19,12	300	3,89	19,20	202	
INPULSIS-2	2,03	19,07	323	3,43	18,97	214	
TOMORROW*	-0,39	22,13	171	6,45	22,85	87	
domena: aktywność							
INPULSIS-1	4,62	15,56	295	5,81	15,60	200	
INPULSIS-2	3,89	15,49	322	7,2	15,39	214	
TOMORROW*	1,67	17,25	171	7,48	17,82	87	
domena: wpływ na życie							
INPULSIS-1	4,87	15,75	291	4,01	15,82	202	
INPULSIS-2	2,85	15,24	320	5,93	15,19	215	
TOMORROW*	0,33	17,94	171	4,21	18,56	87	

\*\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

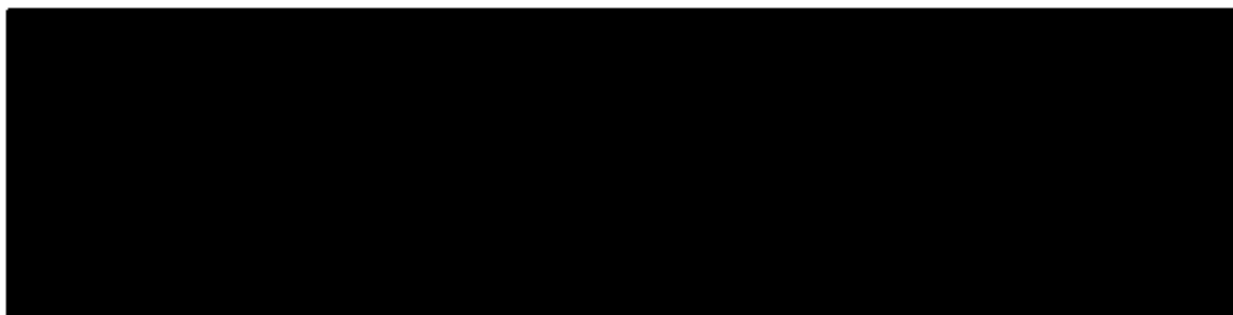
**Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku SGRQ.**



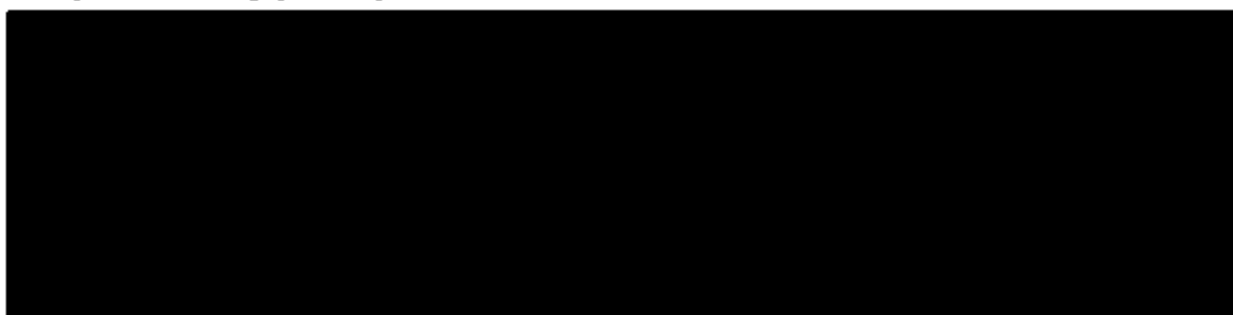
**Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena objawy.**



**Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena aktywność.**



**Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena wpływ na życie.**



#### **4.2.6.4 Odsetek pacjentów reagujących na leczenie**

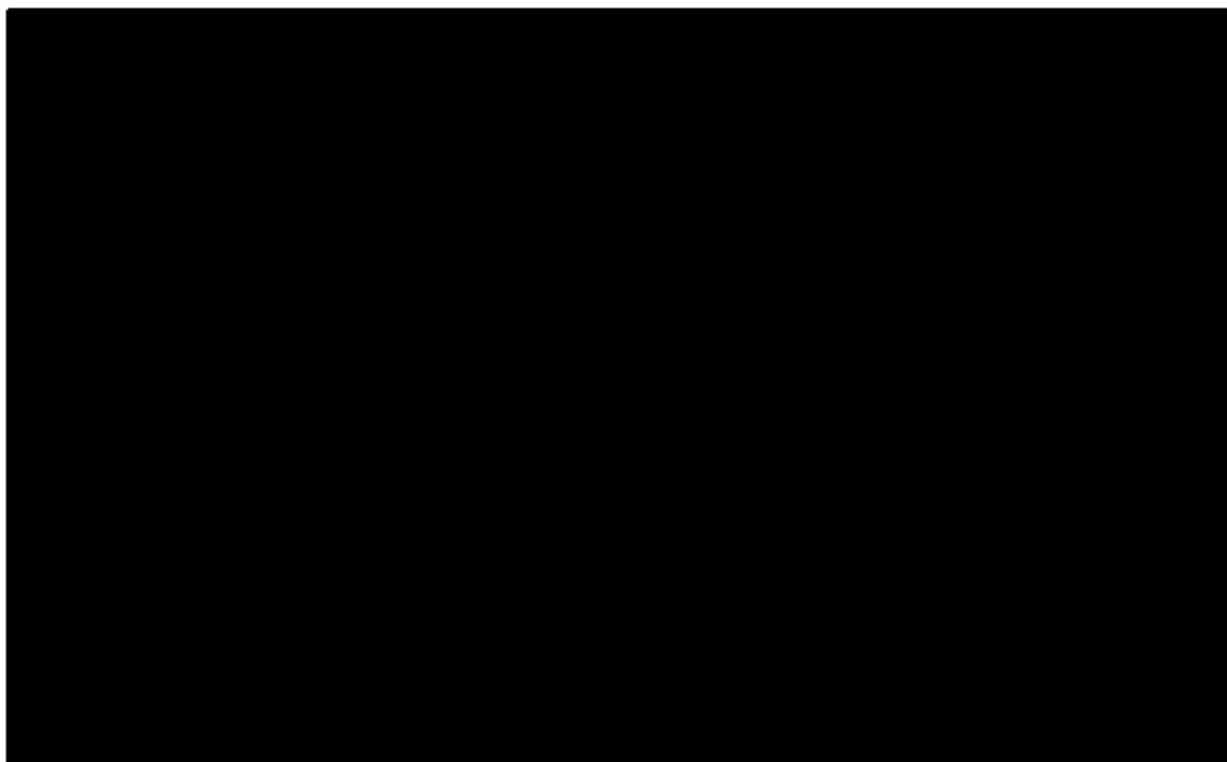
W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 52 tyg. terapii określano na podstawie 2 kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości przewidywanej  $\leq 5\%$  lub bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości przewidywanej  $\leq 10\%$ .



**Tab. 17 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC  $\leq 5\%$  lub spadek %FVC  $\leq 10\%$ .**

Badanie	Nintedanib			Placebo			P	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	N	N	%			
spadek %FVC $\leq 5\%$									
INPULSIS-1	163	309	52,8	78	204	38,2	0,001		
INPULSIS-2	175	329	53,2	86	219	39,3	0,001		
spadek %FVC $\leq 10\%$									
INPULSIS-1	218	309	70,6	116	204	56,9	0,001		
INPULSIS-2	229	329	69,6	140	219	63,9	0,165		

**Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC  $\leq 5\%$  lub spadek %FVC  $\leq 10\%$ .**



#### 4.2.6.5 Zgon

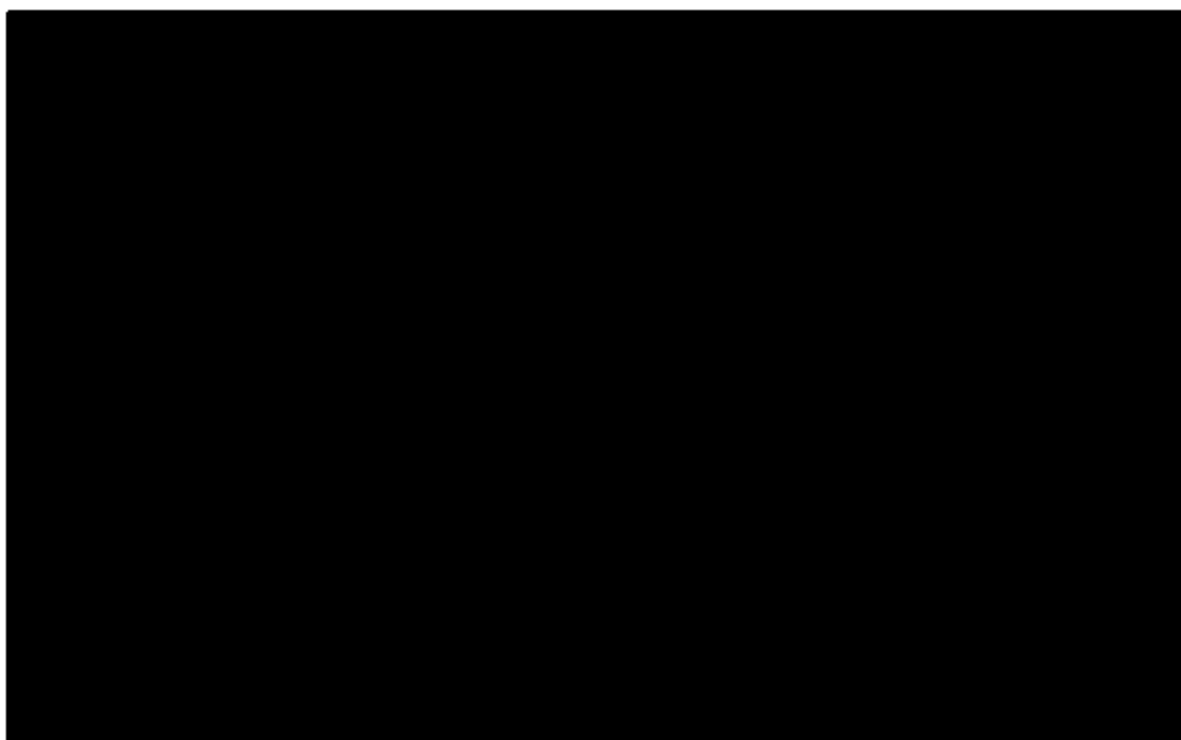
W badaniu TOMORROW oraz badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano jako punkt końcowy zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych w czasie 52 tyg. badania. W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także wystąpienie zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo. Szczegółowe wyniki dotyczące zgonów przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zgon.

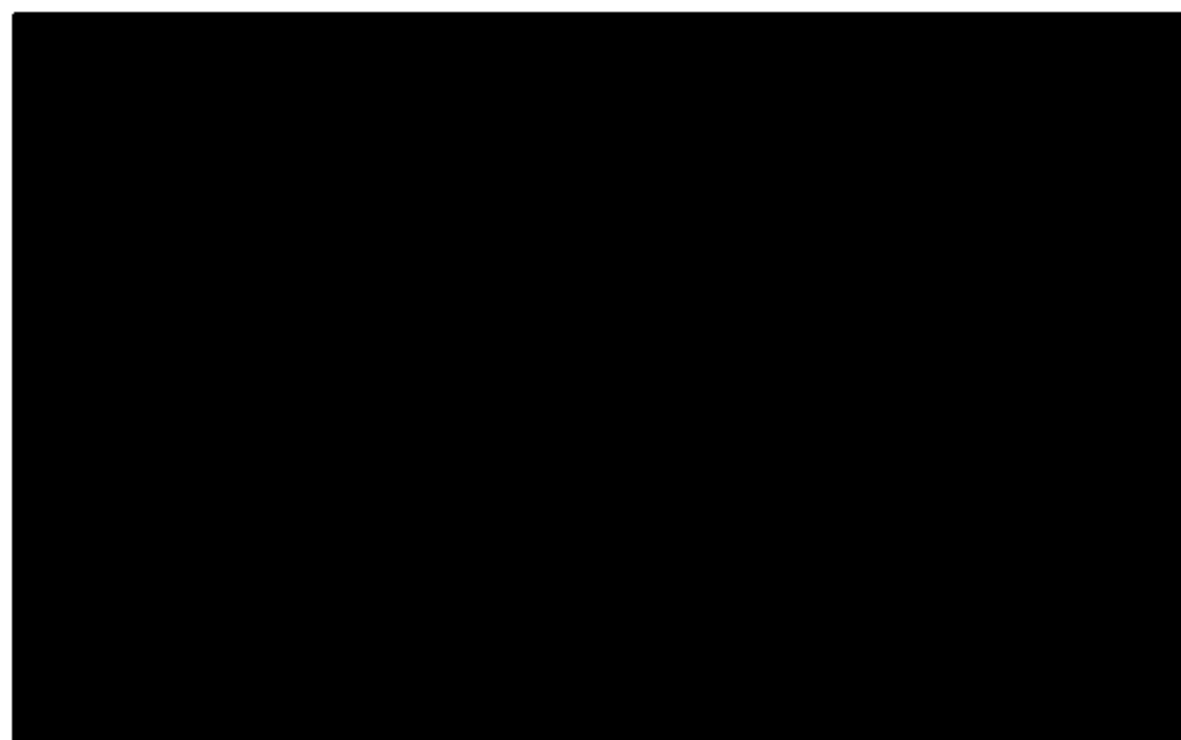
Badanie	Nintedanib			Placebo			p	HR (95% CI)*	Metaanaliza HR (95% CI)
	n	N	%	N	N	%			
zgon z dowolnej przyczyny									
INPULSIS-1*	13	309	4,2	13	204	6,4	0,288	0,63 (0,29; 1,36)	
INPULSIS-2*	22	329	6,7	20	219	9,1	0,2995	0,74 (0,40; 1,35)	
TOMORROW 100 mg BID*	4	86	4,7	9	87	10,3	0,085	0,350 (0,106; 1,154)	
TOMORROW 150 mg BID*	7	86	8,1	9	87	10,3	0,538	0,732 (0,271; 1,977)	
zgon z przyczyn oddechowych									
INPULSIS-1*	10	309	3,2	10	204	4,9	0,3515	0,61 (0,25; 1,47)	
INPULSIS-2*	14	329	4,3	11	219	5,0	0,6654	0,86 (0,39; 1,90)	
TOMORROW 100 mg BID*	2	86	2,3	8	87	9,2	0,0379	0,190 (0,040; 0,911)	
TOMORROW 150 mg BID*	2	86	2,3	8	87	9,2	0,06	0,225 (0,048; 1,065)	
zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo									
INPULSIS-1*	8	309	2,6	9	204	4,4	0,4869	0,68 (0,26; 1,82)	
INPULSIS-2*	16	329	4,9	17	219	7,8	0,2209	0,68 (0,34; 1,35)	

\*dane z clinicaltrials.gov

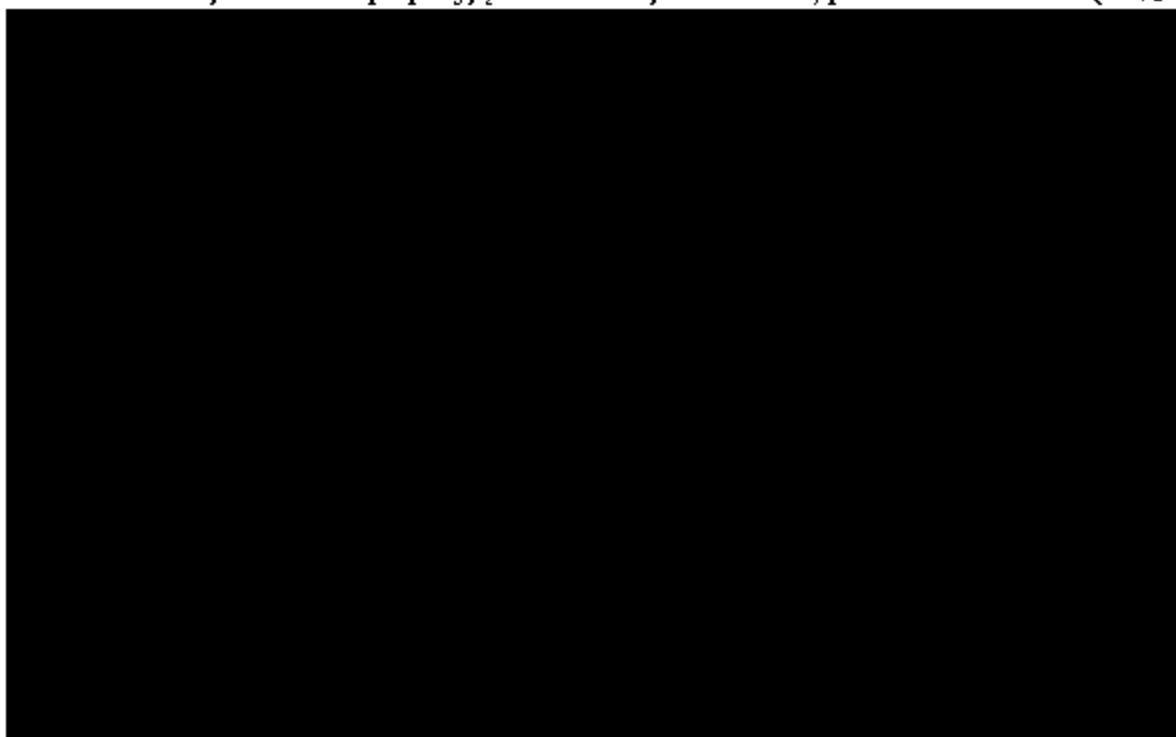
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny - miara HR (95% CI).



Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn oddechowych - miara HR (95% CI).



Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo – miara HR (95% CI).



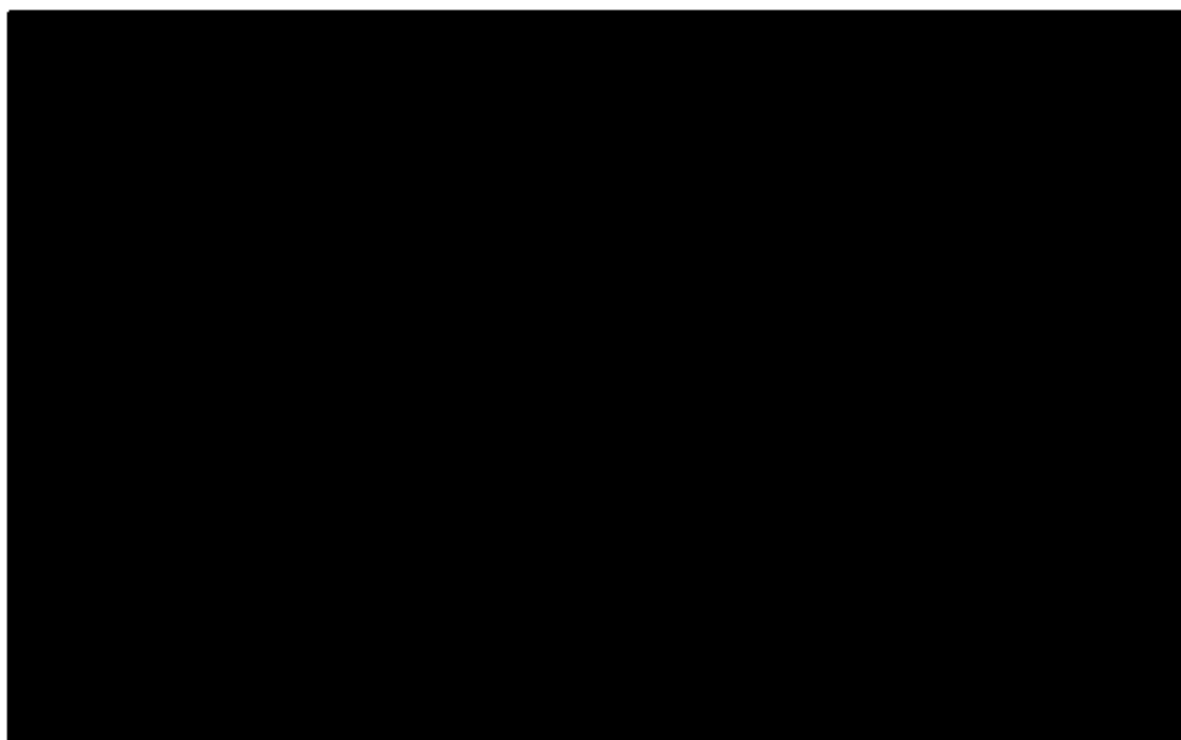
W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano częstość występowania ostrych zaostrzeń. [redacted]

Tab. 19 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń.

Badanie	Nintedanib		Placebo		RR (95% CI)*	Metaanaliza RR (95% CI) p
	N	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat	N	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat		
INPULSIS-1	309	6,6	204	5,6	1,17 (0,56; 2,46) p=0,68	[redacted]
INPULSIS-2	329	3,9	219	10,2	0,38 (0,19; 0,77) p=0,007	
TOMORROW 100 mg BID	86	b.d.	87	15,7	0,48 (0,18; 1,27)	
TOMORROW 150 mg BID	86	2,4	87	15,7	0,16 (0,03; 0,70)	

\*za publikacją

Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń – miara RR (95% CI).



#### 4.2.6.7 Co najmniej jedno ostre zaostrzenie

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano wystąpienie co najmniej jednego ostrego zaostrzenia u pacjentów z IPF. [REDACTED]

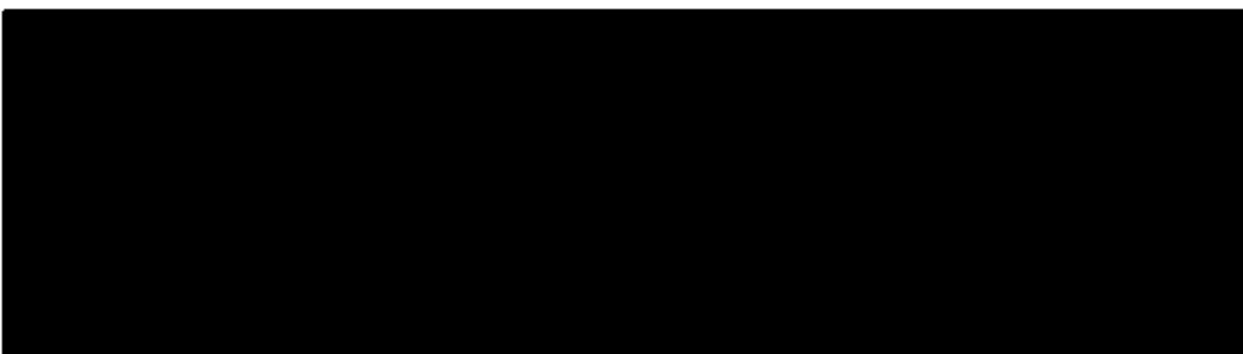
Tab. 20 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	19	309	6,1	11	204	5,4	0,848	[REDACTED]	[REDACTED]
INPULSIS-2	12	329	3,6	21	219	9,6	0,006	[REDACTED]	[REDACTED]
TOMORROW*	8	172	4,7	12	87	13,8	0,013	[REDACTED]	[REDACTED]

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID, dane z clinicaltrials.gov



**Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno ostre zaostrzenie.**



W badaniach INPULSIS wszystkie zgłoszone zaostrzenia zostały ocenione przez specjalnie powołaną niezależną komisję na podstawie kryteriów określonych w protokole badania i zostały sklasyfikowane jako „potwierdzone zaostrzenie”, „podejrzanie zaostrzenia”, „brak ostrego zaostrzenia IPF” oraz „brak wystarczających danych do oceny”. W Tab. 21 zestawiono wyniki dotyczące występowania co najmniej jednego zaostrzenia w badaniach INUPLSIS po ocenie przez ekspertów. [REDACTED]

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

**Tab. 21 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).**

Klasyfikacja zaostrzenia	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	N	N	%			
Potwierdzone	INPULSIS*	4	638	0,6	4	423	0,9	0,72		
Podejrzenie	INPULSIS*	8	638	1,3	20	423	4,7	0,001		
Brak zaostrzenia	INPULSIS*	19	638	3,0	12	423	2,8	1		
Brak danych do oceny	INPULSIS*	1	638	0,2	1	423	0,2	1		

\*połączone dane dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2

**Tab. 22 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno potwierdzone zaostrzenie lub podejrzenie zaostrzenia (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS*	12	638	1,9	24	423	5,7	0,001		

\*połączone dane dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2

## 4.2.6.8 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia

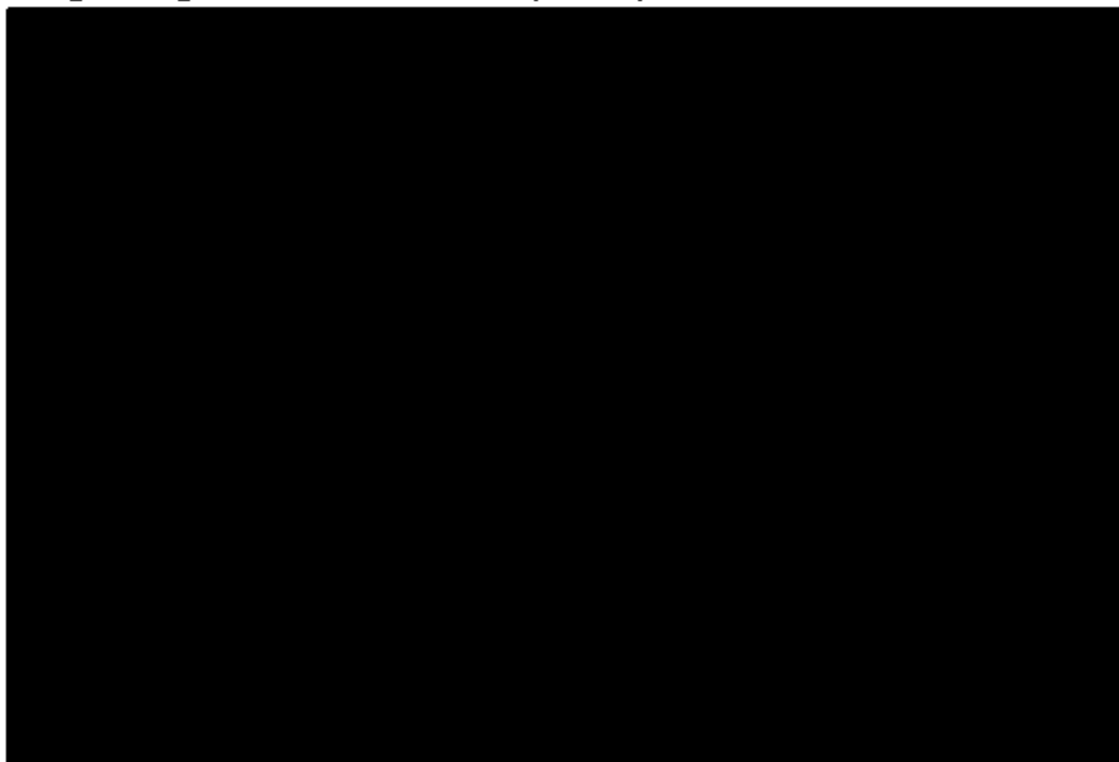
Wykres przedstawiający występowanie zaostrzeń w czasie 52 tygodni obserwacji w badaniach INPULSIS, przedstawiono na Ryc. 18.

Tab. 23 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: czas do pierwszego ostrego zaostrzenia.

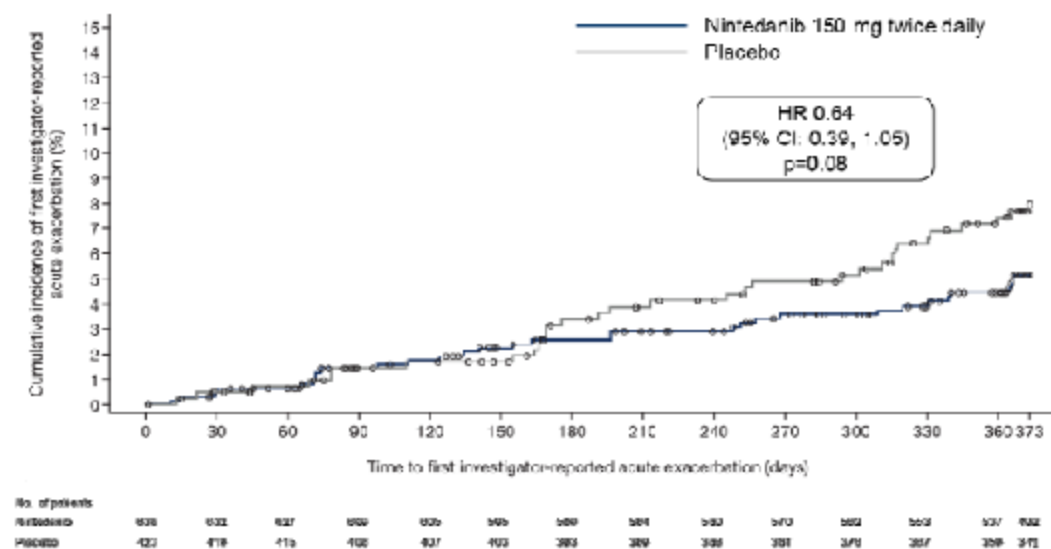
Badanie	Nintedanib			Placebo			p	HR (95% CI) p	Metaanaliza HR (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	19	309	6,1	11	204	5,4	0,848	1,15 (0,54; 2,42) p=0,67	
INPULSIS-2	12	329	3,6	21	219	9,6	0,006	0,38 (0,19; 0,77) p=0,005	
TOMORROW 100 mg BID*	2	86	2,3	12	87	13,8	0,0161	0,158 (0,035; 0,711)	
TOMORROW 150 mg BID*	6	86	7,0	12	87	13,8	0,1891	0,517 (0,193; 1,384)	

\*dane z clinicaltrials.gov

Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: czas do pierwszego ostrego zaostrzenia- miara HR (95% CI).

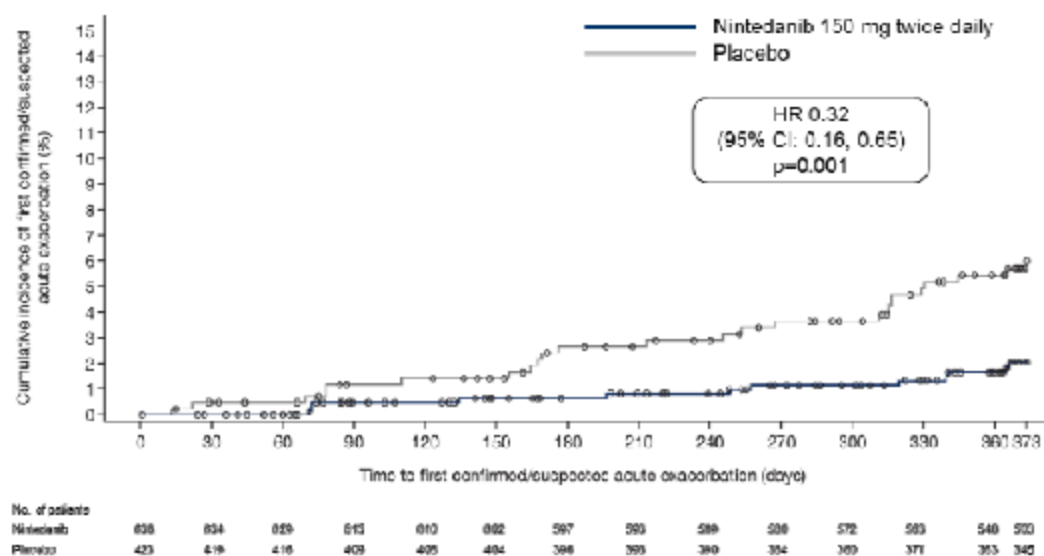


**Ryc. 18 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.<sup>15</sup>**



W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 wszystkie zgłoszone zaostrzenia zostały ocenione przez specjalnie powołaną niezależną komisję na podstawie kryteriów określonych w protokole badania i zostały sklasyfikowane jako „potwierdzone zaostrzenie”, „podejrzenie zaostrzenia”, „brak ostrego zaostrzenia IPF” oraz „brak wystarczających danych do oceny”. Analiza czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonego zaostrzenia lub podejrzenia zaostrzenia wykazała przewagę nintedanibu nad placebo (HR=0,32; 95% CI: 0,16; 0,65; p=0,001; Ryc. 19).

**Ryc. 19 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.<sup>15</sup>**



#### 4.2.6.9 Zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku

W badaniach INPULSIS i TOMORROW oceniano procentową zmianę saturacji tlenowej krwi (SpO<sub>2</sub>) w spoczynku po 52 tyg. terapii. [REDACTED]

**Tab. 24 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
INPULSIS-1*	-0,24	2,23	299	-0,53	2,12	199	[REDACTED]
INPULSIS-2*	-0,39	2,67	320	-0,66	2,53	212	[REDACTED]
TOMORROW**	-0,06	3,32	170	-1,29	3,41	85	[REDACTED]

\*dane z clinicaltrials.gov

\*\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

W badaniu TOMORROW oceniano także spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%. [REDACTED]

**Tab. 25 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW*	8	169	4,7	9	85	11,0	0,108	[REDACTED]	[REDACTED]

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID, dane dla dawki 100 mg BID z clinicaltrials.gov

#### 4.2.6.10 Zmiana całkowitej pojemności płuc

W badaniu TOMORROW oceniano zmianę całkowitej pojemności płuc na końcu badania.

**Tab. 26 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana całkowitej pojemności płuc.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	P
TOMORROW*	0,02	0,70	170	-0,24	0,74	85	

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

#### 4.2.6.11 Spadek FVC o >10% lub > 200 ml

Spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml oceniano w badaniu TOMORROW.

**Tab. 27 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
TOMORROW*	50	169	29,6	37	84	44,0	0,025		

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

### 4.2.7 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo

Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo oceniano w 4 badaniach RCT: INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW oraz Ogura 2014. Czas trwania terapii w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 - 14/28 dni. Ze względu na różny czas terapii metaanalizy przeprowadzono jedynie dla badań INPULSIS i TOMORROW, natomiast wyniki krótkookresowego badania Ogura 2014 przedstawiono oddzielnie w rozdziale 4.2.8.

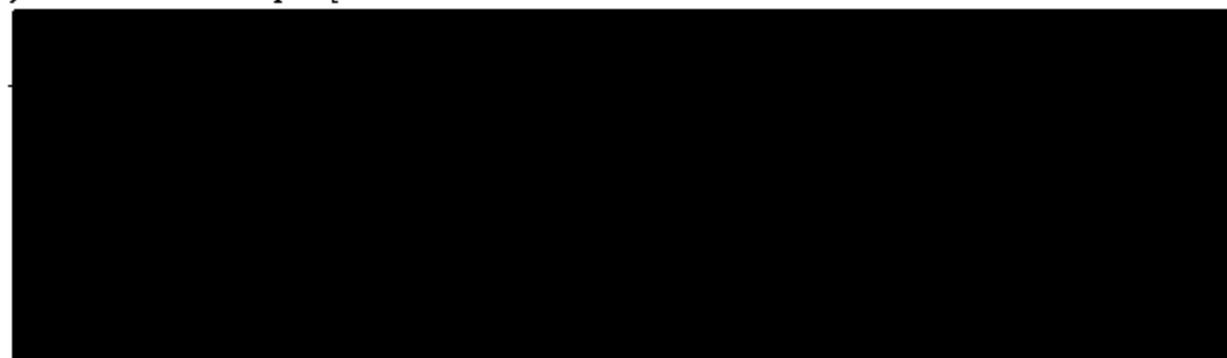
#### 4.2.7.1 Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w populacji leczonej nintedanibem i placebo.

**Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	298	309	96,4	181	204	88,7	0,001		
INPULSIS-2	311	329	94,5	198	219	90,4	0,089		
TOMORROW*	162	171	94,7	77	85	90,6	0,285		

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

**Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 określano także częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego z wyjątkiem progresji IPF (pogorszenie choroby i wystąpienie zaostrzenia).

**Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	296	309	95,8	179	204	88,7	0,001		
INPULSIS-2	311	329	94,5	197	219	90,0	0,064		

Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.



#### 4.2.7.2 Poważne zdarzenie niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane analizowano we wszystkich badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu. Zostały one zdefiniowane jako powodujące niezdolność do pracy lub niezdolność do wykonywania codziennych czynności.

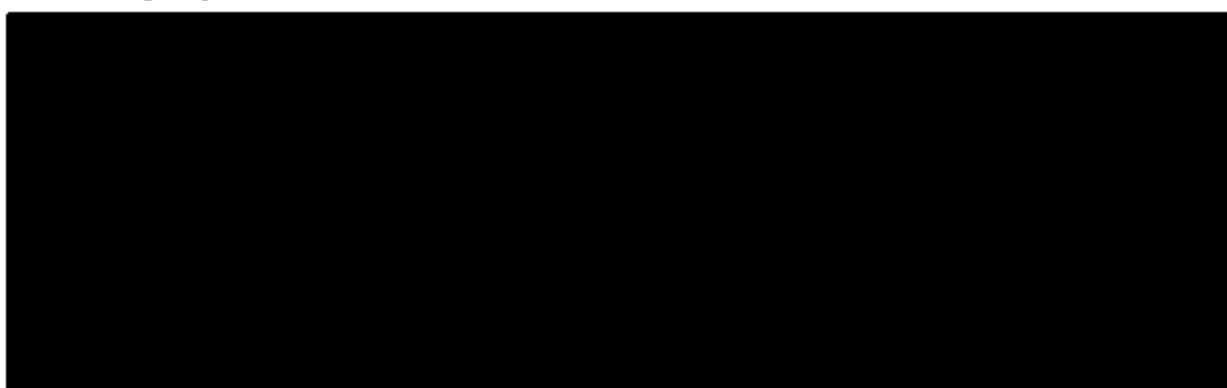


Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	81	309	26,2	37	204	18,1	0,033	[Redacted]	[Redacted]
INPULSIS-2	93	329	28,3	62	219	28,3	0,991		
TOMORROW*	38	171	22,2	20	85	23,5	0,874		

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.





#### 4.2.7.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

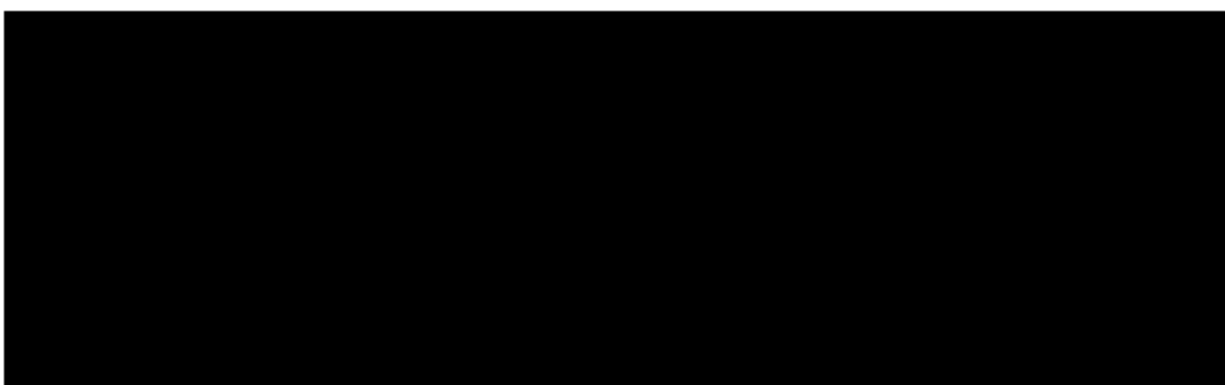
Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich analizowanych badaniach. [REDACTED]

Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	96	309	31,1	55	204	27,0	0,318	[REDACTED]	[REDACTED]
INPULSIS-2	98	329	29,8	72	219	32,9	0,444	[REDACTED]	[REDACTED]
TOMORROW*	41	171	24,0	26	85	30,6	0,291	[REDACTED]	[REDACTED]

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane



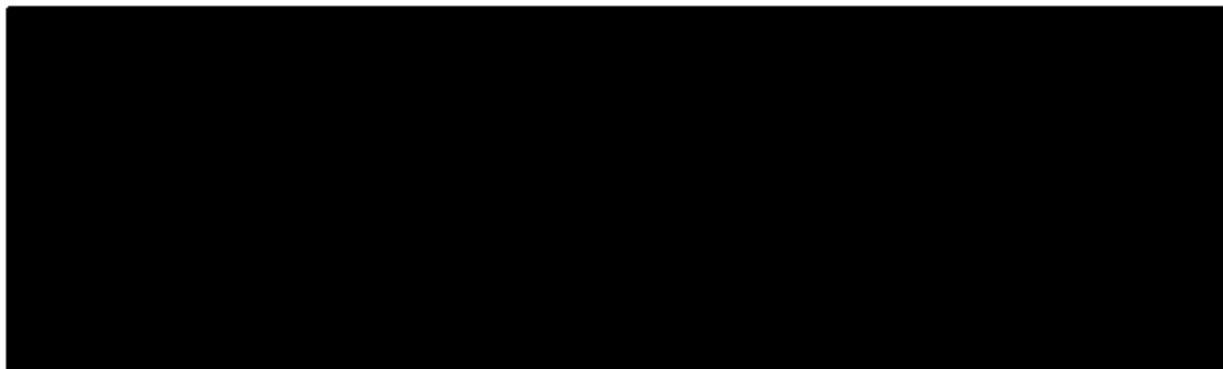
#### 4.2.7.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu


Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	12	309	3,9	10	204	4,9	0,658	[REDACTED]	[REDACTED]
INPULSIS-2	25	329	7,6	21	219	9,6	0,434	[REDACTED]	[REDACTED]
TOMORROW*	6	171	3,5	12	85	14,1	0,003	[REDACTED]	[REDACTED]

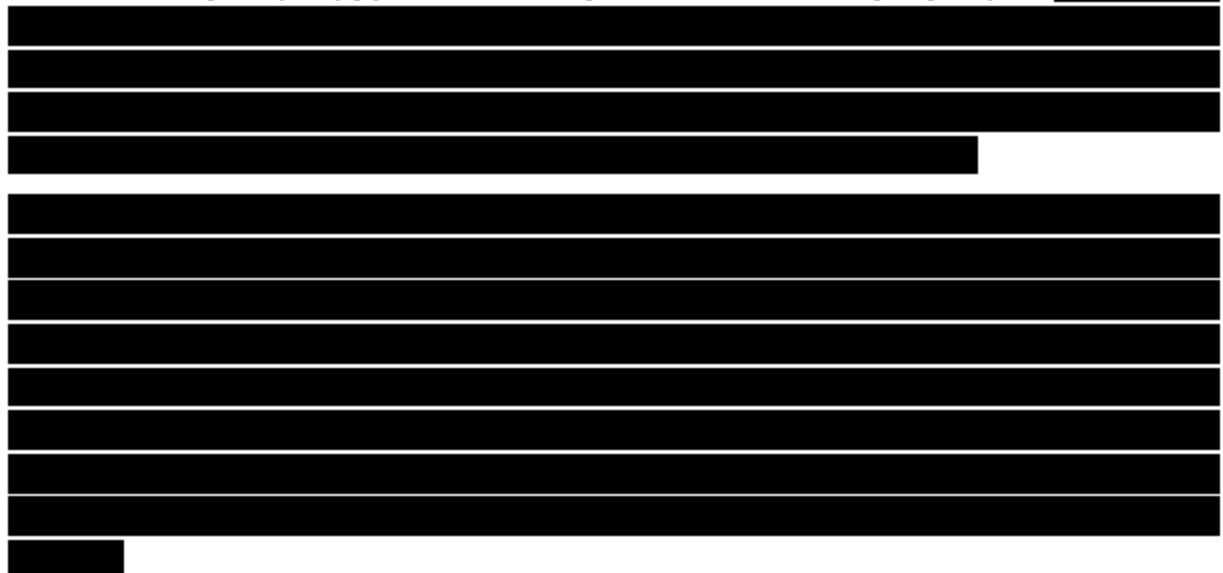
\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.



#### 4.2.7.5 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniano odsetek osób przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. 



Dane dotyczące rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w Tab. 33.

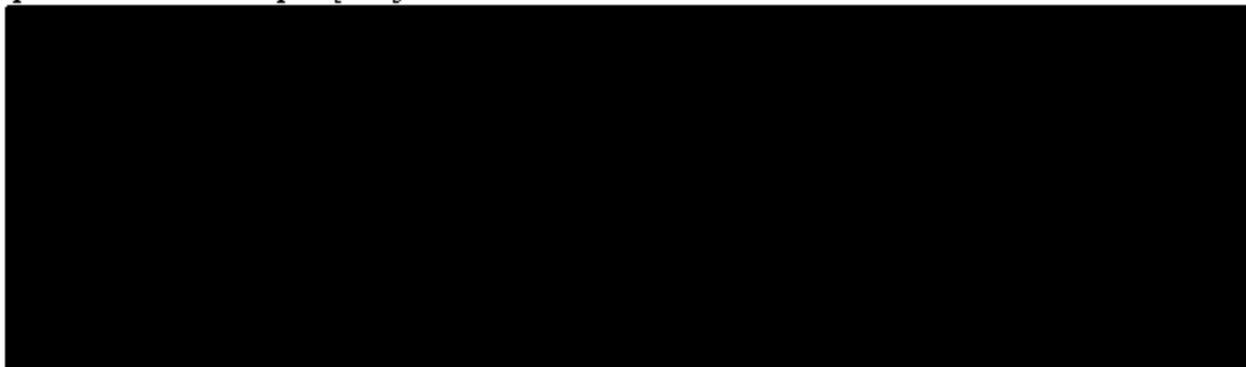
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: rezygnacja z leczenia.

Powód rezygnacji	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Działania niepożądane	INPULSIS-1	65	309	21,0	22	204	10,8	0,003		Ryc. 26	
	INPULSIS-2	58	329	17,6	33	219	15,1	0,483			
	TOMORROW*	38	171	22,2	22	85	25,9	0,533			
Zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia związane z klatką piersiową i śródpiersiem	INPULSIS-1	12	309	3,9	10	204	4,9	0,658		Ryc. 27	
	INPULSIS-2	8	329	2,4	18	219	8,2	0,003			
	TOMORROW*	7	171	4,1	10	85	11,8	0,031			
Zaburzenia układu pokarmowego	INPULSIS-1	26	309	8,4	3	204	1,5	0,001		Ryc. 28	
	INPULSIS-2	21	329	6,4	2	219	0,9	0,002			
	TOMORROW*	16	171	9,4	2	85	2,4	0,04			
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	5	309	1,6	4	204	2,0	0,746		Ryc. 29	
	INPULSIS-2	2	329	0,6	3	219	1,4	0,393			
	TOMORROW*	1	171	0,6	6	85	7,1	0,006			
Wyniki badań†	INPULSIS-1	10	309	3,2	1	204	0,5	0,057		Ryc. 30	
	INPULSIS-2	8	329	2,4	1	219	5,0	0,093			
Zaburzenia ogólne związane ze stosowaną terapią‡	INPULSIS-1	8	309	2,6	3	204	1,5	0,539		Ryc. 31	
	INPULSIS-2	2	329	0,6	1	219	0,5	1			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOMORROW*	2	171	1,2	6	85	7,1	0,018		.	
Biegunka	TOMORROW*	10	171	5,8	0	87	0	0,018		.	

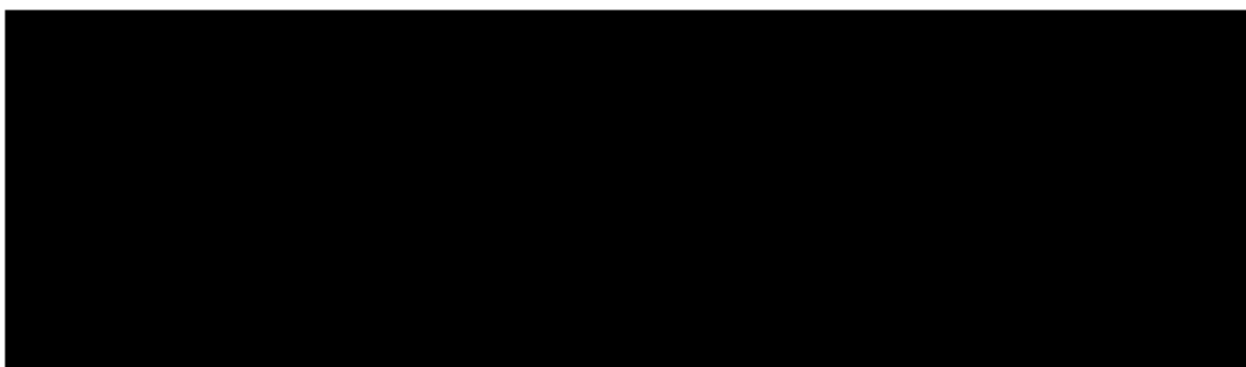
\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID, †wyniki badań radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych, fizykalnych

‡ból w klatce piersiowej, zmęczenie, osłabienie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia

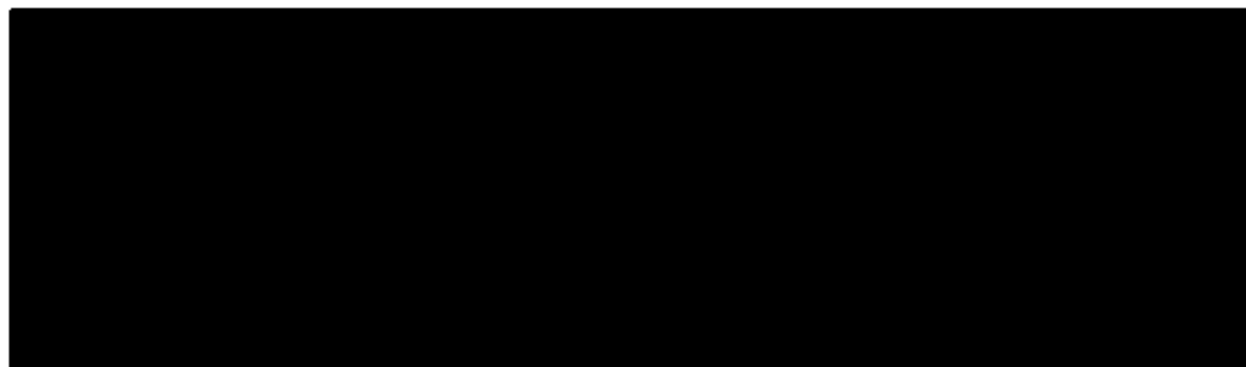
**Ryc. 26** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych.



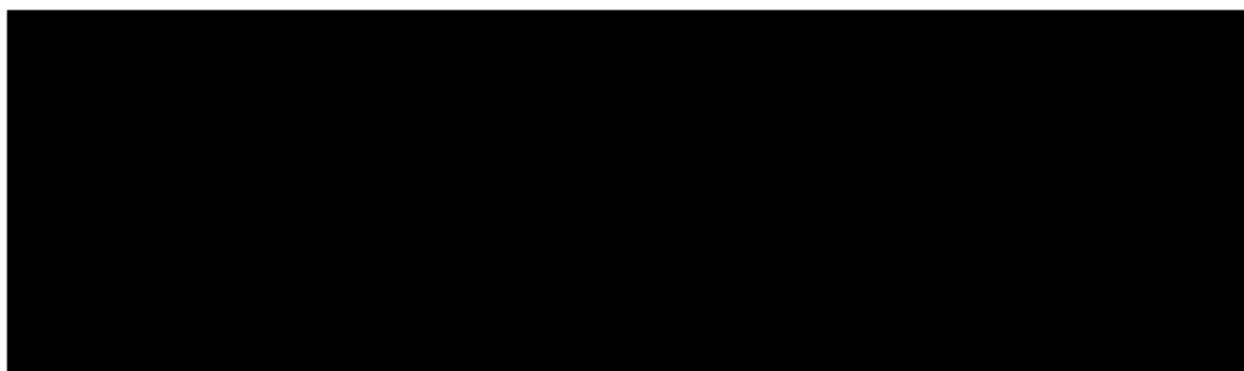
**Ryc. 27** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu oddechowego, zaburzeń związanych z klatką piersiową i śródpiersiem.



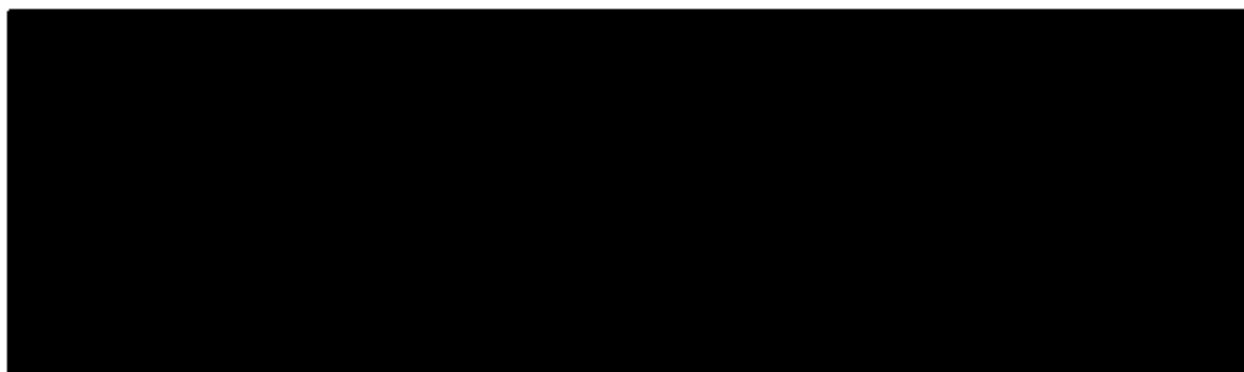
**Ryc. 28** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu pokarmowego.



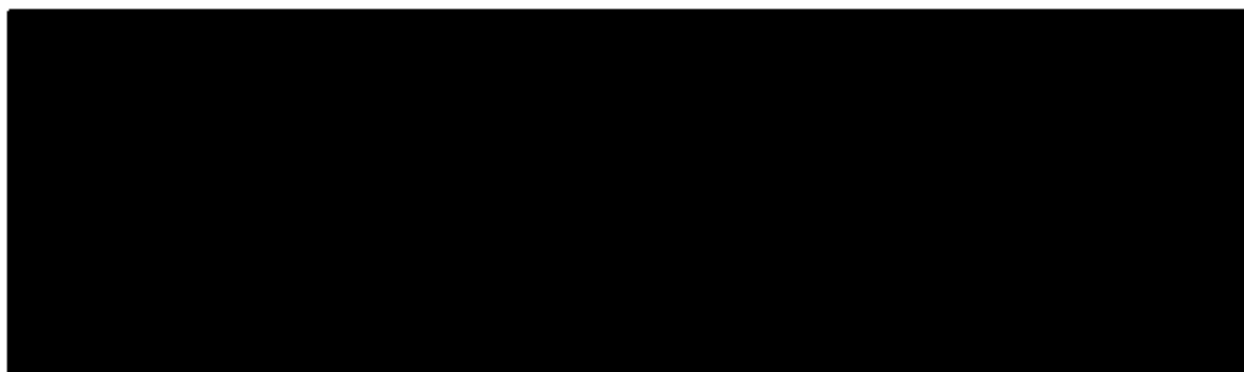
**Ryc. 29** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń serca.



**Ryc. 30** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu wyników badań.



**Ryc. 31** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń ogólnych związanych ze stosowaną terapią.





Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

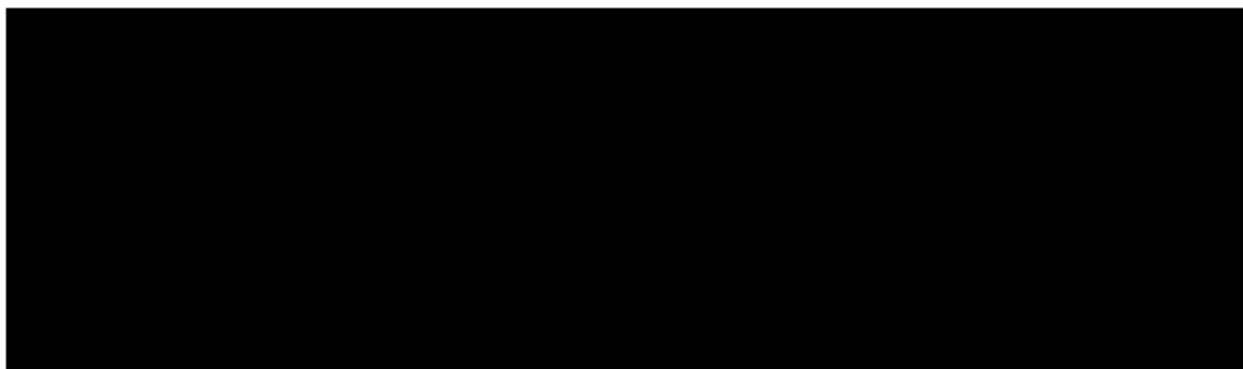
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Biegunka	IMPULSIS-1	190	309	61,5	38	204	18,6	<0,001			Ryc. 32
	IMPULSIS-2	208	329	63,2	40	219	18,3	<0,001			
	TOMORROW*	84	171	49,1	13	85	15,3	<0,001			
Kaszel	IMPULSIS-1	47	309	15,2	26	204	12,7	0,519			Ryc. 33
	IMPULSIS-2	38	329	11,6	31	219	14,2	0,43			
	TOMORROW*	28	171	16,3	17	85	20,0	0,489			
Nudności	IMPULSIS-1	70	309	22,7	12	204	15,9	<0,001			Ryc. 34
	IMPULSIS-2	86	329	26,1	16	219	7,3	<0,001			
	TOMORROW*	37	171	21,6	8	85	9,4	0,095			
Zapalenie oskrzeli	IMPULSIS-1	36	309	11,7	28	204	13,7	0,497			Ryc. 35
	IMPULSIS-2	31	329	9,4	17	219	7,8	0,54			
	TOMORROW*	16	171	9,4	11	85	12,9	0,393			
Duszności	IMPULSIS-1	22	309	7,1	23	204	11,3	0,112			Ryc. 36
	IMPULSIS-2	27	329	8,2	25	219	11,4	0,235			
	TOMORROW*	19	171	11,1	11	85	12,9	0,683			
Zapalenie nosogardła	IMPULSIS-1	39	309	12,6	34	204	16,7	0,2			Ryc. 37
	IMPULSIS-2	48	329	14,6	34	219	15,5	0,807			
	TOMORROW*	21	171	12,3	11	85	12,9	1			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	IMPULSIS-1	28	309	9,1	18	204	8,8	0,743			Ryc. 38
	IMPULSIS-2	30	329	9,1	24	219	11,0	0,559			
	TOMORROW*	20	171	11,7	13	85	15,3	0,433			

Zdarzenie nie-pożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Progresja IPF	IMPULSIS-1	31	309	10,0	21	204	10,3	1			Ryc. 39
	IMPULSIS-2	33	329	10,0	40	219	18,3	0,007			
	TOMORROW*	13	171	7,6	11	85	12,9	0,178			
Ból głowy	IMPULSIS-1**	21	309	6,8	12	204	5,9	0,717			Ryc. 40
	IMPULSIS-2**	22	329	6,7	7	219	3,2	0,082			
	TOMORROW*	19	171	11,1	5	85	5,9	0,255			
Zmęczenie	IMPULSIS-1**	14	309	4,5	13	204	6,4	0,42			Ryc. 41
	IMPULSIS-2**	26	329	7,9	20	219	9,1	0,639			
	TOMORROW*	17	171	9,9	7	85	8,2	0,821			
Wymioty	IMPULSIS-1	40	309	12,9	4	204	2,0	<0,001			Ryc. 42
	IMPULSIS-2	34	329	10,3	7	219	3,2	0,001			
	TOMORROW*	22	171	12,9	4	85	4,7	0,048			
Ból w nadbrzuszu	IMPULSIS-1**	23	309	7,4	9	204	4,4	0,194			Ryc. 43
	IMPULSIS-2**	18	329	5,5	6	219	2,7	0,141			
	TOMORROW*	12	171	7,0	3	85	3,5	0,398			
Zmniejszenie apetytu	IMPULSIS-1	26	309	8,4	14	204	6,9	0,615			Ryc. 44
	IMPULSIS-2	42	329	12,8	10	219	4,6	0,001			
	TOMORROW*	17	171	9,9	0	85	0,0	0,001			
Spadek masy ciała	IMPULSIS-1	25	309	8,1	13	204	6,4	0,497			Ryc. 60 (Aneks 8.13)
	IMPULSIS-2	37	329	11,2	2	219	0,9	<0,001			
	TOMORROW***	11	171	6,4	0	85	0	0,018			

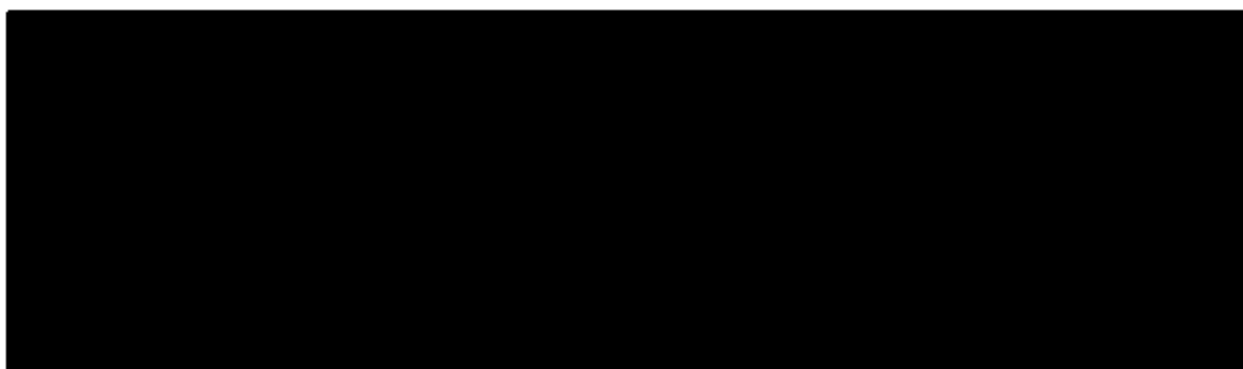
\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID, \*\*dane z clinicaltrials.gov



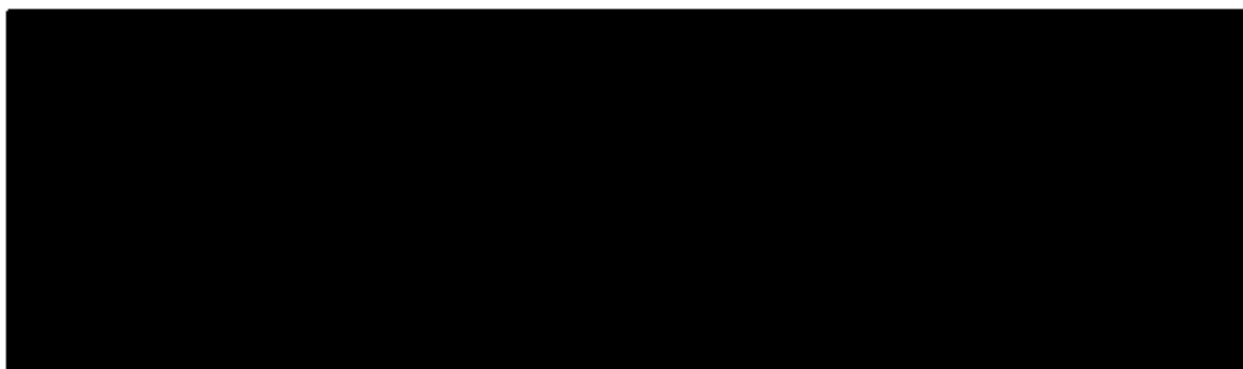
**Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: biegunka.**



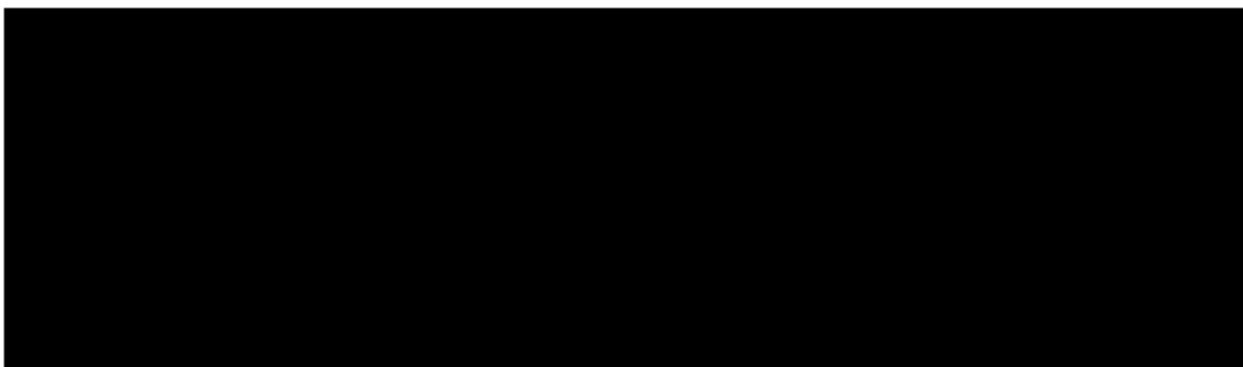
**Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: kaszel.**



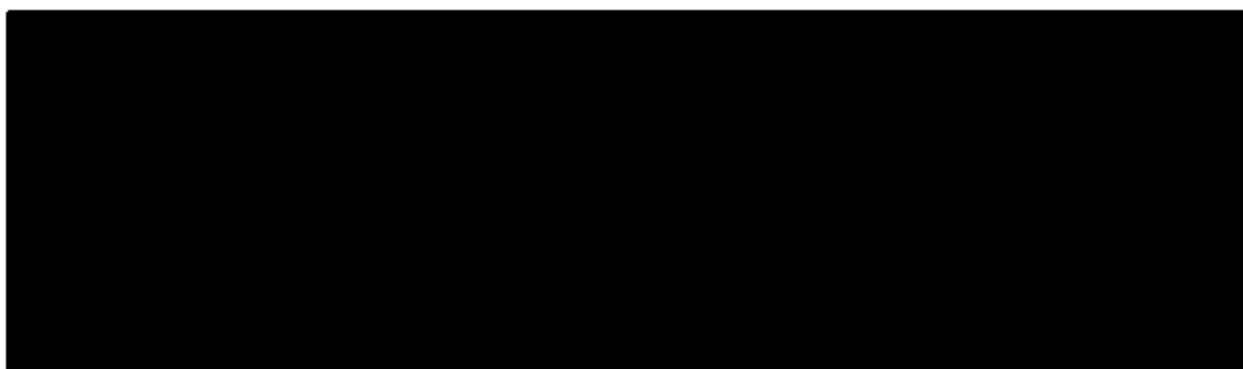
**Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: nudności.**



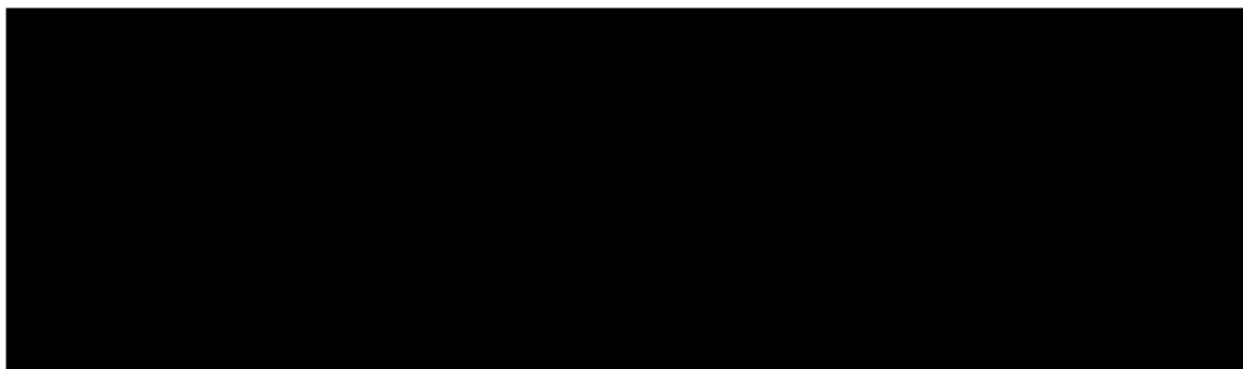
**Ryc. 35** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie oskrzeli.



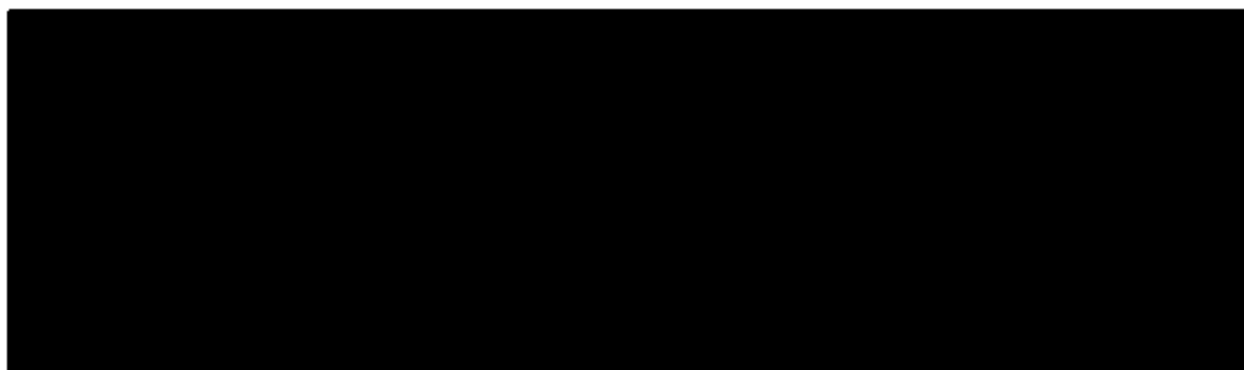
**Ryc. 36** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: duszności.



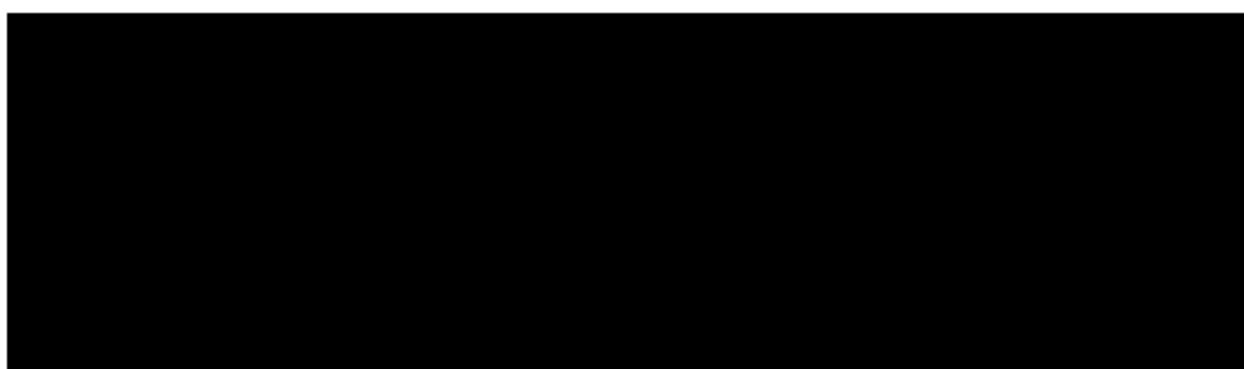
**Ryc. 37** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła.



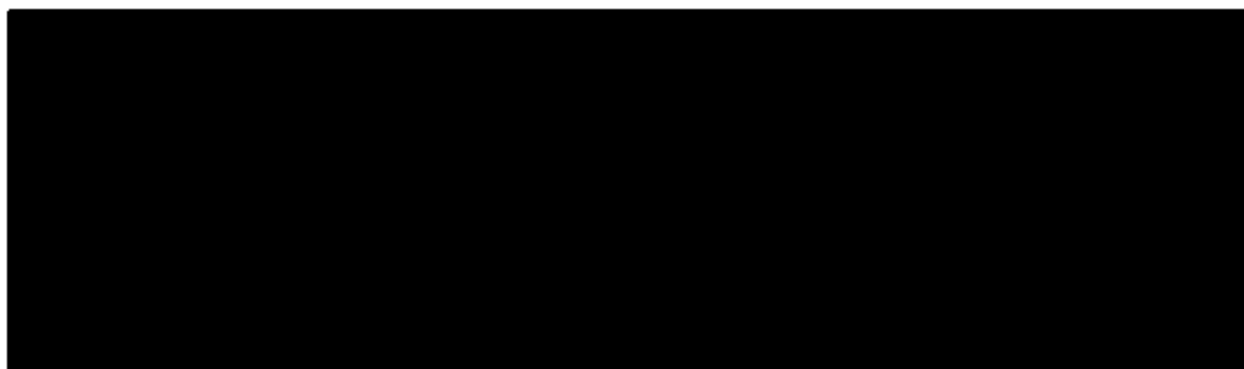
**Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zakażenie górnych dróg oddechowych**



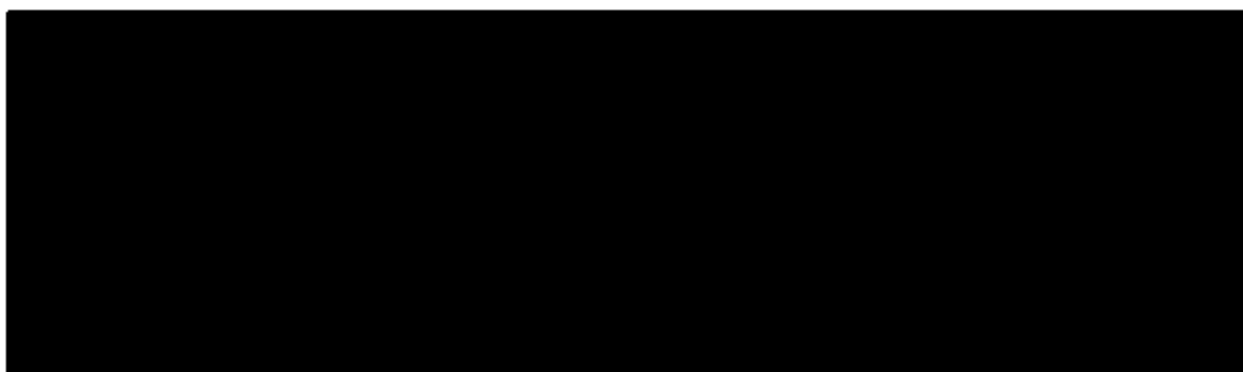
**Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: progresja IPF.**



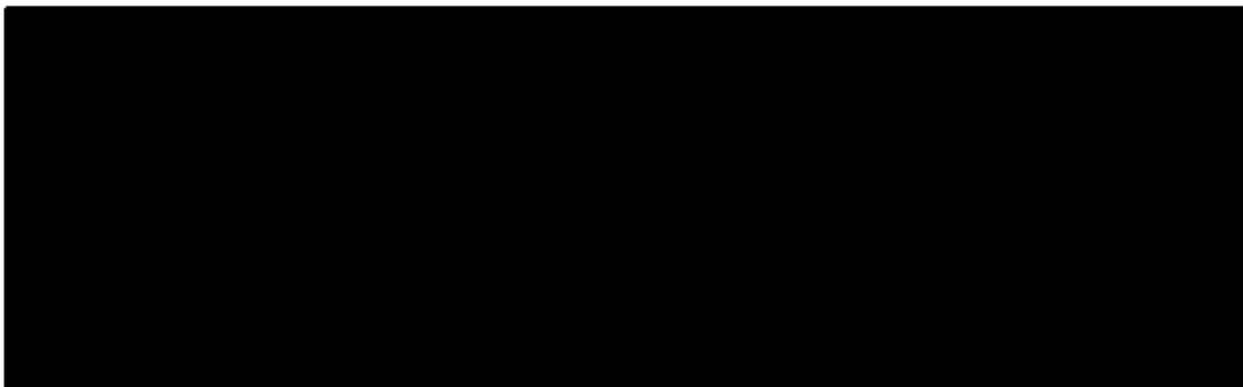
**Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ból głowy.**



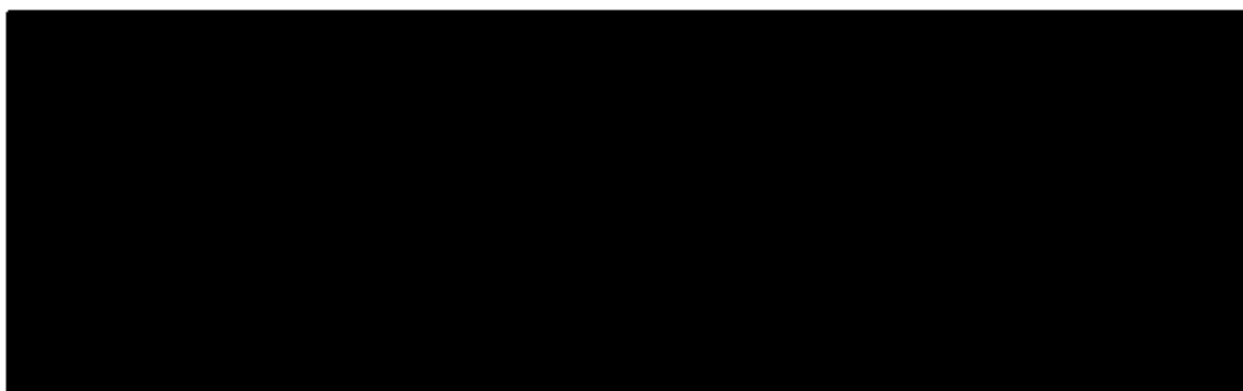
**Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmęczenie.**



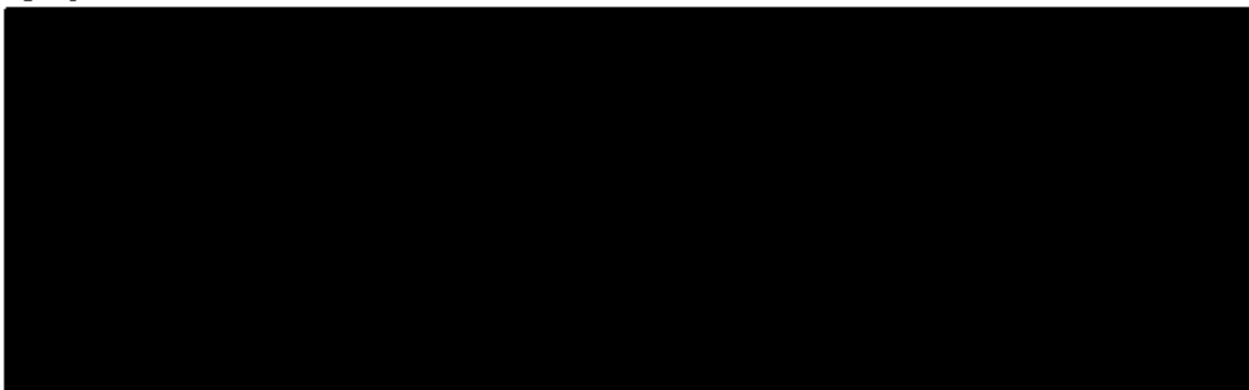
**Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: wymioty.**



**Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ból w nadbrzuszu**



**Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmniejszenie apetytu**



**4.2.7.7 Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym**

W badaniu TOMORROW oceniano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

**Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym – badanie TOMORROW (połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID)**

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia układu pokarmowego	112	171	65,5	27	87	31,8	<0,001	██████████	██████████
Biegunka:	73	171	46,2	13	87	15,3	<0,001	██████████	██████████
Łagodna	40	171	23,4	11	87	12,9	0,047	██████████	██████████
Umiarkowana	33	171	19,3	2	87	2,4	<0,001	██████████	██████████
Poważna	6	171	3,5	0	87	0,0	0,1	██████████	
Ciężka biegunka	3	171	1,8	0	87	0,0	0,553	██████████	
Zaburzenia układu pokarmowego związane z leczeniem	77	171	45,0	11	87	12,9	<0,001	██████████	██████████
Biegunka związana z leczeniem	55	171	32,2	5	87	5,9	<0,001	██████████	██████████
Redukcja dawki z powodu zaburzeń układu pokarmowego	13	171	7,6	0	87	0,0	0,005	██████████	

#### 4.2.7.8 Podwyższony poziom enzymów wątrobowych

We wszystkich badaniach zakwalifikowanych do przeglądu oceniano występowanie co najmniej 3-krotnie podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST). [redacted]

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także 5-krotne i 8-krotne przekroczenie poziomu ALT i/lub AST powyżej górnej granicy normy. [redacted]

[redacted] W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także 1,5-krotne oraz 2-krotne podwyższenie poziomu bilirubiny. [redacted]

[redacted] (Tab. 36).

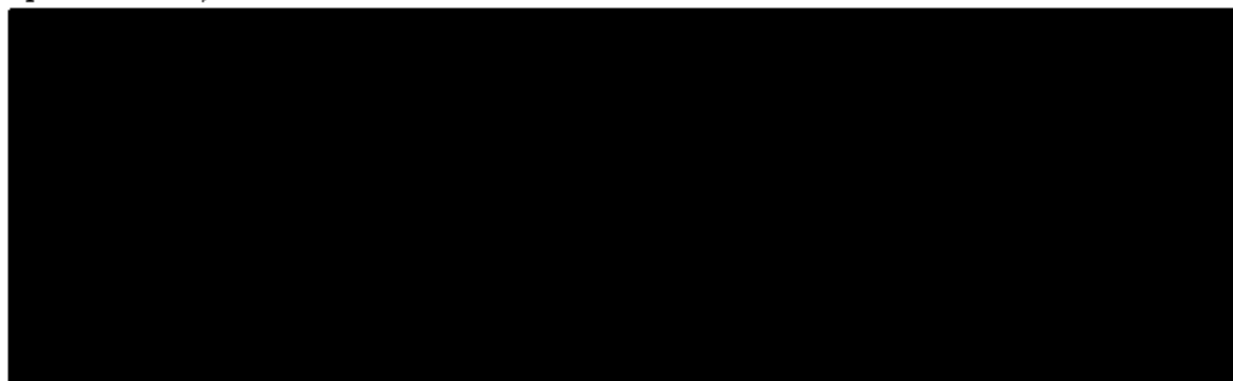
**Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: podwyższony poziom enzymów wątrobowych.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		N	N	%	n	N	%				
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	15	309	4,9	1	204	0,5	0,004	■	■	Ryc. 45
	INPULSIS-2	17	329	5,2	2	219	0,9	0,008			
	TOMORROW*	7	171	4,1	0	85	0,0	0,099			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 5 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	6	309	1,9	0	204	0,0	0,086	■	■	Ryc. 46
	INPULSIS-2	8	329	2,4	1	219	0,5	0,093			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	2	309	0,6	0	204	0,0	0,52	■		Ryc. 47
	INPULSIS-2	3	329	0,9	1	219	0,5	1			
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	5	309	1,6	1	204	0,5	0,41	■		Ryc. 48
	INPULSIS-2	10	329	3,0	2	219	0,9	0,136			
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	1	309	0,3	0	204	0,0	1	■		Ryc. 49
	INPULSIS-2	2	329	0,6	2	219	0,9	1			

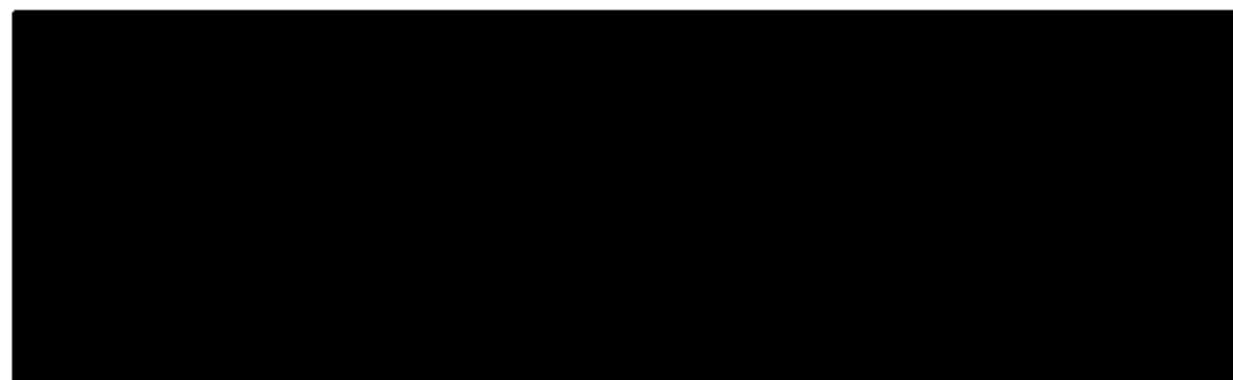
\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID



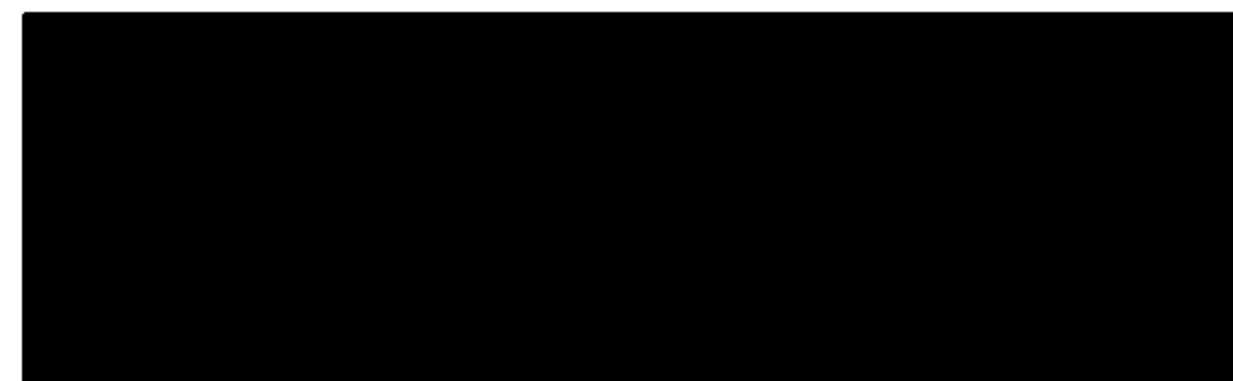
**Ryc. 45** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 3 \times$ ULN.



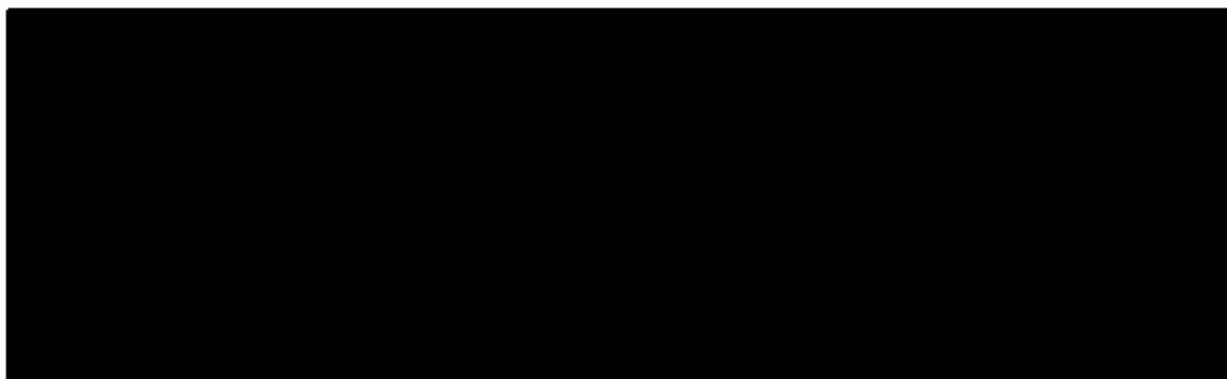
**Ryc. 46** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 5 \times$ ULN.



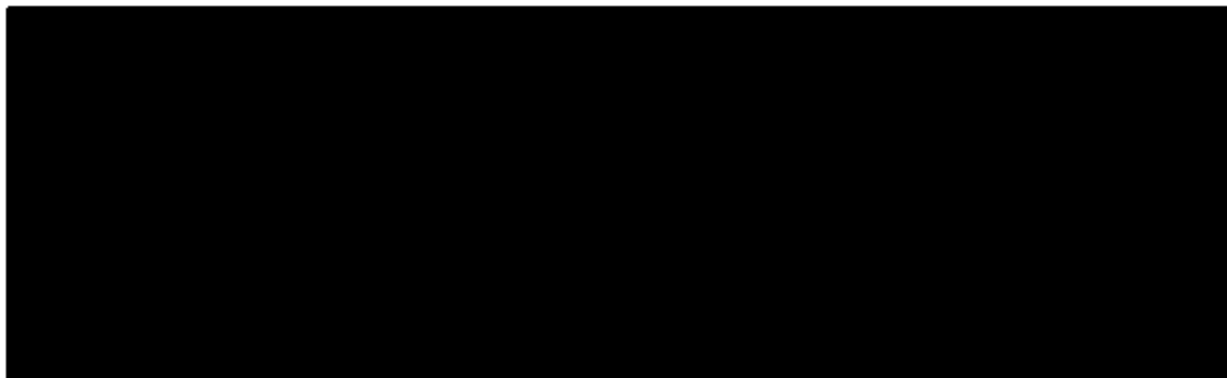
**Ryc. 47** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 8 \times$ ULN.




Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ .



Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny  $\geq 2 \times \text{ULN}$ .



#### 4.2.7.9 Zaburzenia serca

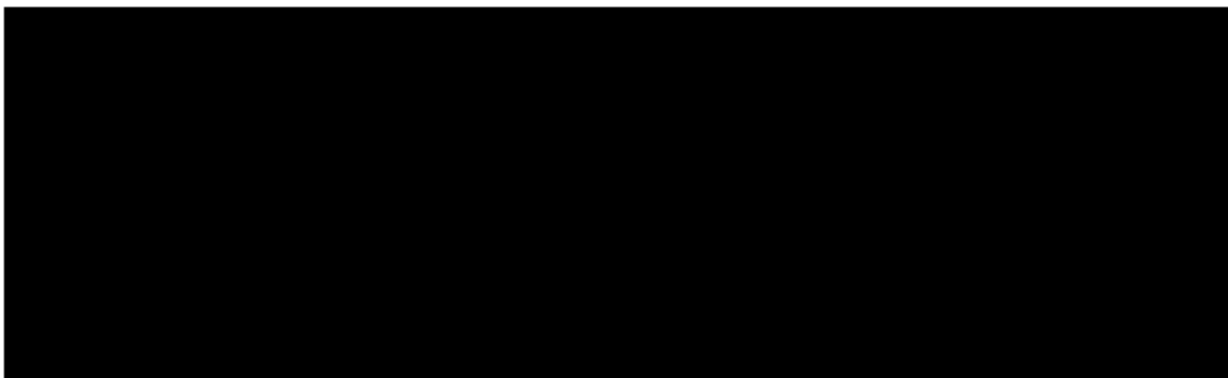
W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 analizowano występowania zaburzeń serca u pacjentów z IPF. 



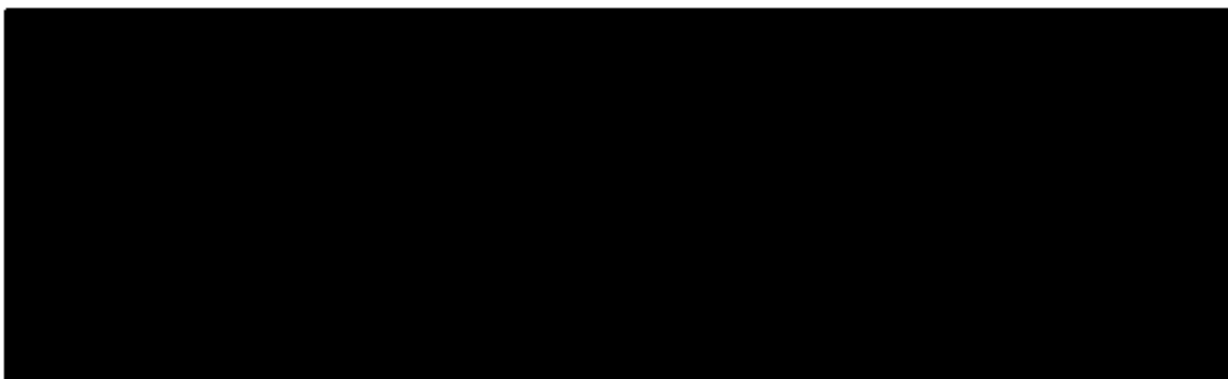
Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zaburzenia serca

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		N	N	%	n	N	%				
Zaburzenia serca	IN PULSIS-1	30	309	9,7	19	204	9,3	1	■	■	Ryc. 50
	IN PULSIS-2	34	329	10,3	26	219	11,9	0,579			
Ciężkie zaburzenia serca	IN PULSIS-1	14	309	4,5	11	204	5,4	0,679	■	■	Ryc. 51
	IN PULSIS-2	18	329	5,5	12	219	5,5	1			
Zgon z powodu zaburzeń serca	IN PULSIS-1	1	309	0,3	2	204	1,0	0,566	■	■	Ryc. 52
	IN PULSIS-2	2	329	0,6	4	219	1,8	0,223			
Choroba niedokrwienna serca	IN PULSIS-1	13	309	4,2	10	204	4,9	0,828	■	■	Ryc. 53
	IN PULSIS-2	14	329	4,3	7	219	3,2	0,652			
Ciężka choroba niedokrwienna serca	IN PULSIS-1	8	309	2,6	7	204	3,4	0,601	■	■	Ryc. 54
	IN PULSIS-2	7	329	2,1	3	219	1,4	0,747			

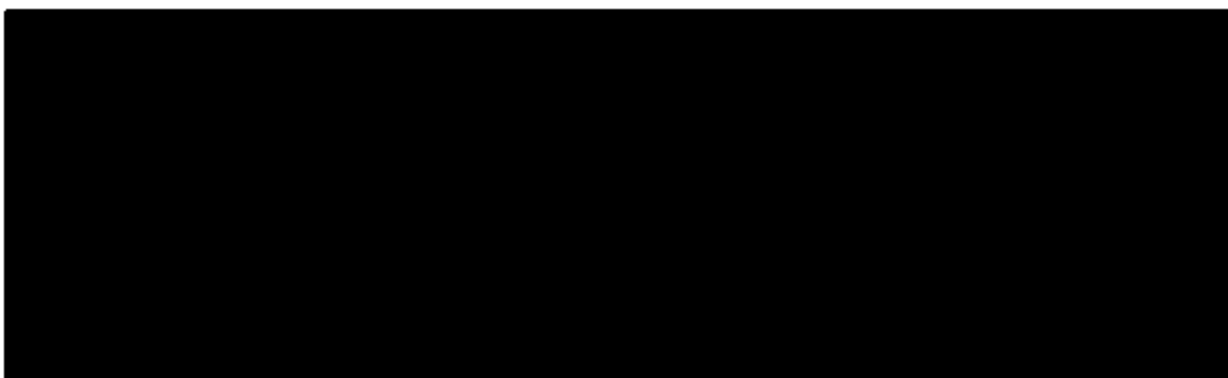
**Ryc. 50** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zaburzenia serca.



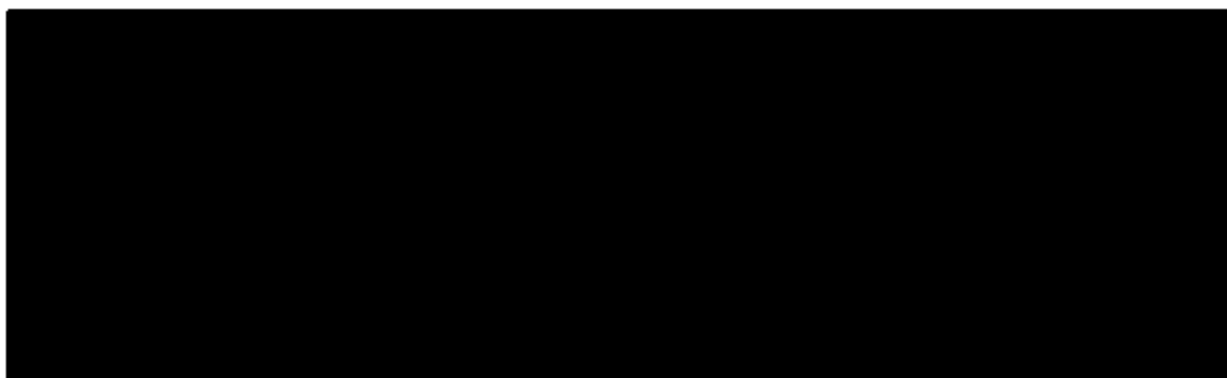
**Ryc. 51** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zaburzenia serca.



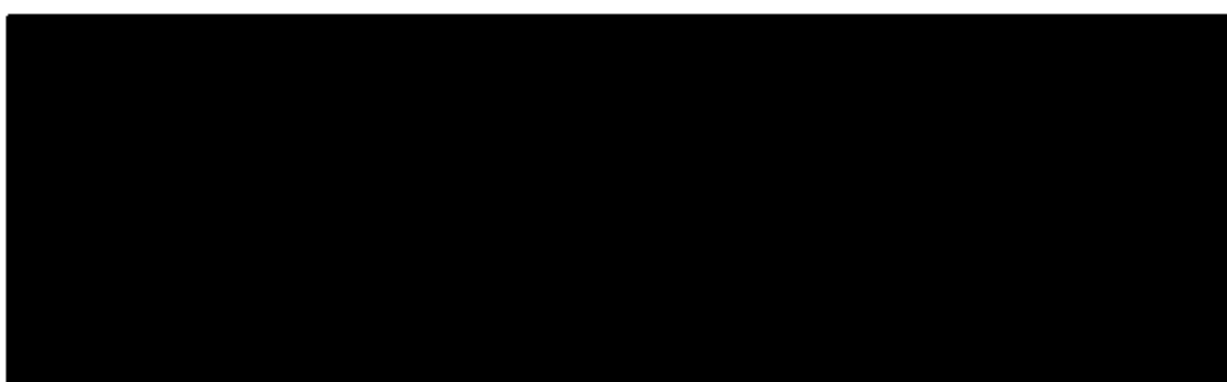
**Ryc. 52** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z powodu zaburzeń serca.



Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: choroba niedokrwienna serca.



Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężka choroba niedokrwienna serca.



#### 4.2.7.10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu TOMORROW oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. [redacted]

Tab. 38 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW	96	171	56,1	25	85	29,4	<0,001	[redacted]	[redacted]

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

#### 4.2.7.11 Zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji

W badaniu TOMORROW oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. [redacted]

**Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW	38	171	22,2	22	85	25,9	0,533		

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID

#### 4.2.8 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo w krótkookresowej terapii (14/28 dni)

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo po 14/28 dniach terapii. Poniżej przedstawiono wyniki badania dla pacjentów przyjmujących nintedanib w dawce 150 mg BID lub 100 mg BID.

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

Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu (połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID) z placebo w krótkokresowej terapii (14/28 dni).

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	9	15	60,0	2	7	28,6	0,362		
Ciężkie zdarzenie niepożądane	1	15	6,7	0	7	0	1		
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem*	8	15	53,3	1	7	17,3	0,165		
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane									
Wymioty	0	15	0	0	7	0	-		
Mdłości	1	15	6,7	0	7	0	1		
Biegunka	2	15	13,3	0	7	0	1		
Zapalenie nosogardła	1	15	6,7	0	7	0	1		
Ból w nadbrzuszu	1	15	6,7	0	7	0	1		
Zapalenie jamy ustnej	1	15	6,7	0	7	0	1		
Podwyższony poziom ALT	2	15	13,3	0	7	0	1		
Podwyższony poziom AST	2	15	13,3	0	7	0	1		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
Podwyższony poziom transaminaz	2	15	13,3	0	7	0	1		
Wymioty	0	15	0	0	7	0	-		

\*zdefiniowane przez badacza

#### 4.2.9 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo)

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania pirfenidonu w IPF (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006, charakterystykę badań przedstawiono w aneksie 8.15), co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przez wspólny komparator – placebo. W porównaniu pośrednim dotyczącym bezpieczeństwa nie uwzględniono badania Ogura 2014, ze względu na krótszy czas trwania terapii niż w pozostałych badaniach (14/28 dni vs 52 tyg. i 72 tyg.).

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo przedstawiono w aneksie 8.15.5 i 8.15.6.

##### 4.2.9.1 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC)

W Tab. 41 przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej). [REDACTED]

**Tab. 41 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC).**

Porównanie bezpośrednie MD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD (95% CI)
nintedanib vs. Placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba badań: 3 N=1307	liczba badań: 2 N=692	[REDACTED]

##### 4.2.9.2 Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej

W Tab. 42 przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące ryzyka spadku FVC o >10% wartości przewidywanej. [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę na nieco inną definicję punktu końcowego w badaniach nintedanibu i pirfenidonu. W badaniach nintedanibu definiowany był on jako spadek FVC >10% wartości przewidywanej, a w badaniach pirfenidonu spadek  $\geq 10\%$ .



Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: spadek FVC &gt;10% wartości przewidywanej.

Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 1 N=253	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1247	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>

#### 4.2.9.3 Zgon







W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące ryzyka nastąpienia:

- zgonu z dowolnej przyczyny na końcu badania (po 52/72 tyg. terapii),
- zgonu z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii,
- zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku,
- zgonu z przyczyn oddechowych na końcu badania (po 52/72 tyg. terapii),
- zgonu z przyczyn oddechowych po 52 tyg. terapii.


Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach pirfenidonu raportowano punkt końcowy „zgon związany z IPF” – na potrzeby porównania pośredniego przyjęto, iż punkt ten odpowiada zdefiniowanemu w badaniach nintedanibu „zgon z przyczyn oddechowych”.

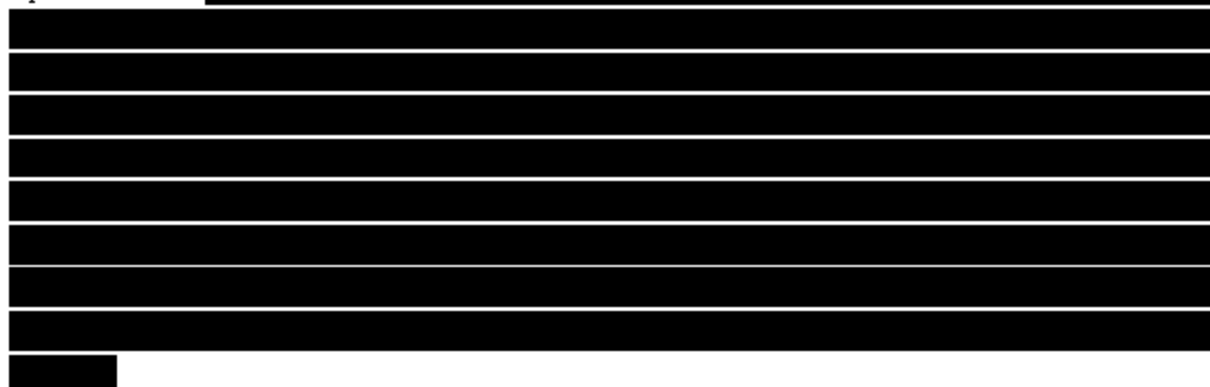

Tab. 43 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: zgon.

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania		
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1320	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1247	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>
zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii		
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1320	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 3 N=1247	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>
zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo		
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 2 N=1061	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> liczba badań: 2 N=692	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
zgon z przyczyn oddechowych na końcu badania		
 liczba badań: 3 N=1320	 liczba badań: 2 N=692	
zgon z przyczyn oddechowych po 52 tyg. terapii		
 liczba badań: 3 N=1320	 liczba badań: 3 N=1247	







#### 4.2.10 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo)

W Tab. 44 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu. 





Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą wysypka oraz nadwrażliwość na światło. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ; nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ).

Tab. 44 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	 liczba badań: 3 N=1317	 liczba badań: 2 N=692	
ciężkie zdarzenie niepożądane	 liczba badań: 3	 liczba badań: 3	

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
	N=1317	N=1247	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
Biegunka	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
Kaszel	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
Nudności	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
zapalenie oskrzeli	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
Duszności	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
zapalenie nosogardła	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
progresja IPF	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
ból głowy	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 1 N=555	
Zmęczenie	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
Wymioty	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	
spadek masy ciała	liczba badań: 3 N=1317	liczba badań: 3 N=1247	

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
	zmniejszenie apetytu	 liczba badań: 3 N=1317	 liczba badań: 1 N=692

#### 4.2.11 Informacje o efektywności praktycznej i bezpieczeństwie nintedanibu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności

W wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień klinicznych odnaleziono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc: Bonella 2016<sup>30</sup>, Hughes 2016<sup>31</sup> i Ikeda 2017<sup>32</sup>.

##### 4.2.11.1 Metodologia i ocena jakości zakwalifikowanych badań

Badanie Bonella 2016 miało charakter prospektywny, a jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania Hughes 2016 i Ikeda 2017 miały charakter retrospektywny, a ich celem była ocena bezpieczeństwa nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Krótką charakterystykę badań przedstawiono w Tab. 45.

Jakość badań, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, oceniono wg skali NICE dla badań jednoramiennych.<sup>33</sup> Badanie Bonella 2016 uzyskało 7/8 punktów, badanie Hughes 2016 uzyskało 4/8 punktów, natomiast badanie Ikeda 2017 - 5/8 punktów w skali NICE (Tab. 46).

Tab. 45 Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa nintedanibu.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Okres obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Metoda badania
Bonella 2016	wieloośrodkowe (9), Niemcy	62	do badania włączano pacjentów rozpoczynających leczenie nintedanibem w okresie od maja 2014 do stycznia 2015, dane zbierano do lipca 2015  średni czas obserwacji 9 miesięcy (od 2 do 14 miesięcy)	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowanym IPF, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem	nintedanib 150 mg BID, z możliwością redukcji dawki do 100 mg BID w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej  badanie przeprowadzone w ramach programu <i>Compassionate Use</i>
Hughes 2016	jednoośrodkowe, Wielka Brytania	124	pacjenci leczeni w okresie grudzień 2014 - czerwiec 2015  średni czas trwania terapii 258 dni (od 12 do 492 dni)	pacjenci ze zdiagnozowanym IPF, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem	nintedanib 150 mg BID	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej  badanie przeprowadzone w ramach programu <i>Patient in Need</i>
Ikeda 2017	jednoośrodkowe, Japonia	32	do badania włączano pacjentów rozpoczynających leczenie nintedanibem w okresie od września do grudnia 2015, dane zbierano do 3 stycznia 2016  mediana czasu obserwacji 80 dni	pacjenci ze zdiagnozowanym IPF	nintedanib 150 mg BID	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej

**Tab. 46 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NI CE.**

Pytanie	Bonella 2016	Hughes 2016	Ikeda 2017
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Nie	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Nie	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	4/8	5/8

#### 4.2.11.2 Opis populacji

Do badania Bonella 2016 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem, ze względu na stopień zaawansowania choroby i/lub nietolerancję pirfenidonu. Do badania Hughes 2016 włączano pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem ze względu na %FVC <50% lub >80% lub nietolerancję pirfenidonu związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Natomiast do badania Ikeda 2017 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym IPF, którzy rozpoczęli leczenie nintedanibem (Tab. 47).

**Tab. 47 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych nintedanibu w IPF.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Bonella 2016	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowanym IPF wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT 2011; DLco 30-79% wartości przewidywanej; FVC ≥50% wartości przewidywanej; pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia pirfenidonem ze względu na stopień zaawansowania choroby i/lub nietolerancję pirfenidonu (decyzja o przepisaniu nintedanibu na podstawie oceny lekarza)	poziom aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny wyższy od górnej granicy normy ponad 1,5-krotnie; ryzyko krwawienia lub zakrzepica; zaplanowana poważna operacja w przebiegu 3 miesięcy, w tym przeszczep płuc, operacja w obrębie brzucha lub jelit; zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub nie stabilna dławica piersiowa w ciągu ostatniego miesiąca;
Hughes 2016	pacjenci z IPF zdiagnozowanym przez interdyscyplinarny zespół lekarzy; pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia	-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	pirfenidonem wg kryteriów NICE ze względu na FVC <50% lub >80% wartości przewidywanej lub nietolerancję pirfenidonu związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych	
Ikeda 2017	pacjenci ze zdiagnozowanym IPF wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT 2011, rozpoczynający leczenie nintedanibem	pacjenci leczeni uprzednio nintedanibem

We wszystkich badaniach obserwacyjnych wiek pacjentów wynosił ok. 71 lat, a więc był wyższy niż w randomizowanych badaniach klinicznych nintedanibu, w których średni wiek pacjentów wynosił 65-67 lat. W badaniach Bonella 2016 i Ikeda 2017 natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości przewidywanej wynosiła odpowiednio 64% i 60%. Wartości te były niższe niż w randomizowanych badaniach klinicznych, w których pacjenci charakteryzowali się %FVC na poziomie ok. 80%. W badaniu Hughes 2016 %FVC wynosił 81%.

W badaniach INPULSIS czas od zdiagnozowania idiopatycznego włóknienia płuc do rozpoczęcia leczenia nintedanibem wynosił ok. 1,6 roku, natomiast w badaniu Bonella 2016 wynosił 5,6 lat. Większość pacjentów w badaniu Bonella 2016 stosowała wcześniej terapię w IPF, w tym pirfenidon. Szczegółową charakterystykę pacjentów z badań obserwacyjnych przedstawiono w Tab. 48, natomiast w Tab. 49 zestawiono informacje dotyczące wcześniejszych terapii oraz terapii towarzyszących stosowanych u tych pacjentów. Na podstawie przedstawionej charakterystyki pacjentów można wnioskować, iż pacjenci w badaniach obserwacyjnych charakteryzowali się bardziej zaawansowaną chorobą niż pacjenci w randomizowanych badaniach klinicznych.

**Tab. 48 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania**

Badanie	Bonella 2016 (N=62)	Hughes 2016 (N=124)	Ikeda 2017 (N=32)
Wiek, lata (SD)	71 (8)	71 (8,5)	mediana 71,0 (IQR: 65,5-76,3)
Płeć męska, n (%)	48 (77)	90 (73)	24 (75)
BMI (SD)	26 (4)	-	<22 u 17 (53%) pacjentów ≥22 u 15 (47%) pacjentów
% w wartości przewidywanej FVC (SD)	64 (17)	81 (n=120; zakres 35-120) %FVC >80% u 68 (55%) pacjentów, %FVC <50% u 12 (10%) pacjentów	mediana 59,4 (IQR: 44,7-69,4)
% w wartości przewidywanej DL <sub>m</sub> (SD)	40 (10)	44 (n=82; zakres 13-78)	mediana 50,2 (IQR: 37,4-59,6)
Czas od diagnozy IPF, miesiące (SD)	68 (29)	-	-

Badanie	Bonella 2016 (N=62)	Hughes 2016 (N=124)	Ikeda 2017 (N=32)
Palenie tytoniu:			-
Nigdy, n (%)	24 (39)	35 (28)	-
Były palacz, n (%)	38 (61)	83 (67)	-
Palacz, n (%)	-	3 (2)	-

**Tab. 49** Informacje o leczeniu stosowanym u pacjentów z IPF w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy.

Badanie	Informacje o stosowanym leczeniu	n (%)
Bonella 2016 (N=62)	Wcześniejsze leczenie IPF:	
	pirfenidon w monoterapii	37 (60)
	pirfenidon + NAC i/lub +steroidy	11 (17)
	NAC	9 (15)
	leki immunosupresyjne	8 (13)
	brak terapii	9 (14,5)
	Czas leczenia pirfenidonem, miesiące (SD)	13,5 (1,6)
	Zakończenia leczenia pirfenidonem	48 (100)*
	Powód zakończenia leczenia pirfenidonem:	
	tolerancja leku	27 (56)
	progresja choroby	21 (44)
	Stosowane leczenie towarzyszące:	
	inhibitory ACE/ARB/ diuretyki	19 (31)
	inhibitory pompy protonowej	16 (26)
kwas acetylosalicylowy	12 (19)	
metformina/meglitynidy	8 (13)	
beta-blokery	8 (13)	
allopurinol	5 (8)	
NAC	5 (8)	
antykoagulanty	2 (3)	
inne	<3 (5)	
Długotrwała tlenoterapia	5 (8)	
Hughes 2016 (N=124)	Długotrwała tlenoterapia lub tlenoterapia ambulatoryjna	43 (35)
	Nietolerancja pirfenidonu ze względu na zdarzenia niepożądane	33 (27)
Ikeda 2017 (N=32)	Stosowane leczenie towarzyszące:	
	prednizolon	7 (22)
	cyklosporyna	2 (6)
	takrolimus	3 (9)
	pirfenidon	1 (3)
	NAC	1 (3)
	trimetoprim	7 (22)
	itakonazol	1 (3)

\*100% pacjentów leczonych pirfenidonem

#### 4.2.11.3 Skuteczność

Skuteczność praktyczną nintedanibu oceniano w jednym badaniu obserwacyjnym – Bonella 2016. Dane dotyczące skuteczności ocenianej jako zmiana FVC dostępne były dla



48 pacjentów po 6 miesiącach obserwacji oraz dla 36 pacjentów na końcu okresu obserwacji (po  $8 \pm 0,5$  miesiącach). Dane dotyczące 14 pacjentów wykluczono z analizy z powodu brakujących danych ( $n=4$ ) lub zbyt krótkiego czasu przyjmowania nintedanibu ( $<3$  miesiące,  $n=10$ ). W Tab. 50 zestawiono przebieg leczenia pacjentów z uwzględnieniem przerw w leczeniu, wraz z ich powodami.

**Tab. 50 Przerwy w przyjmowaniu nintedanibu u pacjentów z badania Bonella 2016 (N=62).**

Przebieg leczenia i powody przerw w terapii	Liczba pacjentów, n (%)
Trwałe przerwanie leczenia	7 (11)
Zgon	3 (5)
Zdarzenia niepożądane	2 (3)
Progresja choroby	2 (3)
Czasowe przerwanie leczenia	18 (29)
Biegunka	10 (16)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	2 (3)
Progresja choroby	6 (10)

W okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem średnia zmiana %FVC wynosiła  $-7,4 \pm 3\%$ , przy czym zmiana była mniejsza wśród pacjentów przyjmujących pirfenidon, niż wśród pacjentów nie leczonych pirfenidonom ( $-5,2 \pm 3,9\%$  vs  $-17,6 \pm 3,7\%$ ;  $p=0,027$ ).

Po 6 miesiącach obserwacji u 37,5% pacjentów leczonych nintedanibem stwierdzono progresję choroby, natomiast u 67,5% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby, zdefiniowaną jako spadek %FVC  $<5\%$ . Średnia zmiana %FVC u pacjentów ze stabilną chorobą wynosiła  $3,1 \pm 1,2\%$ , natomiast u pacjentów z progresją  $-17 \pm 2\%$  ( $p<0,01$ ). Podobne wyniki uzyskano na końcu okresu obserwacji – stabilizację choroby stwierdzono u 64% pacjentów (zmiana %FVC wynosiła  $1,6 \pm 1,2\%$ ), a progresję IPF u 36% pacjentów (zmiana %FVC wynosiła  $-13,3 \pm 1,8\%$ ).

Ocenę statusu choroby (stabilna/progresja) po 6 miesiącach i na końcu okresu obserwacji na podstawie spadku %FVC, %DL<sub>CO</sub>, oceny radiologicznej oraz oceny objawów przedstawiono w Tab. 51.

Skuteczność nintedanibu analizowano także w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w czasie wcześniejszego leczenia pirfenidonom (N=21). W okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem u tych pacjentów stwierdzono spadek %FVC o  $17,3\% \pm 6\%$ . Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nintedanibem stabilizację choroby stwierdzono u 62% pacjentów (zmiana %FVC wynosiła  $2 \pm 1,8\%$ ), a u 38% progresję choroby (zmiana % FVC wynosiła  $-18 \pm 11\%$ ). W przypadku pacjentów, u których stwierdzono stabilizację choroby w czasie leczenia pirfenidonom, ale którzy nie tolerowali leku, u 70% choroba pozostała w fazie stabilizacji (zmiana %FVC  $3 \pm 2\%$ ), a u 30% chorych stwierdzono progresję (zmiana %FVC wynosiła  $-21 \pm 2\%$ ).

W momencie rozpoczęcia terapii nintedanibem 84% pacjentów zadeklarowało pogorszenie objawów IPF (duszności i/lub kaszel) w okresie poprzedzających 6 miesięcy. Po 6 miesiącach terapii 61% pacjentów zadeklarowało stabilizację objawów IPF.

W czasie obserwacji u 7 (11%) pacjentów zdiagnozowano ostre zaostrzenie choroby, siedmiu pacjentów zmarło, przy czym 3 zgony związane były z ostrym zaostrzeniem IPF, 3 z zapaleniem płuc, a 1 zgon nastąpił z nieznanego przyczyny.

**Tab. 51 Ocena statusu choroby (stabilna/progresja) po 6 miesiącach i na końcu okresu obserwacji na podstawie spadku %FVC, %DL<sub>CO</sub>, oceny radiologicznej oraz oceny objawów**

Status IPF, n (%)	%FVC	%DL <sub>CO</sub>	Ocena radiologiczna	Ocena objawów
Po 6 miesiącach obserwacji (N=48)				
Stabilna choroba*	30 (62,5)	18 (50,0)	36 (85,7)	22 (57,9)
Progresja	18 (37,5)	18 (50,0)	6 (14,3)	16 (42,1)
Brak danych	14	26	20	24
Na końcu okresu obserwacji (po 8±0,5 miesiącach; N=36)				
Stabilna choroba*	23 (63,9)	15 (78,9)	24 (74,3)	17 (65,4)
Progresja	13 (36,0)	4 (21,1)	9 (25,7)	9 (34,6)
Brak danych	26	43	27	36

\*stabilna choroba zdefiniowana jako spadek %FVC <5%; spadek %DL<sub>CO</sub> <15%; ocena radiologiczna - na podstawie oceny lekarza; ocena objawów - na podstawie oceny pacjenta

#### 4.2.11.4 Bezpieczeństwo

##### 4.2.11.4.1 Bonella 2016

W badaniu Bonella 2016 występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano u 76% pacjentów (Tab. 52). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym, w tym biegunka (63%), anoreksja (39%), nudności (26%), a także spadek masy ciała (50%) i zmęczenie (39%). Jako lek przeciwbiegunkowy 26/39 pacjentom podawano loperamid. Średnie zużycie loperamidu wynosiło 5 tabletek po 2 mg tygodniowo.

W przypadku dwóch pacjentów raportowano niedokrwienny udar mózgu. W czasie trwania badania nie odnotowano innych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz krwawień.

W badaniu Bonella 2016 u 21 (34%) pacjentów odnotowano redukcję dawki nintedanibu ze względu na zdarzenia niepożądane, przy czym 12 pacjentów przyjmowało obniżoną dawkę leku do końca obserwacji, u 7 pacjentów odnotowano redukcję dawki, a następnie przerwanie leczenia, natomiast 2 pacjentów powróciło do pełnej dawki leku.

**Tab. 52 Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Bonella 2016 (N=62)**

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów, n (%)
Zdarzenie niepożądane wymagające redukcji dawki leku	21 (34)
Biegunka	19 (31)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	2 (3)
Zdarzenie niepożądane	47 (75,8)
Zdarzenie niepożądane związane z układem pokarmowym	42 (67,7)
Biegunka	39 (62,9)
Anoreksja	24 (38,7)
Nudności	16 (25,8)
Zgaga	4 (6,5)
Podwyższony poziom ALT/AST > 3xULN	5 (8,1)
Spadek masy ciała	31 (50,0)
Zmęczenie	24 (38,7)
Nasilenie kaszlu	9 (14,5)
Wysypka	6 (9,7)
Zawroty głowy	4 (6,5)
Ból głowy	3 (4,8)
Nie dokrwieny udar mózgu	2 (3)
Inne	<3 (<4,8)

**4.2.11.4.2 Hughes 2016**

W badaniu Hughes 2016 odnotowano wystąpienie 668 zdarzeń niepożądanych wśród 119 pacjentów (brak danych dla 5 pacjentów). U większości pacjentów odnotowano co najmniej 2 zdarzenia niepożądane (n=102; 82%), co najmniej 5 zdarzeń niepożądanych stwierdzono u ponad połowy chorych (n=67; 54%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (24%), nudności (13%), zmniejszenie apetytu (10%), zmęczenie (9%), refluks żołądkowo-przełykowy (8%) oraz ból brzucha i wzdęcia (7%).

Biegunkę stwierdzono u 57% chorych przyjmujących nintedanib, w tym biegunkę prowadzącą do redukcji dawki nintedanibu u 22% pacjentów, a biegunkę prowadzącą do zaprzestania leczenia (czasowego lub stałego) u 7% pacjentów.

Leczenie nintedanibem przerwano u 32 pacjentów (26%), przy czym w przypadku 23 pacjentów (19%) odnotowano trwałe zaprzestanie leczenia, a w przypadku 9 pacjentów (7%) jedynie przerwę w leczeniu.

W badaniu odnotowano zgon 17 pacjentów (14%).

Profil bezpieczeństwa nintedanibu w badaniu Hughes 2016 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych nintedanibu.

#### 4.2.11.4.3 Ikeda 2017

W badaniu Ikeda 2017 analizowano hepatotoksyczność nintedanibu stosowanego u pacjentów z IPF. Występowanie podwyższonego poziomu ( $\geq 2$  stopnia nasilenia) aminotransferazy asparaginianowej stwierdzono u 10 osób, aminotransferazy alaninowej u 8 osób, fosfatazy alkalicznej u 1 osoby, bilirubiny całkowitej u 2 osób, a transpeptydazy gamma-glutamylowej u 11 osób przyjmujących nintedanib (Tab. 53).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 16 (50%) pacjentów, przy czym u 11 pacjentów przerwa w leczeniu związana była z podwyższonym poziomem AST i/lub ALT (stopień  $\geq 2$ ). W przypadku wszystkich pacjentów poziom enzymów wątrobowych wracał do normy po redukcji dawki nintedanibu lub przerwaniu leczenia (czasowym lub trwałym). Szczegóły dotyczące przebiegu leczenia wśród pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 54.

W badaniu Ikeda 2017 podwyższony poziom enzymów wątrobowych, w tym AST i ALT występował częściej niż w badaniach INPULSIS. Różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać przede wszystkim z różnic pomiędzy populacjami – w badaniach INPULSIS większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast badanie Ikeda 2017 przeprowadzono jedynie w populacji japońskiej.

**Tab. 53 Podwyższony poziom enzymów wątrobowych w badaniu Ikeda 2017 (N=32)**

Podwyższony poziom enzymów w wątrobowych	Stopień nasilenia a zdarzeń niepożądanych, n (%)					Dni od podania leku (dla $\geq 2$ st. nasilenia)
	0	1	2	3	4	
Aminotransferaza asparaginianowa	9 (28,1)	13 (40,6)	6 (18,8)	4 (12,5)	0	5,5 (3,25; 13,5)
Aminotransferaza alaninowa	13 (40,6)	11 (34,4)	6 (18,8)	2 (6,2)	0	5,0 (3,0; 10,5)
Fosfataza alkaliczna	19 (59,4)	12 (37,5)	1 (3,1)	0	0	16,0
Bilirubina całkowita	29 (90,6)	1 (3,1)	0	2 (6,2)	0	36,5 (23,3; 49,8)
Transpeptydaza gamma-glutamylowa	15 (46,9)	6 (18,8)	10 (31,2)	1 (3,1)	0	15,0 (8,00; 41,5)

**Tab. 54 Przebieg leczenia pacjentów w badaniu Ikeda 2017**

Przebieg leczenia (N=32)	Liczba pacjentów (%)
Brak zmian w dawkowaniu oraz przerw w leczeniu	13 (40,6)
Redukcja dawki nintedanibu	3 (9,4)
Przerwa w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych	16 (50,0)
Podwyższony poziom AST i/lub ALT (stopień $\geq 2$ )	11 (34,4)
Biegunka	3 (9,4)
Nudności	2 (6,2)
<b>Leczenie po przerwie wynikającej z hepatotoksyczności (N=11)</b>	
Wznowienie leczenia i redukcja dawki nintedanibu	6 (54,5)

Kontynuowanie leczenia	5 (45,5)
Kolejna przerwa w leczeniu	1 (9,1)
Zaprzestanie leczenia	5 (45,5)

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006).

Większość badań nintedanibu i pirfenidonu zakwalifikowanych do przeglądu charakteryzowało się wysoką jakością, niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane i otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Wyjątek stanowiło badanie Ogura 2014, które charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego i uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia.

Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań dotyczących oceny nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, co wynika z faktu, iż IPF należy do chorób rzadkich. Łącznie w badaniach nintedanibu wzięło udział 1548 pacjentów z IPF w wieku powyżej 40 lat. Z analizy wykluczono 172 chorych z badania TOMORROW oraz 28 pacjentów z badania Ogura 2014, którzy otrzymali nintedanib w dawce niezgodnej z zarejestrowaną do stosowania (inna niż 150 mg BID lub 100 mg BID), lub dodatkowo przyjmowali pirfenidon. W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW większość populacji stanowili pacjenci rasy białej, natomiast w badaniu Ogura 2014 – 100% populacji stanowiła rasa azjatycka.

Protokoły badań nintedanibu zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii, które były zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi badaniami. Pacjenci stosowali szereg leków, które odpowiadały najlepszemu leczeniu podtrzymującemu w IPF. W badaniach INPULSIS do terapii towarzyszących należały: tlenoterapia, leki przeciwbiegunkowe, inhibitor glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H<sub>2</sub>, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszlowe. Jedynymi lekami zabronionymi były eksperymentalne terapie IPF, w tym pirfenidon, który w momencie rozpoczęcia badań nie był zarejestrowany w idiopatycznym włóknieniu płuc. W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: glikokortykoidy (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych w każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniu Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną.

Zidentyfikowane badania różniły się czasem obserwacji. Czas obserwacji w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był taki sam i wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 – 28 dni. W związku z tym wyniki dla badań długookresowych przedstawiano łączne, natomiast wyniki z badania krótkookresowego podano oddzielnie.

We wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci z IPF w wieku powyżej 40 lat, natomiast docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia). W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano jednak randomizowanych badań klinicznych dotyczących tej populacji.

Brak badań porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem w leczeniu IPF wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera (1997) oraz Songa (2003). Do porównania pośredniego włączono wszystkie badania nintedanibu i pirfenidonu ujęte w analizie, z wyjątkiem badania Ogura 2014, ze względu na krótki okres terapii. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. W badaniach włączonych do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą w niewielkim stopniu. Do badań pirfenidonu kwalifikowano osoby w wieku 40-80 lat z IPF, natomiast w badaniach nintedanibu brak jest górnej granicy wiekowej. Inne były również kryteria włączenia dotyczące parametrów oddechowych: w badaniach nintedanibu FVC  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej i DLCO na poziomie 30-79% wartości przewidywanej, natomiast w badaniach pirfenidonu FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, a DLCO 30-90% (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006). Autorzy badania ASCEND podają, iż nieznacznie zmodyfikowali kryteria włączenia pacjentów do badania w stosunku do badań CAPACITY, aby pozwolić na włączenie chorych ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życiowej płuc oraz DLCO.

Także liczebność populacji dla poszczególnych punktów końcowych była różna w grupie nintedanibu i pirfenidonu. Dodatkowo badania różniły się czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie. Z powodu różnic dotyczących populacji w badaniach nintedanibu i pirfenidonu oraz różnic w długości badań, wyniki porównania pośredniego należy oceniać z odpowiednią ostrożnością.

Istotny jest także wpływ założenia przyjętego w badaniach pirfenidonu, iż wartość FVC jest równa 0 ml dla pacjentów, w przypadku których brakuje danych dotyczących natężonej pojemności życiowej płuc z powodu zgonu. Założenie to skutkuje dużym spadkiem FVC w przypadku śmierci pacjenta. Wpływ tego założenia na średnią zmianę FVC został stwierdzony przez ekspertów FDA w dokumencie z 12 lutego 2010 (dot. badania ASCEND) oraz w raporcie EMA (dot. badań CAPACITY). Eksperti wskazują, iż analiza wyników bez wspomnianego założenia powoduje zmniejszenie wielkości efektu leczenia.

Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na odmienną definicję punktów końcowych w badaniu lub brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach (głównie dotyczących jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego oraz ostrych zaostrzeń).



## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*, za pomocą skali Jadad, a także skali NICE dla badań jednoramiennych.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych (luty 2017) zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006). Włączone do przeglądu badania nintedanibu i pirfenidonu, z wyjątkiem badania Ogura 2014, charakteryzowały się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu systematycznego, 5 punktów w skali Jadad). Badanie Ogura 2014 charakteryzowało się natomiast nieznanym ryzykiem błędu systematycznego i uzyskało 3 punkty w skali Jadad ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień klinicznych odnaleziono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017. Badanie Bonella 2016 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, natomiast badania Hughes 2016 i Ikeda 2017 miały charakter retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. Badanie Bonella 2016 uzyskało 7/8 punktów, badanie Hughes 2016 uzyskało 4/8 punktów, natomiast badanie Ikeda 2017 - 5/8 punktów w skali NICE.

We wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych nintedanibu włączonych do analizy oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID. W badaniu TOMORROW oraz Ogura 2014 oceniano także nintedanib w dawce 100 mg BID. Wyniki badania Ogura 2014 przedstawiono oddzielnie ze względu na krótki czas

obserwacji (dwa lub cztery tygodnie, a w badaniach INPULSIS i TOMORROW 52 tyg.), natomiast dane z badań INPULSIS i TOMORROW dla obu dawek nintedanibu przedstawiano łącznie.

W związku z brakiem badań, w których bezpośrednio porównano nintedanib z pirfenidonem wykonano porównanie pośrednie leków zgodnie z metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) oraz Songa (2003).

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Rogliani 2016, Rochweg 2016, Canestaro 2016, Loveman 2015a i Loveman 2014) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Keating 2015). Jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Trzy spośród odnalezionych badań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością wg skali AMSTAR i uzyskały 9-10 pkt. (Rogliani 2016, Rochweg 2016 i Loveman 2015a), dwa badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością i uzyskały po 8 pkt. (Canestaro 2016 i Loveman 2014), natomiast przegląd systematyczny Keating 2015 charakteryzował się niską jakością i uzyskał <5 punktów w skali AMSTAR.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID oraz 100 mg BID po 52 tygodniach terapii oceniano na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych: TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

#### Skuteczność

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach nintedanibu był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc. [REDACTED]

[REDACTED] Analizowano także bezwzględną zmianę natężonej pojemności płuc przez 52 tygodnie w jednostkach objętości oraz jako procentową zmianę przewidywanej wartości FVC. [REDACTED]

We wszystkich badaniach oceniano zmianę jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Możliwa punktacja to od 0 do 100 punktów, przy czym niższa punktacja świadczy o lepszej jakości życia (minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 punkty).

W badaniach INPULSIS-2 oraz TOMORROW stwierdzono większy odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (25,2% vs 16,9% w badaniu INPULSIS-2 i 30,8% vs 16,1% w badaniu TOMORROW,  $p < 0,05$ ), natomiast w badaniu INPULSIS-1 nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia. [REDACTED]

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 52 tyg. terapii określano na podstawie 2 kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)  $\leq 5\%$  wartości przewidywanej lub FVC  $\leq 10\%$  wartości przewidywanej. [REDACTED]

[REDACTED] Spadek FVC nie większy niż 5% wartości przewidywanej stwierdzono u 53% pacjentów z grupy nintedanibu i 38,8% pacjentów z grupy placebo. W przypadku, gdy kryterium był spadek FVC  $\leq 10\%$  wartości przewidywanej, więcej pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy: 70,1% leczonych nintedanibem i 60,5% z grupy placebo.

W badaniu TOMORROW oraz badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano jako punkt końcowy zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych w czasie 52 tyg. badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach nintedanibu oceniano także zmianę saturacji tlenowej krwi w spoczynku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu TOMORROW oceniano także zmianę całkowitej pojemności płuc oraz spadek FVC o >10% lub >200 ml. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Bezpieczeństwo**

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo wykazała [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza z badania TOMORROW wskazała, iż większość epizodów biegunki miała charakter łagodny lub umiarkowany. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Bezpieczeństwo nintedanibu w krótkookresowej terapii**

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID i 100 mg BID w porównaniu z placebo po 14/28 dniach terapii. Analiza danych z badania wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (wymioty, mdłości, biegunka, zapalenie nosogardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

### **6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie)**

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania dotyczące stosowania pirfenidonu w IPF (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006), co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z pirfenidonem przez wspólny komparator – placebo.

Ze względu na różnice pomiędzy badaniami nintedanibu i pirfenidonu wyniki porównania pośredniego należy interpretować z dużą ostrożnością. W badaniach włączonych do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą. Do badań pirfenidonu kwalifikowano osoby w wieku 40-80 lat z IPF, natomiast w badaniach nintedanibu brak jest górnej granicy wiekowej. Inne były również kryteria włączenia dotyczące parametrów oddechowych: w badaniach nintedanibu FVC  $\geq$  50% wartości przewidywanej i DLco na poziomie 30-79% wartości przewidywanej, natomiast w badaniach pirfenidonu FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, a DLco 30-90% (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006). Także liczebność populacji dla poszczególnych punktów końcowych była różna w grupie nintedanibu i pirfenidonu. Dodatkowo badania różniły się czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz

ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie.

Do badania ASCEND włączeni zostali również pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc ( $DL_{CO}$ ) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życiowej płuc oraz  $DL_{CO}$  (Tab. 55).

### Skuteczność

W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej), spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $>10\%$ , zgon z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych

### Bezpieczeństwo

Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).

Tab. 55 Porównanie kluczowych kryteriów włączenia i charakterystyki pacjentów w badaniach skuteczności nintedanibu oraz pirfenidonu.

Kryterium	INPULSIS-1		INPULSIS-2		TOMORROW		CAPACITY 004		CAPACITY 006		ASCEND	
	nintedanib	placebo	nintedanib	Placebo	nintedanib	placebo	pirfenidon	placebo	pirfenidon	placebo	pirfenidon	placebo
<b>Kryteria włączenia</b>												
<b>FVC</b>	≥50%		≥50%		≥50%		50-90%		50-90%		50-90%	
<b>DL<sub>CO</sub></b>	30-79%		30-79%		30-79%		35-90%		35-90%		30-90%	
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	≥0,7		≥0,7		b.d.		≥0,7		≥0,7		≥0,8	
<b>Charakterystyka pacjentów</b>												
<b>Czas do rozpoznania IPF; lata (SD)</b>	1,7 (1,4)	1,6 (1,4)	1,6 (1,3)	1,6 (1,3)	1,0 (1,2)	1,4 (1,5)	-	-	-	-	1,7 (1,1)	1,7 (1,1)
<b>FVC % (SD)</b>	79,5 (17,0)	80,5 (17,3)	80 (18,1)	78,1 (19,0)	Me 78,1	Me 77,6	74,5 (14,5)	76,2 (15,5)	74,9 (13,2)	73,1 (14,2)	67,8 (11,2)	68,6 (10,9)
<b>DL<sub>CO</sub> % (SD)</b>	47,8 (12,3)	47,5 (11,7)	47,0 (14,5)	46,4 (14,8)	-	-	46,4 (9,5)	46,1 (10,2)	47,8 (9,8)	47,4 (9,2)	43,7 (10,5)	44,2 (12,5)
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (SD)</b>	0,82 (0,05)	0,81 (0,06)	0,82 (0,06)	0,82 (0,06)	-	-					0,84 (0,03)	0,84 (0,04)
<b>tlenoterapia</b>	-	-	-	-			17%	14%	28%	28%	28,1%	27,4%

### 6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień klinicznych odnaleziono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017. Badanie Bonella 2016 było prospektywnym badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, natomiast badania Hughes 2016 i Ikeda 2017 miały charakter retrospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Do badania Bonella 2016 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem, ze względu na stopień zaawansowania choroby i/lub nietolerancję pirfenidonu. Do badania Hughes 2016 włączano pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do leczenia pirfenidonem ze względu na %FVC <50% lub >80% lub nietolerancję pirfenidonu związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Natomiast do badania Ikeda 2017 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym IPF, którzy rozpoczęli leczenie nintedanibem.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej, pochodzące z badania Bonella 2016, wskazują, iż leczenie nintedanibem przyczynia się do stabilizacji choroby pod względem zmiany natężonej pojemności życiowej płuc, a także pod względem objawów choroby takich jak duszności i kaszel. Po 6 miesiącach terapii nintedanibem stwierdzono stabilizację choroby (zdefiniowaną jako spadek %FVC <5%) u 67,5% pacjentów, natomiast na końcu okresu obserwacji – u 64% pacjentów. Ostre zaostrzenie choroby odnotowano w przypadku 7 pacjentów (11%).

Nintedanib był generalnie dobrze tolerowany wśród chorych z IPF, a jego profil bezpieczeństwa, zarówno z badania Bonella 2016, jak i Hughes 2016 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu Ikeda 2017 analizowano hepatotoksyczność nintedanibu stosowanego u pacjentów z IPF. W badaniu Ikeda 2017 podwyższony poziom enzymów wątrobowych, w tym AST i ALT występował częściej niż w badaniach INPULSIS. Różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać przede wszystkim z różnic pomiędzy populacjami – w badaniach INPULSIS większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej, natomiast badanie Ikeda 2017 przeprowadzono jedynie w populacji japońskiej.

Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci włączeni do badań obserwacyjnych charakteryzowali się bardziej zaawansowaną chorobą niż pacjenci w randomizowanych badaniach klinicznych. We wszystkich badaniach obserwacyjnych wiek pacjentów wynosił ok. 71 lat, a więc był wyższy niż w randomizowanych badaniach klinicznych nintedanibu, w których średni wiek pacjentów wynosił 65-67 lat. W badaniach Bonella 2016 i Ikeda 2017 natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości przewidywanej wynosiła odpowiednio 64% i 60%. Wartości te były niższe niż w randomizowanych badaniach klinicznych, w których pacjenci charakteryzowali się %FVC na poziomie ok. 80%. W ba-



daniu Hughes 2016 %FVC wynosił 81%. W badaniach INPULSIS czas od zdiagnozowania idiopatycznego włóknienia płuc do rozpoczęcia leczenia nintedanibem wynosił ok. 1,6 roku, natomiast w badaniu Bonella 2016 wynosił 5,6 lat. Większość pacjentów w badaniu Bonella 2016 stosowała wcześniej terapię w IPF, w tym pirfenidon.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 INPULSIS-ON – wyniki fazy przedłużonej badań INPULSIS

W formie doniesień konferencyjnych opublikowano wstępne wyniki fazy przedłużonej badań INPULSIS – INPULSIS-ON.<sup>34,35</sup> Celem badania INPULSIS-ON była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, leczonych uprzednio w ramach badania INPULSIS-1 lub INPULSIS-2. Badanie przeprowadzono metodą próby otwartej.

Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów z ramienia nintedanibu, jak i pacjentów z ramienia placebo. Chorzy przyjmowali nintedanib w dawce 150 mg BID lub 100 mg BID (obniżenie dawki do 100 mg BID było dozwolone w ramach kontroli występowania zdarzeń niepożądanych). Spośród 807 pacjentów, którzy ukończyli badania INPULSIS, do badania INPULSIS-ON włączono 734 pacjentów (430 chorych kontynuowało leczenie nintedanibem, a 304 pacjentów przeszło z ramienia placebo). Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania INPULSIS-ON była podobna do charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach badań INPULSIS.

#### Skuteczność<sup>35</sup>

Wstępne wyniki dotyczące skuteczności leczenia nintedanibem w fazie przedłużonej badań INPULSIS przedstawiono po średnio 16,0 miesiącach (SD 7,3) dla pacjentów rozpoczynających leczenie nintedanibem oraz 17,2 miesiącach (SD 6,6) dla pacjentów kontynuujących leczenie nintedanibem. Średni całkowity czas leczenia (w ramach badań INPULSIS i INPULSIS-ON) w grupie pacjentów kontynuujących leczenie wynosił 29,2 miesiąca (SD 6,6).

Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniu INPULSIS-ON zaobserwowano średni spadek natężonej pojemności życiowej płuc o 87 ml (SD 240) po 48 tygodniach leczenia, co stanowiło 1,95% (SD 7,09) wartości przewidywanej FVC. Wyniki te są zgodne ze zmianą FVC zaobserwowaną w pierwotnych badaniach INPULSIS w okresie 52 tyg. stosowania nintedanibu i potwierdzają długookresową skuteczność nintedanibu pod względem opóźnienia progresji choroby.

#### Bezpieczeństwo<sup>34</sup>

Wstępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono po średnio 11,8 miesiąca (SD 4,5) przyjmowania nintedanibu dla pacjentów kontynuujących leczenie oraz 11,2 miesiąca (SD 4,9) dla pacjentów przyjmujących wcześniej placebo. Całkowita długość lecze-

nia dla 430 pacjentów leczonych nintedanibem (w ramach badaniach INPULSIS oraz INPULSIS-ON) wynosiła 23,8 miesiąca (SD 4,5).

Proporcje pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane lub ciężkie zdarzenie niepożądane były podobne w badaniach INPULSIS i INPULSIS-ON oraz pomiędzy pacjentami kontynuującymi leczenie nintedanibem i inicjującymi leczenie nintedanibem (Tab. 56). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, którą stwierdzono u 56% pacjentów z badania INPULSIS-ON (Tab. 57). Biegunka była także najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia (odpowiednio 2,3% oraz 6,3% pacjentów kontynuujących oraz inicjujących leczenie nintedanibem).

Wstępna analiza bezpieczeństwa z fazy przedłużonej badań INPULSIS potwierdziła profil bezpieczeństwa nintedanibu zaobserwowany w badaniu pierwotnym. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem nintedanibu w okresie przedłużonego leczenia. Długookresowe stosowanie nintedanibu charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

**Tab. 56 Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach INPULSIS i INPULSIS-ON**

Zdarzenie niepożądane	INPULSIS, n (%)		INPULSIS-ON, n (%)	
	Nintedanib (N=638)	Placebo (N=423)	Kontynuowanie leczenia nintedanibem (N=430)	Inicjacja leczenia nintedanibem (N=304)
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	609 (95,5)	379 (89,6)	382 (88,8)	285 (93,8)
Poważne zdarzenie niepożądane	174 (27,3)	99 (23,4)	94 (21,9)	76 (25,0)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	123 (19,3)	55 (13,0)	54 (12,6)	56 (18,4)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	194 (30,4)	127 (30,0)	137 (31,9)	90 (29,6)
Zdarzenie niepożądane zakończone zgonem	37 (5,8)	31 (7,3)	29 (6,7)	20 (6,6)

**Tab. 57 Zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane w badaniach INPULSIS i INPULSIS-ON**

Najczęściej raportowane zdarzenie niepożądane (>10% pacjentów z co najmniej jednej grupy pacjentów)	INPULSIS, n (%)		INPULSIS-ON, n (%)	
	Nintedanib (N=638)	Placebo (N=423)	Kontynuowanie leczenia nintedanibem (N=430)	Inicjacja leczenia nintedanibem (N=304)
Biegunka	398 (62,4)	78 (18,4)	241 (56,0)	172 (56,6)
Nudności	156 (24,5)	28 (6,6)	50 (11,6)	56 (18,4)

Kaszel	85 (13,3)	57 (13,5)	52 (12,1)	39 (12,8)
Zapalenie nosogardła	87 (13,6)	68 (16,1)	53 (12,3)	35 (11,5)
Zapalenie oskrzeli	67 (10,5)	45 (10,6)	52 (12,1)	30 (9,9)
Duszności	49 (7,7)	48 (11,3)	47 (10,9)	31 (10,2)
Progresja IPF	64 (10,0)	61 (14,4)	45 (10,5)	24 (7,9)
Zmniejszenie apetytu	68 (10,7)	24 (5,7)	25 (5,8)	42 (13,8)
Spadek masy ciała	62 (9,7)	15 (3,5)	23 (5,3)	36 (11,8)
Wymioty	74 (11,6)	11 (2,6)	33 (7,7)	22 (7,2)

### 6.3.2 Wyniki fazy przedłużonej badania TOMORROW

W formie doniesienia konferencyjnego opublikowano także wyniki fazy przedłużonej badania TOMORROW.<sup>36</sup> Celem fazy przedłużonej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu u pacjentów leczonych IPF w okresie dłuższym niż 52 tygodnie.

Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli główną część badania TOMORROW. W fazie przedłużonej pacjenci kontynuowali przyjmowanie dawki nintedanibu ustalonej w głównej części badania, natomiast chorzy z grupy placebo otrzymywali nintedanib w dawce 50 mg QD.

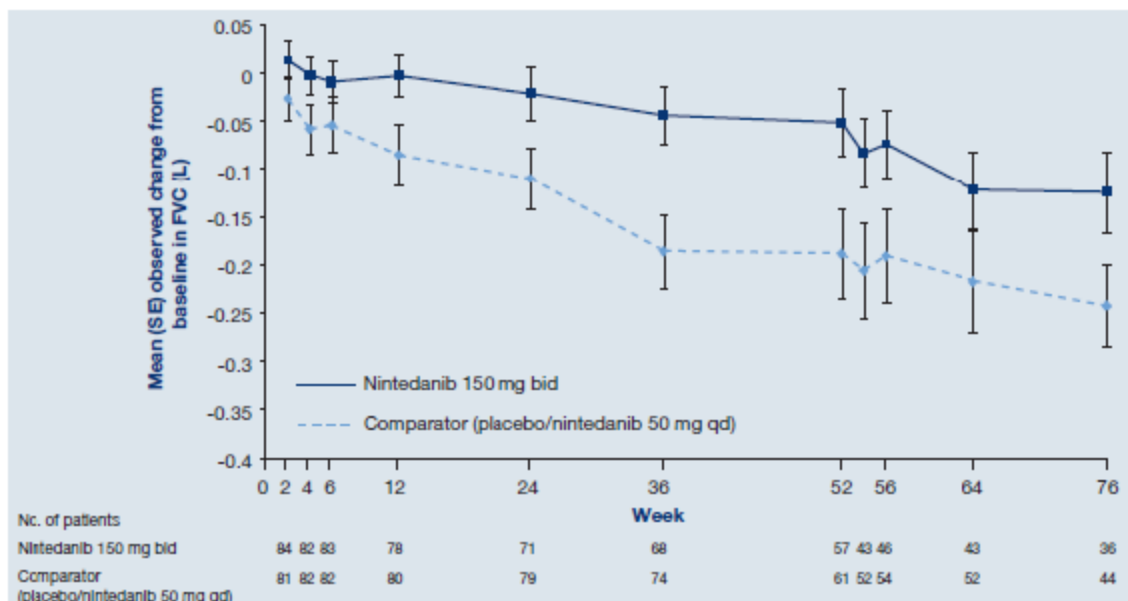
Spośród 316 pacjentów, którzy ukończyli główną część badania TOMORROW, do fazy przedłużonej włączono 286 pacjentów.

Średnia zmiana natężonej pojemności życiowej płuc do 76 tygodnia badania była mniejsza w grupie nintedanibu 150 mg BID w porównaniu z grupą placebo/nintedanibu 50 mg QD (Ryc. 55). Bezwzględna procentowa zmiana przewidywanej FVC po 76 tygodniach terapii była niższa w grupie nintedanibu 150 mg BID w porównaniu z grupą komparatora i wynosiła odpowiednio -3,1% i -6,3%.

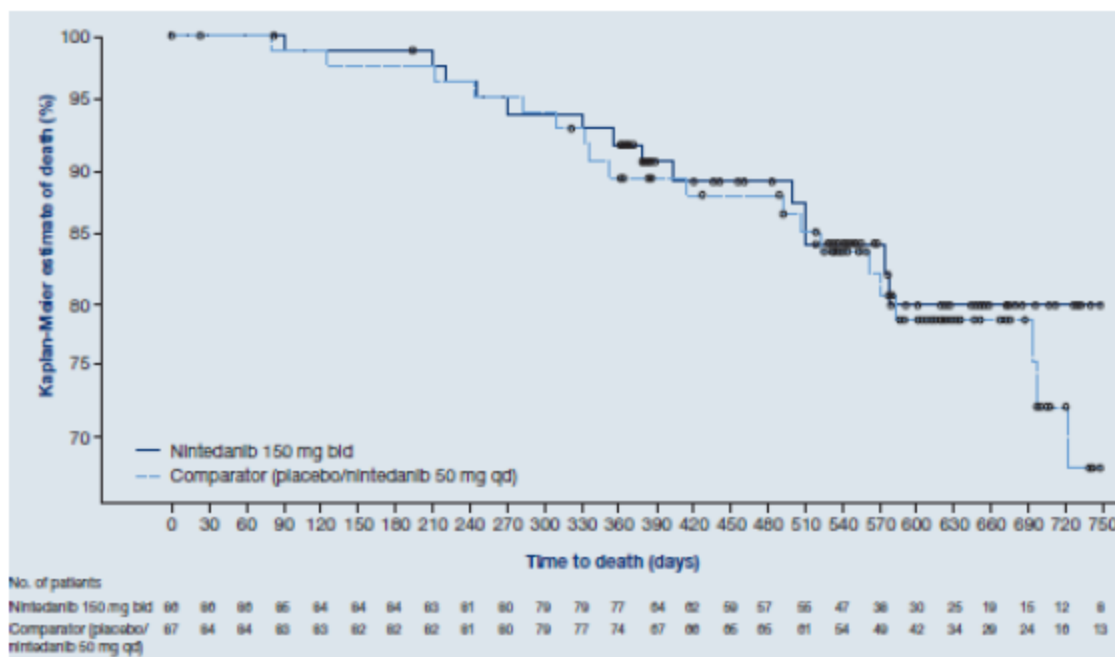
Ciężkie zaostrzenie stwierdzono u 4,7% pacjentów leczonych nintedanibem 150 mg BID i 19,5% pacjentów z grupy placebo/nintedanibu 50 mg QD. Częstość występowania ostrych zaostrzeń wynosiła odpowiednio 3,2 i 13,4 na 100 pacjentolat.

Na Ryc. 56 przedstawiono krzywą przeżycia pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz placebo/nintedanibem 50 mg QD. W grupie nintedanibu 150 mg BID stwierdzono zgon 14 pacjentów (16,3%), a w grupie komparatora 19 pacjentów (21,8%).

Ryc. 55 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc w czasie 76 tyg. terapii u pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz w grupie komparatora – placebo/nintedanib 50 mg QD<sup>36</sup>



Ryc. 56 Krzywa przeżycia pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz placebo/nintedanibem 50 mg QD<sup>36</sup>



Proporcje pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane lub ciężkie zdarzenie niepożądane były podobne w grupie nintedanibu 150 mg BID i w grupie placebo/nintedanibu 50 mg QD (Tab. 58). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należała biegunka (64,7% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID vs 20% pacjentów z gr. komparatora; Tab. 59).

Efekt stosowania nintedanibu 150 mg BID utrzymywał się do 76 tyg. badania, co potwierdza długookresową skuteczność nintedanibu pod względem opóźnienia progresji choroby. Analiza dotycząca bezpieczeństwa nintedanibu w okresie przedłużonego leczenia nie wykazała nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem nintedanibu, a profil zdarzeń niepożądanych był zbliżony do profilu uzyskanego w ramach analizy podstawowego czasu badania.

**Tab. 58 Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w głównej części badania TOMORROW oraz w fazie przedłużonej**

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib 150 mg BID (N=85)	Komparator (placebo/nintedanib 50 mg QD) (N=85)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	83 (97,6)	82 (96,5)
Poważne zdarzenie niepożądane	26 (30,6)	30 (35,3)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia	36 (42,4)	31 (36,5)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	30 (35,3)	32 (37,6)
Zdarzenie niepożądane zakończone zgonem	4 (4,7)	16 (18,8)

**Tab. 59 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w głównej części badania TOMORROW oraz w fazie przedłużonej**

Najczęściej raportowane zdarzenie niepożądane (>10% pacjentów z co najmniej jednej grupy pacjentów)	Nintedanib 150 mg BID (N=85)	Komparator (placebo/nintedanib 50 mg QD) (N=85)
Biegunka	55 (64,7)	17 (20,0)
Nudności	20 (23,5)	9 (10,6)
Wymioty	14 (16,5)	4 (4,7)
Zmniejszenie apetytu	13 (15,3)	0 (0,0)
Kaszel	11 (12,9)	22 (25,9)
Zapalenie nosogardła	11 (12,9)	15 (17,6)
Zapalenie oskrzeli	11 (12,9)	12 (14,1)
Ból głowy	11 (12,9)	6 (7,1)
Ból w nadbrzuszu	11 (12,9)	3 (3,5)
Progresja IPF	9 (10,6)	16 (18,8)
Infekcja górnych dróg oddechowych	9 (10,6)	15 (17,6)
Zmęczenie	9 (10,6)	8 (9,4)
Duszności	8 (9,4)	15 (17,6)
Ból pleców	7 (8,2)	9 (10,6)

### 6.3.3 Łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW

W wyniku przeglądu systematycznego publikacji dotyczących nintedanibu zidentyfikowano łączną analizę danych z badań INPULSIS i TOMORROW.

#### 6.3.3.1 Metodyka

W celu określenia całkowitego efektu terapii nintedanibem u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc przeprowadzono łączną analizę danych z badań INPULSIS i TOMORROW.<sup>37</sup>

Analiza obejmowała wszystkich pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz wszystkich pacjentów przyjmujących placebo, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej interwencji. Do ocenianych punktów końcowych należały: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc, procentowa zmiana przewidywanej wartości FVC, czas do pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia, zmiana całkowitego wyniku SGQR, zgon z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych.

Zidentyfikowano niewielkie różnice w sposobie zbierania danych, ramach czasowych oraz cenzorowaniu pomiędzy badaniami INPULSIS i TOMORROW. W badaniu TOMORROW dane dotyczące FVC oraz wyniki kwestionariusza SGRQ zbierane po przedwczesnym wycofaniu się pacjenta z badania, nie były włączone do głównej analizy, a w przypadku, gdy dostępny był  $\geq 1$  pomiar FVC i SGRQ dla tej samej wizyty, do analizy włączano pierwszy pomiar. Natomiast w badaniach INPULSIS dane dotyczące FVC i SGRQ zbierane po przedwczesnym wycofaniu się z badania były włączone do głównej analizy, a w przypadku, gdy dostępny był  $\geq 1$  pomiar dla tej samej wizyty, do analizy włączano pomiar wykonany bliżej zaplanowanego terminu wizyty. Na potrzeby łącznej analizy badań uwzględniono dane z badania TOMORROW zbierane po przedwczesnym wycofaniu się z badania oraz przyjęto zasadę o włączaniu pomiaru wykonanego bliżej zaplanowanego terminu wizyty. Zidentyfikowano także niewielkie różnice dotyczące ostrego zaostrzenia. W badaniu TOMORROW czas do pierwszego ostrego zaostrzenia analizowano na podstawie danych dostępnych do 366. dnia od randomizacji, a w badaniach INPULSIS do 372. dnia od randomizacji (plus margines 7 dni). Na potrzeby łącznej analizy włączono dane dla wszystkich badań dostępne do 372. dnia od randomizacji (plus margines 7 dni).

Dla punktów końcowych związanych ze śmiertelnością analizowano zgony z dowolnej przyczyny w okresie randomizacji (od randomizacji do 372 dnia po randomizacji) oraz w okresie leczenia (od randomizacji do końca okresu obserwacji po zakończeniu leczenia - okres obserwacji po zakończeniu leczenia trwał do 28 dni w badaniach INPULSIS i do 14 dni w badaniu TOMORROW).

#### 6.3.3.2 Wyniki

Do analizy włączono 723 pacjentów leczonych nintedanibem 150 mg BID oraz 208 pacjentów przyjmujących placebo. Charakterystyka pacjentów nie różniła się istotnie po-

między obiema grupami. Średni czas ekspozycji na lek wynosił 10,2 (SD 3,4) miesiąca w grupie nintedanibu oraz 10,8 (SD 2,9) miesiąca w grupie placebo.

#### *Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc oraz zmiana przewidywanej %FVC*

Łączna analiza danych z badań wykazała, iż roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc wynosił -112,4 ml/rok (95% CI: -133,2; -91,5) wśród pacjentów leczonych nintedanibem i -223,3 ml/rok (95% CI: -248,1; -198,5) wśród pacjentów z grupy placebo (MD=110,9; 95% CI: 78,5; 143,3;  $p<0,0001$ ). Średnia zmiana FVC w obu grupach pacjentów w czasie trwania badania została przedstawiona na Ryc. 57.

Bezwzględna zmiana przewidywanej natężonej pojemności życiowej płuc po 52 tyg. terapii wynosiła -2,8% (95% CI: -3,3; -2,2) wartości przewidywanej w grupie nintedanibu oraz -6,0% (95% CI: -6,6; -5,3) w grupie placebo (MD=3,2; 95% CI: 2,5; 4,0;  $p<0,0001$ ).

#### *Czas do pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia*

Łączna analiza danych z badań wykazała istotną przewagę nintedanibu nad placebo pod względem czasu do pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia (HR=0,53; 95% CI: 0,34; 0,83;  $p=0,0047$ ; Ryc. 58). Co najmniej jedno ostre zaostrzenie wystąpiło u 4,6% pacjentów leczonych nintedanibem oraz u 8,7% chorych z gr. placebo.

#### *Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)*

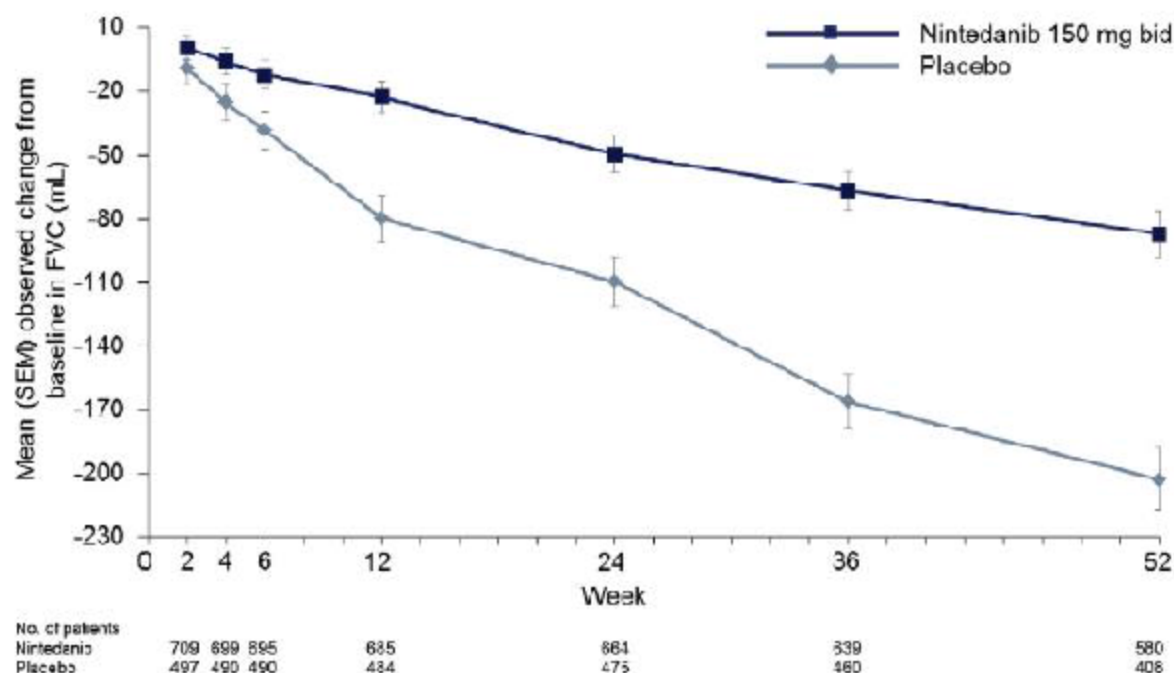
Stwierdzono istotną przewagę nintedanibu nad placebo pod względem średniej zmiany całkowitego wyniku SGRQ po 52 tyg. terapii (MD=-2,05; 95% CI: -3,59; -0,50;  $p=0,0095$ ), przy czym w grupie nintedanibu średnia zmiana wyniku SGRQ wynosiła 2,92 (95% CI: 1,83; 4,01), a w grupie placebo 4,97 (95% CI: 3,75; 6,19).

#### *Śmiertelność*

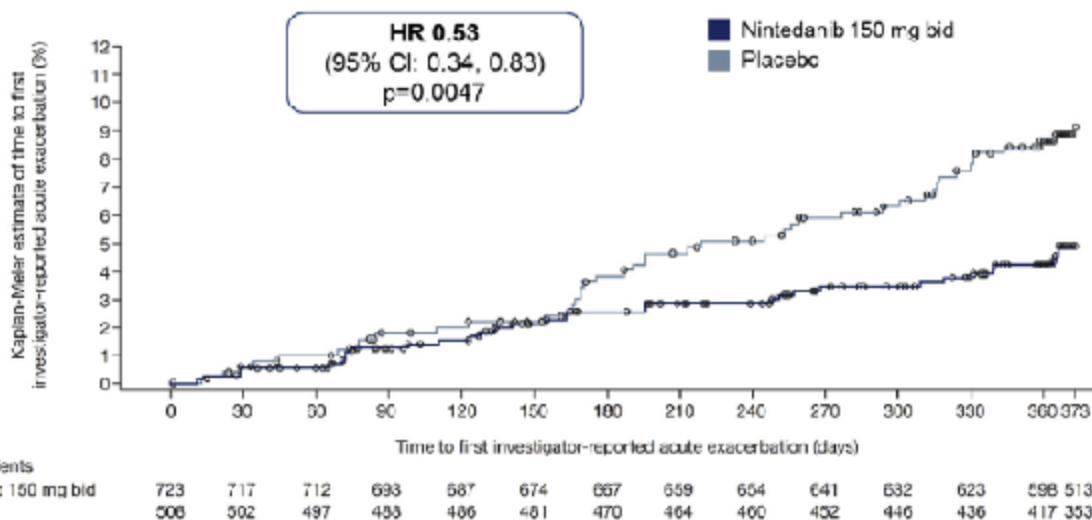
Zaobserwowano tendencję w kierunku 30-procentowej redukcji ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo w okresie randomizacji (HR=0,70; 95% CI: 0,46; 1,08;  $p=0,0954$ ). Udział zgonów w grupie nintedanibu po 52 tyg. badania wynosił 5,8%, a w grupie placebo 8,3%. Nintedanib istotnie zmniejszył ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w okresie leczenia w porównaniu z placebo (HR=0,57; 95% CI: 0,34; 0,97;  $p=0,0274$ ), udział zgonów w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio 3,5% oraz 6,7%.

Stwierdzono tendencję w kierunku 38-procentowej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn oddechowych w okresie randomizacji wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (HR=0,62; 95% CO: 0,37; 1,06;  $p=0,0779$ ), częstość zgonów wyniosła odpowiednio 3,6% oraz 5,7%.

Ryc. 57 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc w czasie trwania badania: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW



Ryc. 58 Czas do pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW



### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiło u 20,6% oraz 15,0% pacjentów leczonych odpowiednio nintedanibem i placebo. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należała biegunka (61,5% chorych z gr. nintedanibu vs 17,9% chorych z gr. placebo), która doprowadziła do zakończenia leczenia u odpowiednio 5,3% oraz 0,2% pacjentów. Proporcje pacjentów, u których wystąpiło co naj-



mniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane były podobne w obu analizowanych grupach (30,0% w gr. nintedanibu vs 30,1% w gr. placebo).

Łączną analizę danych z badań INPULSIS i TOMORROW dotyczącą zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 60.

**Tab. 60 Zdarzenia niepożądane raportowane wśród pacjentów przyjmujących nintedanib oraz placebo: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW**

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib (N=723)		Placebo (N=508)	
	N	%	n	%
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	689	95,3	456	89,8
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Biegunka	445	61,5	91	17,9
Nudności	176	24,3	36	7,1
Zapalenie nosogardła	93	12,9	79	15,6
Kaszel	93	12,9	75	14,8
Wymioty	85	11,8	15	3
Zmniejszenie apetytu	81	11,2	24	4,7
Zapalenie oskrzeli	76	10,5	56	11
Progresja IPF	68	9,4	72	14,2
Zakażenie górnych dróg oddechowych	65	9	55	10,8
Duszności	55	7,6	59	11,6
Poważne zdarzenie niepożądane	193	26,7	119	23,4
Ciężkie zdarzenie niepożądane	217	30	153	30,1
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	38	5,3	43	8,5
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	149	20,6	76	15
Biegunka	38	5,3	1	0,2
Nudności	17	2,4	0	0
Progresja IPF	15	2,1	27	5,3
Zmniejszenie apetytu	11	1,5	1	0,2
Spadek masy ciała	8	1,1	1	0,2
Ból w nadbrzuszu	7	1	1	0,2
Wymioty	7	1	1	0,2
Zapalenie płuc	6	0,8	5	1

### Metaanalizy

Poza łączną analizą danych z badań INPULSIS i TOMORROW przeprowadzono także metaanalizy danych z tych badań. Wielkość efektu terapii nintedanibem zaobserwowana w łącznej analizie została potwierdzona w wykonanych metaanalizach.

### 6.3.3.3 Podsumowanie

Łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW wykazała, iż nintedanib w dawce 150 mg BID spowalnia progresję idiopatycznego włóknienia płuc. Stwierdzono istotną redukcję spadku natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu z placebo, wydłużenie czasu do pierwszego poważnego zaostrzenia, zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w czasie trwania leczenia oraz tendencję w kierunku zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn oddechowych.

### 6.3.4 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Rogliani 2016, Rochwerg 2016, Canestaro 2016, Loveman 2015a i Loveman 2014) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Keating 2015).

Odnalezione metaanalizy miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Najnowsze metaanalizy (Rochwerg 2016 i Canestaro 2016) wykazały, iż nintedanib i pirfenidon to terapie, których stosowanie wiąże się z największym prawdopodobieństwem redukcji śmiertelności wśród pacjentów z IPF. Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem pod względem tego punktu końcowego. Ze względu na dużą liczbę interwencji stosowanych u pacjentów z IPF przeprowadzono analizę SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*) w celu określenia rankingu terapii pod względem osiągniętych korzyści ze stosowania terapii. Analiza SUCRA wykazała największe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z terapii pirfenidonem i nintedanibem zarówno w przypadku zgonu z przyczyn oddechowych, zgonu z dowolnej przyczyny, a także spadku FVC  $\geq 10\%$ . Stwierdzono także, iż profil poważnych zdarzeń niepożądanych dla tych interwencji jest zbliżony i obejmuje głównie objawy dermatologiczne i związane z układem pokarmowym.

W badaniu Rogliani 2016 analizowano skuteczność nintedanibu, pirfenidonu i NAC w porównaniu z placebo. Metaanaliza danych wskazała na istotną przewagę nintedanibu oraz pirfenidonu nad placebo pod względem zmiany FVC (dla nintedanibu SMD=0,37; 95% CI: 0,26; 0,48;  $p<0,001$ ; dla pirfenidonu SMD=0,26; 95% CI: 0,15; 0,37;  $p<0,001$ ) oraz brak istotnych różnic pomiędzy NAC i placebo. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem pod względem zmiany FVC. Spośród analizowanych interwencji jedynie nintedanib prowadził do istotnej redukcji ryzyka ostrych zaostrzeń w porównaniu z placebo (RD=-0,05; 95% CI: -0,10; -0,1;  $p<0,05$ ). Analiza ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazała na brak istotnych różnic pomiędzy nintedanibem i pirfenidonem a placebo oraz na tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych NAC w porównaniu z placebo. Jedynie dla nintedanibu wykazano wpływ na zmniejszenie ryzyka

zgonu z dowolnej przyczyny oraz zgonu z przyczyn oddechowych w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ).

Wyniki metaanalizy Loveman 2015a, w której analizowano skuteczność nintedanibu, pirfenidonu i NAC, wykazały istotne statystycznie spowolnienie spadku FVC jedynie dla nintedanibu i pirfenidonu w porównaniu z placebo (odpowiednio OR=0,41; 95% CI: 0,34; 0,51 oraz 0,62; 95% CI: 0,52; 0,74). Stwierdzono przewagę nintedanibu nad pirfenidonom pod względem spowolnienia spadku FVC (OR=0,67; 95% CI: 0,51; 0,88). Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych zaostrzeń było mniejsze u pacjentów przyjmujący pirfenidon lub nintedanib, niż u chorych przyjmujących placebo, jednak jedynie w przypadku nintedanibu osiągnięto istotność statystyczną.

W przeglądzie Keating 2015 opisywano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nintedanibu, a także skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu na podstawie trzech badań klinicznych: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. Autorzy przeglądu stwierdzają, iż nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

#### **6.4 Informacje na temat bezpieczeństwa nintedanibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

Na stronie internetowej EMA odnaleziono dokument, w którym przedstawiono wyniki i wnioski z raportu komitetu ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczącego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *periodic safety update report*).<sup>38</sup> W dokumencie tym podano, iż stosowanie leków blokujących receptory VEGFR, takich jak nintedanib, może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano 91 przypadków wystąpienia krwotoku u pacjentów stosujących nintedanib (w tym 74 zgłoszenia w ramach programu wsparcia pacjentów oraz 17 zgłoszeń z innych źródeł). Jako poważne określono 29 zdarzeń (31,9%), w tym jedno zdarzenie doprowadziło do zgonu pacjenta (1,1%). Spośród 29 poważnych krwawień, najczęściej raportowano krwawienie z nosa. Spośród 91 zgłoszonych przypadków, 29 chorych przyjmowało jednocześnie antykoagulanty lub leczenie przeciwzkrzepowe, 14 pacjentów przyjmowało dodatkowo inne terapie, które mogą powodować krwawienie, a w przypadku 48 chorych nie podano żadnych danych na temat tego rodzaju terapii.

Na stronie EMA odnaleziono także informacje dotyczące planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla nintedanibu (Ofev).<sup>39</sup> W programie przedstawione są wymagane działania i interwencje związane z nadzorem i bezpieczeństwem stosowania leku. W dokumencie wskazano sposoby postępowania w przypadku występowania biegunki oraz zaburzeń wątroby. W przypadku wystąpienia biegunki chorym należy podawać leki przeciwbiegunkowe oraz płyny nawadniające (doustnie lub jeśli to wskazane dożylnie). U niektórych pacjentów konieczne może być zmniejszenie dawki nintedanibu lub przerwanie leczenia (postępowanie zgodnie z ChPL Ofev). Poziom en-

zymów wątrobowych, bilirubiny powinien zostać zbadany przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem oraz powinien być okresowo monitorowany w czasie trwania terapii. W przypadku podwyższonych poziomów enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki nintedanibu lub czasowe/trwałe przerwanie leczenia (postępowanie zgodnie z ChPL Ofev). Jako potencjalne zagrożenie związane ze stosowaniem produktu Ofev wskazano także: zakrzepy w żyłach i tętnicach, krwawienie, perforację przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, działanie teratogenne, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z dnia 11 września 2014, w którym oceniano czy niezbędne jest objęcie nintedanibu specjalnym programem monitorującym REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).<sup>40</sup> Wg ekspertów FDA wprowadzenie programu dla nintedanibu stosowanego w IPF nie jest konieczne, gdyż dostępne dane są wystarczające do potwierdzenia odpowiedniego stosunku korzyści do ryzyka.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa nintedanibu na stronie internetowej URPL.

## 7 WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż nintedanib stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wpływa na opóźnienie progresji choroby oraz charakteryzuje się relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa, także w przedłużonym okresie leczenia.

Analiza danych wykazała, iż nintedanib zmniejsza spadek natężonej pojemności życiowej płuc, zmniejsza częstość występowania zaostrzeń, wydłuża czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby, korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia związane z zaburzeniami układu pokarmowego, a przede wszystkim biegunka o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.

Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do skuteczności obu leków. Nie odnotowano także istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem bezpieczeństwa, z wyjątkiem większego ryzyka występowania biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pirfenidonem oraz większego ryzyka występowania zmęczenia u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z nintedanibem.

Analiza wykazała iż nintedanib charakteryzuje się nie mniejszą skutecznością niż pirfenidon oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc. Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby, terapia nintedanibem, który opóźnia rozwój choroby i prowadzi do redukcji jej objawów, a także redukuje ryzyko zgonu, w tym zgonu z przyczyn oddechowych, stanowi alternatywę dla terapii pirfenidonem.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu

Tab. 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.02.2017 r.

1.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	2048
2.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	5901
3.	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
4.	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
5.	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	74
6.	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	299
7.	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	75
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	6291
9.	Nintedanib [Supplementary Concept]	177
10.	Nintedanib [tw]	336
11.	Vargatef [tw]	7
12.	Ofev [tw]	8
13.	"BIBF 1120" [tw]	71
14.	BIBF1120 [tw]	19
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	362
16.	#8 AND #15	160

Tab. 62. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 09.02.2017 r.

1.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/syn	26 471
2.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/exp	16 039
3.	Fibrocystic Pulmonary Dysplasia'/exp	4
4.	Hamman-Rich Disease'/exp	16 039
5.	Usual Interstitial Pneumonitis'/exp	139
6.	Cryptogenic Fibrosing Alveolitis'/exp	16 039
7.	Idiopathic Fibrosing Alveolitis'/exp	16 039
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	26 550
9.	Nintedanib/syn	1416
10.	Nintedanib/exp	1355

11.	Vargatef/exp	1355
12.	Ofev/exp	1355
13.	BIBF 1120"/exp	1355
14.	BIBF1120/exp	1355
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1416
16.	#8 AND #15AND [embase]/lim	476

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 09.02.2017 r.**

1.	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	72
2.	(Idiopathic Pulmonary Fibrosis):ti,ab,kw	411
3.	(Fibrocystic Pulmonary Dysplasia):ti,ab,kw	0
4.	(Hamman-Rich Disease):ti,ab,kw	0
5.	(Usual Interstitial Pneumonitis):ti,ab,kw	2
6.	(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	9
7.	(Idiopathic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	145
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	425
9.	Nintedanib:ti,ab,kw	102
10.	Vargatef:ti,ab,kw	3
11.	Ofev:ti,ab,kw	0
12.	(BIBF 1120):ti,ab,kw	34
13.	BIBF1120:ti,ab,kw	1
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	123
15.	#8 AND #14	41
16.	#15 in Cochrane Reviews	0
17.	#15 in Other Reviews	0
18.	#15 in Clinical Trials	39
19.	#15 in Methods Studies	0
20.	#15 in Technology Assessments	2
21.	#15 in Economic Evaluations	0

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu

Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.02.2017 r.

1.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	2051
2.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	5907
3.	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
4.	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
5.	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	74
6.	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	299
7.	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	75
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	6297
9.	Pirfenidone [Supplementary Concept]	443
10.	Pirfenidone [tw]	681
11.	"5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone" [tw]	17
12.	Deskar [tw]	2
13.	Pirespa [tw]	1
14.	Esbriet [tw]	8
15.	Etuary [tw]	0
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	682
17.	#8 AND #16	357
18.	"randomized controlled trial" [pt]	428374
19.	"controlled clinical trial" [pt]	514693
20.	randomized [tiab]	400544
21.	placebo [tiab]	182165
22.	"drug therapy" [sh]	1900968
23.	randomly [tiab]	266125
24.	trial [tiab]	455993
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2702233
26.	#17 AND #25	250

Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.02.2017 r.

1.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/syn	26491
2.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/exp	16056



3.	Fibrocystic Pulmonary Dysplasia'/exp	4
4.	Hamman-Rich Disease'/exp	16056
5.	Usual Interstitial Pneumonitis'/exp	139
6.	'Cryptogenic Fibrosing Alveolitis'/exp	16056
7.	Idiopathic Fibrosing Alveolitis'/exp	16056
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	26570
9.	Pirfenidone/syn	1995
10.	Pirfenidone/exp	1943
11.	'5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone'/exp	1943
12.	Deskar/exp	1943
13.	Pirfenidone/exp	13
14.	Esbriet/exp	1943
15.	Etuary/exp	0
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1995
17.	#8 AND #16	1147
18.	'randomized controlled trial'/syn	560084
19.	'controlled clinical trial'/syn	584296
20.	randomize d:ab,ti	547138
21.	placebo:ab,ti	246413
22.	randomly:ab,ti	336792
23.	trial:ab,ti	623832
24.	groups:ab,ti	2200550
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	3294531
26.	#17 AND #25	364

**Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.02.2017 r.**

1.	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	72
2.	(Idiopathic Pulmonary Fibrosis):ti,ab,kw	411
3.	(Fibrocystic Pulmonary Dysplasia):ti,ab,kw	0
4.	(Hamman-Rich Disease):ti,ab,kw	0
5.	(Usual Interstitial Pneumonitis):ti,ab,kw	2
6.	(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	9
7.	(Idiopathic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	145
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	425
9.	Pirfenidone:ti,ab,kw	118
10.	(5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone):ti,ab,kw	0

11.	Deskar:ti,ab,kw	0
12.	Fire spa:ti,ab,kw	0
13.	Esbriet:ti,ab,kw	2
14.	Etuary:ti,ab,kw	0
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	118
16.	#8 AND #15	93

### 8.3 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
TOMORROW	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. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Sep 22;365(12):1079-87	IIA
INPULSIS-1, INPULSIS-2	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. <i>N Engl J Med.</i> 2014 May	IIA
Ogura 2014	Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2014	IIA
Bonella 2016	Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Respiration</i> 2016;92:98-106.	IVA
Hughes 2016	Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>J Clin Med</i> 2016;5.	IVC
Ikeda 2017	Ikeda S, Sekine A, Baba T et al. Hepatotoxicity of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center experience. <i>Respir Investig</i> 2017;55:51-54.	IVC
Publikacje uzupełniające		
Richeldi 2014	Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Med</i> 2014;108:1023-1030.	-
1199.31/U11-2158-01	Clinical Study Synopsis - protokół badania Ogura 2014 <a href="http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1199/1199.31_U11-2158-01_DS_DR.pdf">http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1199/1199.31_U11-2158-01_DS_DR.pdf</a>	-
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r.		

## 8.4 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych nintedanibu wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Wuyts 2016 <sup>41</sup>	wstępne wyniki przedłużonej fazy badań INPULSIS (badanie INPULSION) w zależności od przewidywanej wartości FVC (>50% vs ≤50%)
Richeldi 2016 <sup>37</sup>	łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW, wyniki analizy opisane szczegółowo w rozdziale 6.3.3
Costabel 2016 <sup>42</sup>	analiza subpopulacji z badań INPULSIS
Corte 2015 <sup>43</sup>	łączna analiza danych dot. bezpieczeństwa z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2
Milger 2015 <sup>44</sup>	list do redakcji
Azuma 2016 <sup>45</sup>	analiza subpopulacji japońskiej z badań INPULSIS
Fletcher 2015 <sup>46</sup>	doniesienie konferencyjne
Jo 2015 <sup>47</sup>	doniesienie konferencyjne
Noth 2016 <sup>48</sup>	doniesienie konferencyjne
Nuttal 2015 <sup>49</sup>	doniesienie konferencyjne
Saji 2016 <sup>50</sup>	doniesienie konferencyjne
Valenzuela 2016 <sup>51</sup>	doniesienie konferencyjne

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Canestaro 2016	Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis systematic review and network meta-analysis. <i>Chest</i> 2016;149:756-766.	IA
Keating 2015	Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Drugs</i> . 2015 Jul;75(10):1131-40	IB
Loveman 2014	Loveman E, Copley VR, Colquitt JL et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2014;15:63.	IA
Loveman 2015a	Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. <i>BMC Pulm Med</i> . 2015 Apr 18;15:37	IA
Rochwerg 2016	Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A network meta-analysis. <i>BMC Medicine</i> 2016;14.	IA
Rogliani 2016	Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2016;40:95-103.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r.		

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Atkins 2014 <sup>52</sup>	analiza danych z grup placebo w badaniach klinicznych dotyczących IPF
Covvey 2014 <sup>53</sup>	brak cech przeglądu systematycznego, autorzy ograniczyli wyszukiwanie danych do jednej bazy oraz kwalifikowali publikacje tylko w języku angielskim
Bajwah 2013 <sup>54</sup>	brak danych dla nintedanibu
Spagnolo 2010 <sup>55</sup>	brak danych dla nintedanibu
Loveman 2015b <sup>56</sup>	część publikacji dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii w IPF została zaktualizowana we włączonej do analizy publikacji Loveman 2015a <sup>10</sup>

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych pirfenidonu

Kod badania	Publikacja	Po dtyp badania*
ASCEND	King J, Bradford W Z, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;370:2083-2092.	IIA
CAPACITY 004, CAPACITY 006	Noble PW, Albera C, Bradford W Z et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. <i>Lancet</i> 2011;377:1760-1769.	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r.		

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych pirfenidonu wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Alhamad 2014 <sup>57</sup>	badanie retrospektywne
Azuma 2005 <sup>58</sup>	dawkowanie pirfenidonu niezgodne z ChPL, populacja azjatycka
Azuma 2011 <sup>59</sup>	analiza post-hoc Taniguchi 2010 i Azuma 2005
Costabel 2014 <sup>60</sup>	otwarte przedłużenie badań CAPACITY
Huang 2015 <sup>61</sup>	nieodpowiednia interwencja: terapia skojarzona pirfenidonem i NAC
Huang 2015a <sup>62</sup>	abstrakt konferencyjny, nieodpowiednia interwencja: terapia skojarzona pirfenidonem i NAC
Iwata 2016 <sup>63</sup>	nieodpowiednia populacja: pacjenci z IPF i rakiem płuc
Nathan 2017 <sup>64</sup>	łączna analiza danych z badań pirfenidonu
NCT00001596 <sup>65</sup>	nieadekwatna populacja - włóknienie płuc spowodowane HPS (zespół Hermanskiego-Pudlaka)
Richeldi 2011(2) <sup>66</sup>	opis i ocena badań CAPACITY
Shimizu 2014 <sup>67</sup>	dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL
Taguchi 2015 <sup>68</sup>	analiza post hoc danych z badania Taniguchi 2010
Taniguchi 2010 <sup>69</sup>	dawkowanie pirfenidonu niezgodne z ChPL, populacja azjatycka
Taniguchi 2011 <sup>70</sup>	analiza post-hoc badania Taniguchi 2010, dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL



**8.9 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jada d				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada d					

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)****			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC, % (SD)	SpO <sub>2</sub> , % (SD)	DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)**	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Ni-gdy	Były pa-lacz	Pa-lacz

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Interwencja			Placebo			P	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P

Badanie	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	P	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interwencja			Placebo			P	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Rycina
		n	N	%	n	N	%		P	P	

## 8.10 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR

Ocena jakości badań wtórnych	Rogliani 2016	Rochwerg 2016	Canestaro 2016	Loveman 2015a	Loveman 2014	Keating 2015
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można powiedzieć
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można powiedzieć
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych donie sięń, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań w tórnych	Rogliani 2016	Rochweg 2016	Canestaro 2016	Loveman 2015a	Loveman 2014	Keating 2015
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie można powiedzieć	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie

Ocena jakości badań w tórnych	Rogliani 2016	Rochweg 2016	Canestaro 2016	Loveman 2015a	Loveman 2014	Keating 2015
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadaa, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności <math>\chi^2</math>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy

Ocena jakości badań w tórnych	Rogliani 2016	Rochweg 2016	Canestaro 2016	Loveman 2015a	Loveman 2014	Keating 2015
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Podsumowanie wyników	10/11	9/11	8/11	9/11	8/11	2/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>						

## 8.11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Legenda<sup>1</sup>

- Randomizacja
  - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego

---

<sup>1</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7



- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

## 8.12 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

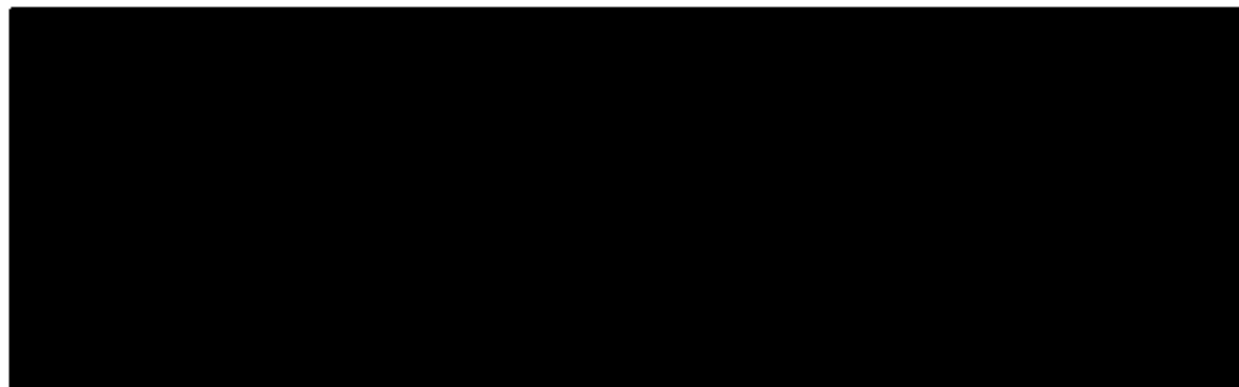
Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

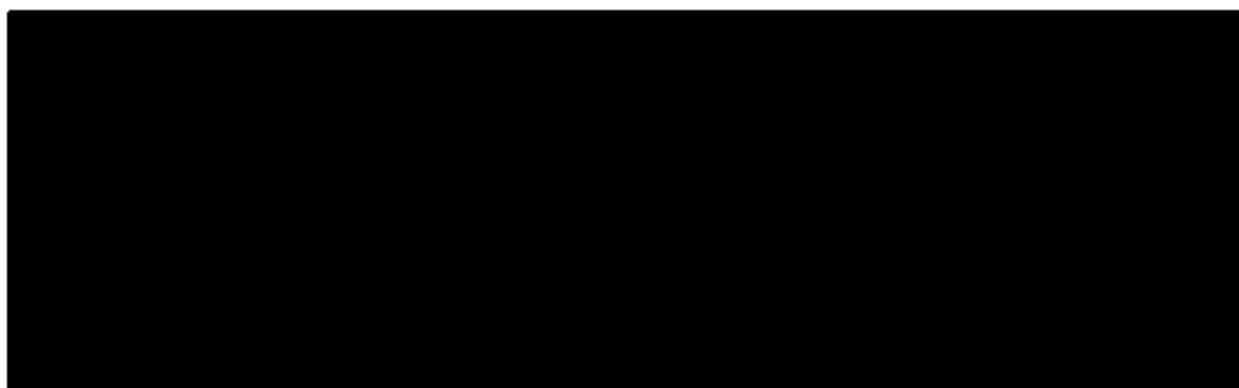
Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>71</sup>

### 8.13 Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%)

Ryc. 59 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: pacjenci osiąga-  
jący klinicznie istotną poprawę jakości życia (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4  
punkty).

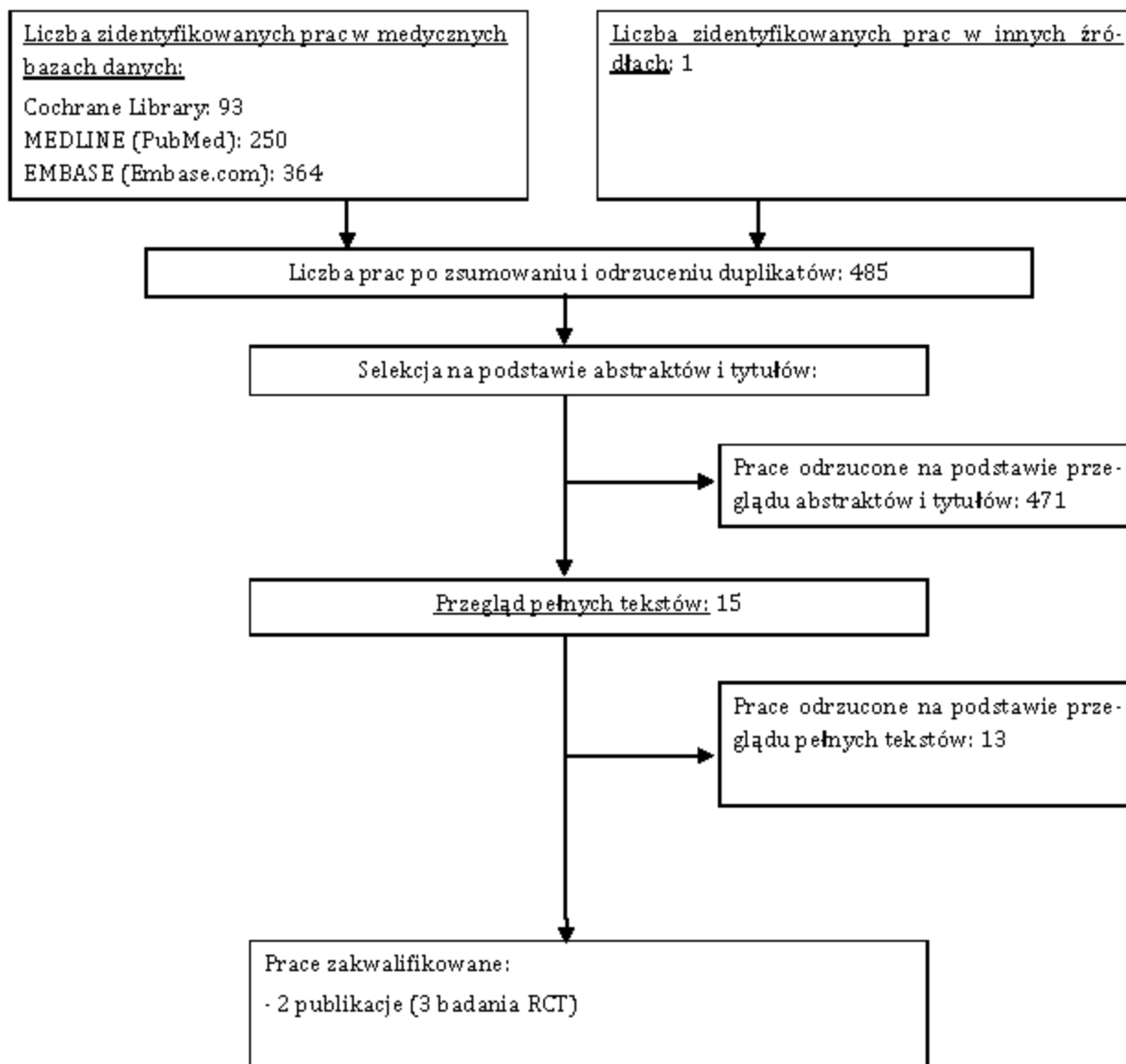


Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: spadek masy  
ciała.



## 8.14 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu (diagram PRISMA<sup>14</sup>).

Ryc. 61 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA) – wyszukiwanie z dnia 13.02.2017 r.



## **8.15 Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy**

### **8.15.1 Metodologia badań pierwotnych pirfenidonu**

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w porównaniu z placebo: ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006.

Wszystkie zakwalifikowane badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Wzięło w nich udział łącznie 1334 pacjentów w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc.

We wszystkich badaniach badano skuteczność pirfenidonu w dawce 2403 mg/d, a w badaniu CAPACITY 004 dodatkowo w dawce 1197 mg/d, w porównaniu z placebo.

Czas obserwacji w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 wynosił 72 tygodnie, a w badaniu ASCEND - 52 tygodnie.

Dokładną charakterystykę badań pirfenidonu włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 67.

**Tab. 67 Charakterystyka badań pierwotnych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanych do analizy.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ASCEND <sup>72</sup>	wieloośrodkowe (127), międzynarodowe (9 państw)	555	52 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon 2403 mg/d (278)	placebo (277)	33 (5,9%); 17 z gr. pirfenidonu (6,1%); 16 z gr. placebo (5,8%)	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
CAPACITY 004 <sup>73</sup>	wieloośrodkowe (110), międzynarodowe (13 państw)	435	72 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon: 2403 mg/d (174), 1197 mg/d (87)	placebo (174)	26 (6%); 13 z gr. pirfenidonu 2403 mg/d (7,5%); 5 z gr. pirfenidonu 1197 mg/d (5,7%); 8 z gr. placebo 4,6%	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
CAPACITY 006 <sup>73</sup>	wieloośrodkowe (110), międzynarodowe (13 państw),	344	72 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon 2403 mg/d (171)	placebo (173)	22 (6%); 13 z gr. pirfenidonu (7,5%); 9 z gr. placebo (5,2%)	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

### 8.15.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Dodatkowo jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi i próbami klinicznymi z randomizacją, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad.

We wszystkich badaniach grupy w momencie randomizacji nie różniły się między sobą.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 68 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ASCEND	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CAPACITY 004	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CAPACITY 006	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Tab. 69 Ocena jakości badań klinicznych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz z definiowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych z AOTM	Hipoteza z zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
ASCEND	randomizacja z wykorzystaniem komputeroowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS ( <i>interactive voice response system</i> )	2	2*	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune
CAPACITY 004	randomizacja blokowa z wykorzystaniem komputeroowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune
CAPACITY 006	randomizacja blokowa z wykorzystaniem komputeroowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune

\*informacje zawarte w protokole badania



### 8.15.3 Opis populacji

Do wszystkich badań pirfenidonu włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryterium włączenia była także natężona pojemność życiowa płuc na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, pojemność dyfuzyjna płuc na poziomie 30-90% wartości przewidywanej (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006) oraz wynik testu 6-minutowego marszu większy niż 150 m.

Do badania ASCEND włączeni zostali pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc ( $DL_{CO}$ ) do 30%.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań pirfenidonu przedstawiono w Tab. 70.

W badaniach pirfenidonu wzięło udział łącznie 1334 pacjentów (w tym 623 w gr. pirfenidonu 2403 mg/d, 87 w gr. pirfenidonu 1197 mg/d i 624 w gr. placebo). W analizie ujęto wyniki badań dla pacjentów, którym podawano pirfenidon w dawce 2403 mg/d (dawkowanie zgodne z ChPL).

Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do badań wynosiła 67 lat, a zdecydowaną większość populacji stanowili mężczyźni (śr. 73,8%).

Dokładną charakterystykę populacji włączonych do badań pirfenidonu przedstawiono w Tab. 71.

**Tab. 70 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pirfenidonu w IPF**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
ASCEND	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT (wyniki TKWR oraz chirurgicznej biopsji płuc) w ciągu 4 lat przed włączeniem do badania; FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej; $DL_{CO}$ na poziomie 30-90% wartości przewidywanej; $FEV_1/FVC \geq 0,8$ ; wynik testu 6-minutowego marszu $\geq 150$ m	historia klinicznie znaczącego narażenia na azbest, beryl, promieniowanie i ptactwo domowe; obecność chorób o istotnym klinicznie znaczeniu, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby tkanki łącznej; udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna dławica piersiowa; przewidywany przeszczep płuc w ciągu roku od randomizacji; pacjenci wpisani na listę oczekujących na przeszczep (dla pacjentów z USA);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		terapie lekami stosowanym w IPF; poziom aminotransferaz wątrobowych wyższy od górnej granicy normy ponad 1,5-krotnie i/lub fosfatazy alkalicznej ponad 2,5-krotnie; palenie tytoniu
CAPACITY 004, CAPACITY 006	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowa- nym IPF w ciągu 4 lat przed włączeniem do badania; FVC na poziomie 50-90% w wartości przewi- dywanej; DLCO na poziomie 35-90% w wartości przewi- dywanej; wynik testu 6-minutowego marszu $\geq 150$ m; chirurgiczna biopsja płuc u pacjentów w wieku poniżej 50 r. ż. oraz z niepewną dia- gnozą IPF w TKWR	obturacyjna choroba płuc, choroby tkanki łącznej; alternatywne wytłumaczenie śród- miąższowej choroby płuc; pacjenci wpisani na listę oczekujących na przeszczep płuc

Tab. 71 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pirfenidonu włączonych do opracowania.

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa biała, N (%)	Palenie tytoniu, N (%)			FVC - % przewidywanej wartości (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC	DL <sub>CO</sub> - % przewidywanej wartości	UCSD SOBQ (SD)	Test 6-min. marszu	Suplementacja tlenem, N (%)	Czas od diagnozy IPF ≤ 1rok, N (%)	Czas od diagnozy, lata (SD)	Wynik TKWR, N (%)		Wyniki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)
					Nigdy	Były palacz	Palacz									UIP	możliwe UIP	
ASCEND	pirfenidon (N=278)	222 (79,9)	68,4 (6,7)	-	-	184 (66,2)	-	67,8 (11,2)	0,84 (0,03)	43,7 (10,5)	34,0 (21,9)	415,0 (98,5)	78 (28,1)	-	1,7 (1,1)	266 (95,7)	12 (4,3)	86 (30,9)
	placebo (N=277)	213 (76,9)	67,8 (7,3)	-	-	169 (61,0)	-	68,6 (10,9)	0,84 (0,04)	44,2 (12,5)	36,6 (21,7)	420,7 (98,1)	76 (27,4)	-	1,7 (1,1)	262 (94,6)	15 (5,4)	79 (28,5)
CAPACITY 004	pirfenidon* (174)	118 (68)	65,7 (8,2)	168 (97)	56 (32)	110 (63)	8 (5)	74,5 (14,5)	-	46,4 (9,5)	-	411,1 (91,8)	29 (17)	83 (48)	-	159 (91)	-	86 (49)
	placebo (174)	128 (74)	66,3 (7,5)	168 (97)	51 (29)	114 (66)	9 (5)	76,2 (15,5)	-	46,1 (10,2)	-	410,0 (90,9)	25 (14)	81 (47)	-	164 (94)	-	85 (49)
CAPACITY 006	pirfenidon (171)	123 (72)	66,8 (7,9)	169 (99)	59 (35)	112 (65)	0	74,9 (13,2)	-	47,8 (9,8)	-	378,0 (82,2)	48 (28)	100 (58)	-	149 (87)	-	94 (55)
	placebo (173)	124 (72)	67,0 (7,8)	171 (99)	64 (37)	101 (58)	8 (5)	73,1 (14,2)	-	47,4 (9,2)	-	399,1 (89,7)	49 (28)	107 (62)	-	158 (91)	-	94 (54)

\*dane jedynie dla grupy pirfenidonu w dawce 2403 mg/d - dawka zgodna z ChPL

### 8.15.4 Opis punktów końcowych

W badaniu ASCEND pierwszorzędnym punktem końcowym był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc jako procent wartości przewidywanej, spadek FVC o więcej niż 10% lub śmierć po 52 tyg. oraz brak spadku FVC. W badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano spadek natężonej pojemności życiowej płuc po 72 tygodniach. We wszystkich badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano zmianę wyniku testu 6-minutowego marszu, przeżycie bez progresji choroby i zmianę nasilenia duszności.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006 przedstawiono w Tab. 72.

**Tab. 72 Porównanie punktów końcowych badań pirfenidonu włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) jako procent przewidywanej wartości;</li> <li>- spadek FVC <math>\geq</math> 10% lub śmierć po 52 tyg.;</li> <li>- brak spadku FVC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu po 52 tyg.¶;</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby*;</li> <li>- zmiana nasilenia duszności †;</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>- zgon z powodu IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo</li> </ul>
CAPACITY 004, CAPACITY 006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) po 72 tyg. jako procent wartości przewidywanej;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie bez progresji choroby ‡;</li> <li>- pogorszenie IPF#;</li> <li>- zmiana nasilenia duszności †;</li> <li>- zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu ¶;</li> <li>- najgorszy spadek saturacji tlenowej w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>- wynik DLco;</li> <li>- obraz włóknienia w TKWR (tylko w badaniu CAPACITY 006)</li> </ul>

¶minimalna klinicznie istotna różnica to 24-45 m

\*definiowane jako czas do obniżenia o  $\geq$ 10% FVC, obniżenie o 50 m lub więcej wyniku testu 6-minutowego marszu, śmierć;

†mierzona za pomocą kwestionariusza UCSD SOBQ (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire), możliwy do osiągnięcia wynik 0-120 punktów, przy czym wyższe wyniki odpowiadają bardziej nasilonym dusznościom, najmniejsza istotna różnica to 5-11 punktów

‡definiowane jako czas do obniżenia o  $\geq$  10% FVC, o  $\geq$  15% DLCO lub śmierć

#czas do zaostrzenia, śmierć, transplantacja płuc, przyjęcie do szpitala z powodu problemów oddechowych

### 8.15.5 Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo

W analizie skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo przedstawiono tylko te punkty końcowe z badań dla pirfenidonu, które pozwolą na przeprowadzenie porównania pośredniego z nintedanibem.

#### 8.15.5.1 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc

W badaniu ASCEND analizowano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc w jednostkach objętości, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 jako procentową zmianę przewidywanej wartości.

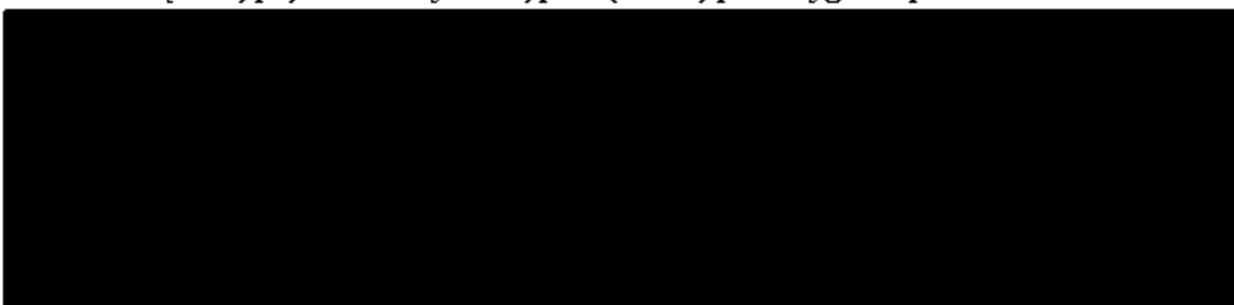
W badaniu ASCEND stwierdzono mniejszy o średnio 193 ml spadek natężonej pojemności życiowej płuc (względna zmiana: 45,1%) w grupie pacjentów leczonych pirfenidone w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ , Tab. 73). Należy zwrócić uwagę na wpływ przyjętego założenia, iż wartość FVC jest równa 0 ml dla pacjentów, w przypadku których brakuje danych dotyczących natężonej pojemności życiowej płuc z powodu zgonu. Założenie to skutkuje wysokim spadkiem FVC w przypadku śmierci pacjenta. Wpływ tego założenia na średnią zmianę FVC został stwierdzony przez ekspertów FDA w dokumencie z 12 lutego 2010, a także w raporcie EMA. Eksperti wskazują, iż analiza wyników bez wspomnianego założenia powoduje zmniejszenie wielkości efektu leczenia.<sup>74,75</sup>

**Tab. 73 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
FVC (ml) po 52 tyg.							
ASCEND	-235	b.d.	278	-428	b.d.	277	193 p<0,001*
%FVC (%) po 72 tyg.							
CAPACITY 004	-8,0	16,5	174	-12,4	18,5	174	██████████
CAPACITY 006	-9,0	19,6	171	-9,6	19,1	173	██████

\*za publikacją

**Ryc. 62** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC) po 72 tyg terapii.



#### 8.15.5.2 Spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej

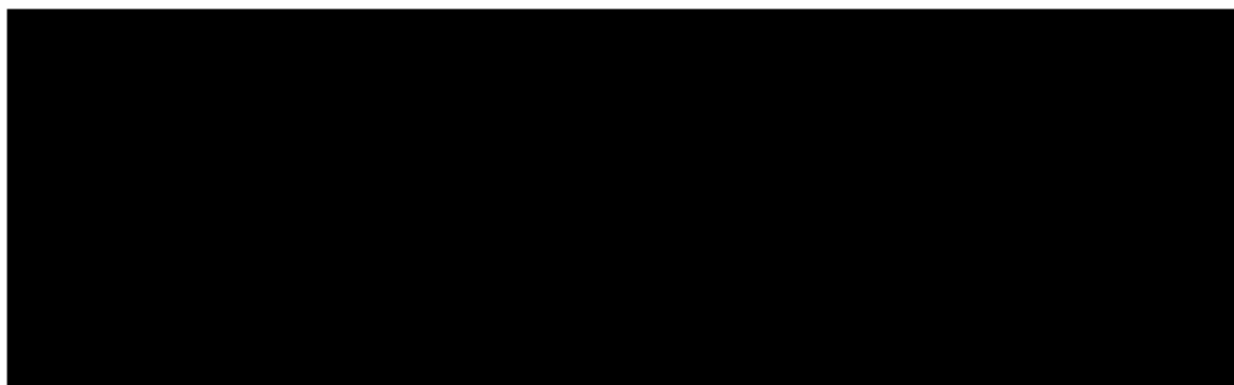
W badaniach pirfenidonu raportowano odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej (definicja punktu końcowego różniła się pomiędzy badaniami: w badaniu ASCEND był to spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej lub śmierć, a w badaniach CAPACITY spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej).



**Tab. 74** Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej.

Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
ASCEND	46	278	16,5	88	277	31,8	<0,001		
CAPACITY 004	35	174	20	60	174	35	0,004		
CAPACITY 006	39	171	23	46	173	27	0,454		

**Ryc. 63** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej.



### 8.15.5.3 Zgon

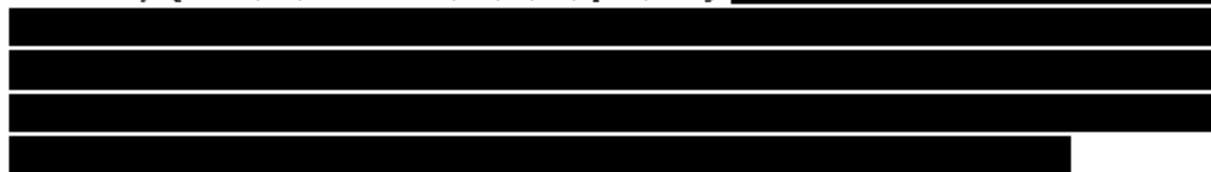
W badaniach ASCEND oraz CAPACITY 004 i CAPACITY 006 oceniano ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, a także zgonu związanego z IPF. W publikacji dane dotyczące zgonu w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 raportowano wspólnie i w niniejszej analizie przedstawiono pod akronimem CAPACITY. Badania różniły się czasem obserwacji – w badaniu ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY – 72 tygodnie. W związku z tym, w miarę dostępności danych, przeprowadzono 2 wersje analizy: po 52 tygodniach obserwacji (co jest zgodne z okresem obserwacji w badaniach nintedanibu) oraz na końcu badania (po 52 lub 72 tygodniach obserwacji).

Wyniki badań dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny przedstawiono w Tab. 75, natomiast dotyczące zgonów związanych z IPF w Tab. 76.



Analiza danych z badań CAPACITY wskazała na brak istotnej różnicy w ryzyku nastąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo.

Na podstawie danych z badania CAPACITY stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy pirfenidonem a placebo pod względem ryzyka zgonu związanego z IPF po 72 tygodniach obserwacji (HR=0,62; 95% CI: 0,35; 1,13; p=0,117).





Należy zwrócić uwagę, iż łączna analiza danych dla badań ASCEND i CAPACITY dotycząca zgonu po 52 tygodniach terapii jest prospektywna tylko w odniesieniu do badania ASCEND. Wyniki dotyczące zgonów po 72 tyg. w badaniach CAPACITY zostały przedstawione w publikacji pierwotnej, natomiast dane dotyczące zgonów po 52 tyg. przedstawiono w publikacji dotyczącej badania ASCEND (analiza post-hoc dla badań CAPACITY).



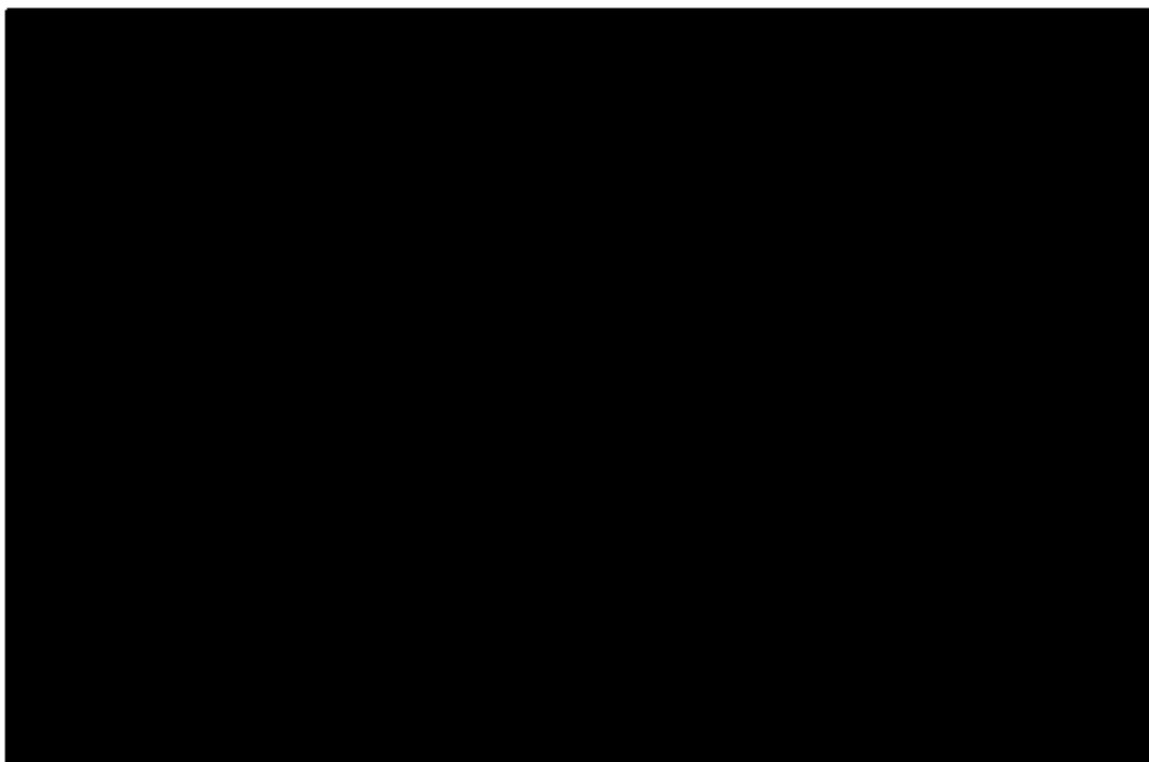
Ponadto kryteria włączenia do badania ASCEND różniły się nieznacznie od

kryteriów w badaniach CAPACITY i pozwalały na włączenie pacjentów z większym ryzykiem progresji choroby.

**Tab. 75** Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.

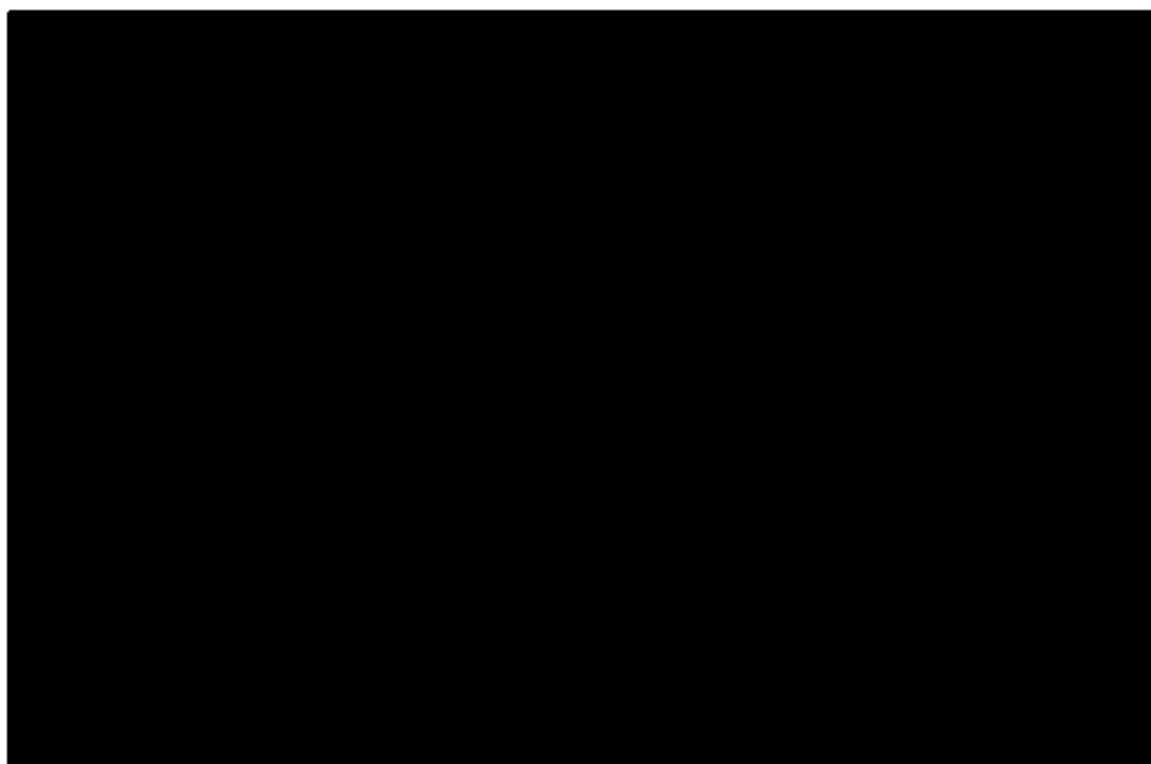
Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	HR (95% CI) p	Metaanaliza HR (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania (52/72 tyg.)									
ASCEND	11	278	4,0	20	277	7,2	0,1	0,55 (0,26; 1,15) p=0,10	
CAPACITY	27	345	7,8	34	347	9,8	0,421	0,77 (0,47; 1,28) p=0,315	
zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii									
ASCEND	11	278	4,0	20	277	7,2	0,1	0,55 (0,26; 1,15) p=0,105	
CAPACITY	11	345	3,2	22	347	6,3	0,073	0,49 (0,24; 1,01) p=0,047	
zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo									
CAPACITY	19	345	6	29	347	8	0,178	0,65 (0,36; 1,16) p=0,141	

**Ryc. 64** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania.





Ryc. 65 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii.

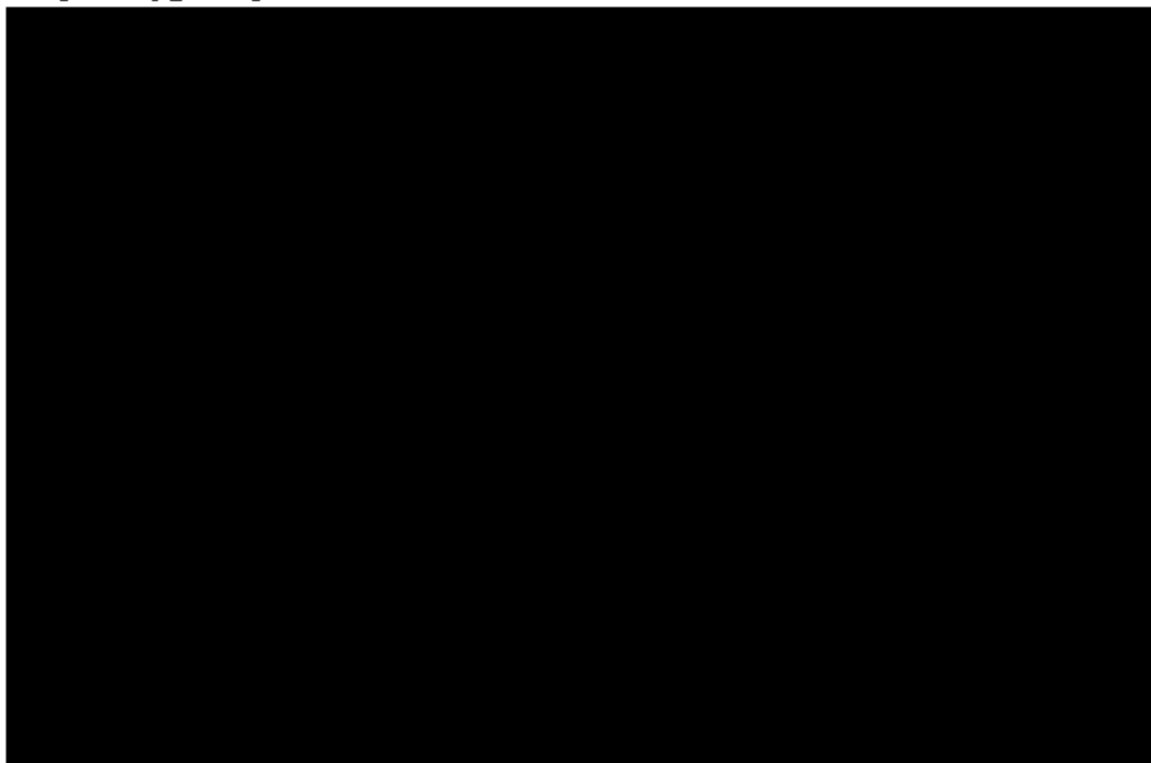


Tab. 76 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon związany z IPF

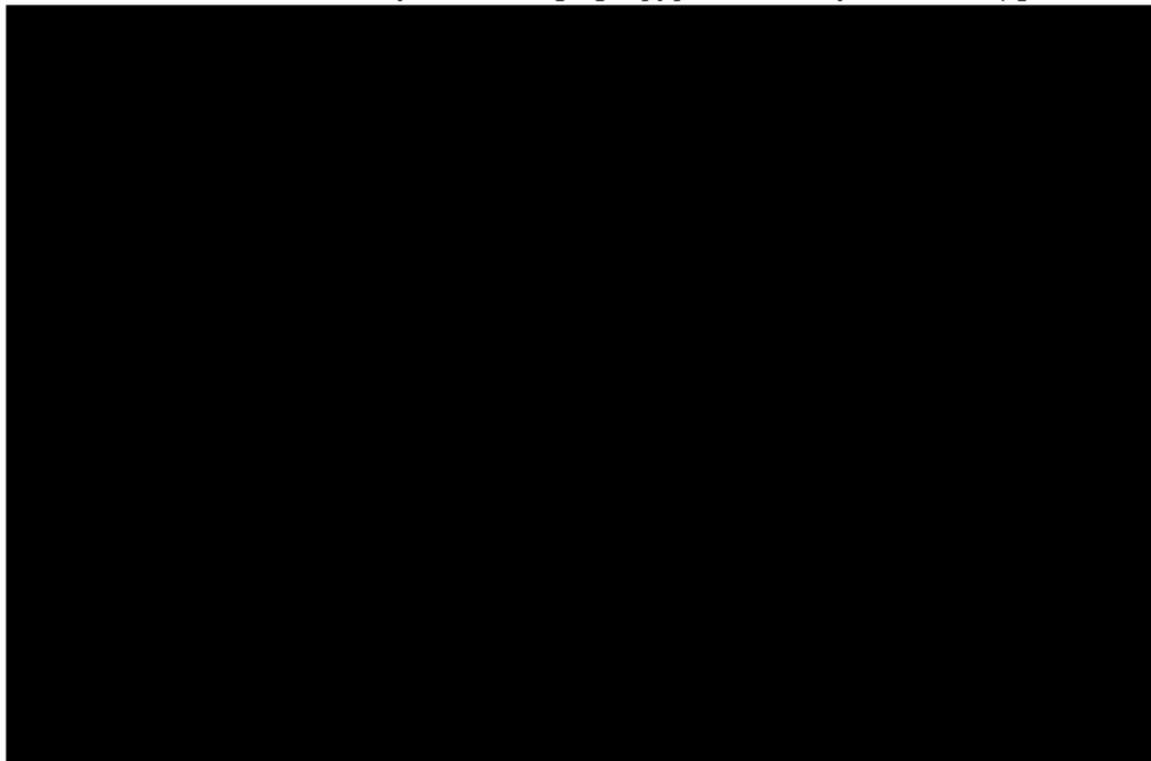
Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	HR (95% CI) p	Metaanaliza HR (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zgon związany z IPF na końcu badania (72 tyg.)									
CAPACITY	18	345	5,2	28	347	8,1	0,169	0,62 (0,35; 1,13) p=0,117	.
zgon związany z IPF po 52 tyg. terapii									
ASCEND*	3	278	1,1	7	277	2,5	0,222	0,44 (0,11; 1,72) p=0,23	██████████
CAPACITY	4	345	1,2	15	347	4,3	0,018	0,27 (0,09; 0,81) p=0,012	██████████
zgon związany z IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo									
ASCEND	3	278	1,1	7	277	2,5	0,222	0,44 (0,11; 1,72) p=0,23	██████████
CAPACITY	12	345	3,5	25	347	7,2	0,041	0,48 (0,24; 0,95) p=0,030	██████████

\* zgon związany z IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo

**Ryc. 66** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon związany z IPF po 52 tyg. terapii.



**Ryc. 67** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon związany z IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo.



### 8.15.6 Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo
















Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo oceniano w 3 badaniach: ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006. Zdarzenia niepożądane dla badań CAPACITY 004 i CAPACITY 006 raportowano wspólnie i w niniejszej analizie przedstawiono pod akronimem CAPACITY.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tab. 77 Porównanie bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	CAPACITY	340	345	98,6	339	347	97,7	0,577			-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ASCEND	55	278	19,8	69	277	24,9	0,147			Ryc. 68
	CAPACITY	113	345	33	109	347	31	0,705			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	ASCEND	40	278	14,4	30	277	10,8	0,25			Ryc. 69
	CAPACITY	51	345	15	30	347	9	0,013			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}^*$	ASCEND	8	278	2,9	2	277	0,7	0,106			-
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane**</b>											
Biegunka	ASCEND	62	278	22,3	60	277	21,7	0,855			Ryc. 70
	CAPACITY	99	345	28,7	67	347	18,7	0,002			
Kaszel	ASCEND	70	278	25,2	82	277	29,6	0,243			-
Nudności	ASCEND	100	278	36	37	277	13,4	<0,001			Ryc. 71
	CAPACITY	125	345	36,2	60	347	17,3	<0,001			
Zapalenie oskrzeli	ASCEND	39	278	14	36	277	13	0,113			-
Duszności	ASCEND	41	278	14,7	49	277	17,7	0,359			-

Zdarzenie niepo- żądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Zapalenie noso- gardła	ASCEND	33	278	11,9	30	277	10,8	0,789			-
Progresja IPF	ASCEND	26	278	9,4	50	277	18,1	0,003			-
Ból głowy	ASCEND	72	278	25,9	64	277	23,1	<0,001			-
Zmęczenie	ASCEND	58	278	20,9	48	277	17,3	0,331			Ryc. 72
	CAPACITY	104	345	30,1	71	347	20,5	0,003			
Wymioty	ASCEND	36	278	12,9	24	277	8,7	0,132			Ryc. 73
	CAPACITY	47	345	13,6	15	347	4,3	<0,001			
Spadek masy ciała	ASCEND	35	278	12,6	22	277	7,9	0,093			Ryc. 74
	CAPACITY	28	345	8	12	347	3	0,009			
Zapalenie górnych dróg oddechowych	ASCEND	61	278	21,9	56	277	20,2	0,618			-
Wysypka	ASCEND	78	278	28,1	24	277	8,7	<0,001			Ryc. 75
	CAPACITY	111	345	32,2	40	347	11,5	<0,001			
Zawroty głowy	ASCEND	49	278	17,6	36	277	13	0,157			Ryc. 76
	CAPACITY	63	345	18,3	35	347	10,1	0,002			
Zaparcia	ASCEND	32	278	11,5	38	277	13,7	0,446			-
Ból pleców	ASCEND	30	278	10,8	37	277	13,4	0,365			-
Niestrawność	ASCEND	49	278	17,6	17	277	6,1	<0,001			Ryc. 77

Zdarzenie niepo- żądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
	CAPACITY	66	345	19,1	26	347	7,5	<0,001			
Anoreksja	ASCEND	44	278	15,8	18	277	6,5	0,001			Ryc. 78
	CAPACITY	37	345	10,7	13	347	3,7	<0,001			
Refluks żołądko- wo-przełykowy	ASCEND	33	278	11,9	18	277	6,5	0,039			Ryc. 79
	CAPACITY	36	345	10,4	26	347	7,5	0,185			
Bezsenność	ASCEND	31	278	11,2	18	277	6,5	0,072			Ryc. 80
	CAPACITY	34	345	9,9	23	347	6,6	0,13			
Ból stawów	CAPACITY	36	345	10,4	24	347	6,9	0,107			-
Nadwrażliwość na światło	CAPACITY	42	345	12,2	6	347	1,7	<0,001			-
Infekcja dróg mo- czowych	CAPACITY	35	345	10,1	29	347	8,4	0,434			-
Pozostałe zdarzenia niepożądane											
Astenia	CAPACITY	24	345	7	13	347	4	0,065			-
Ból brzucha	CAPACITY	26	345	8	12	347	3	0,02			-
Ból gardła i krtani	CAPACITY	24	345	7	16	347	5	0,197			-
Dyskomfort w żołądku	CAPACITY	29	345	8	6	347	2	<0,001			-
Świąd	CAPACITY	22	345	6	14	347	4	0,175			-

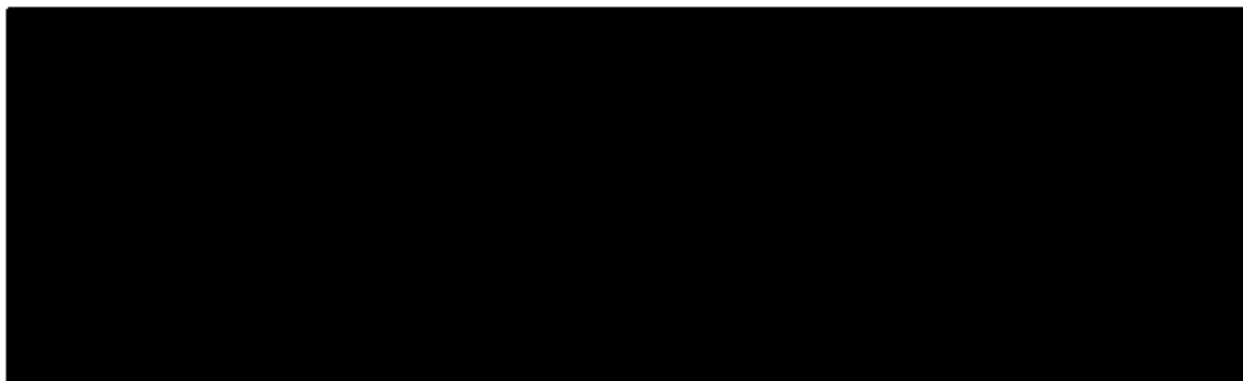
Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna.

Zdarzenie niepo- żądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) P	RD (95% CI) P	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Uderzenia gorąca	CAPACITY	18	345	5	4	347	1	0,002			-
Wzdęcia	CAPACITY	33	345	9,57	20	347	5,76	0,06			-
Zmniejszenie ape- tytu	CAPACITY	30	345	9	10	347	3	0,001			-

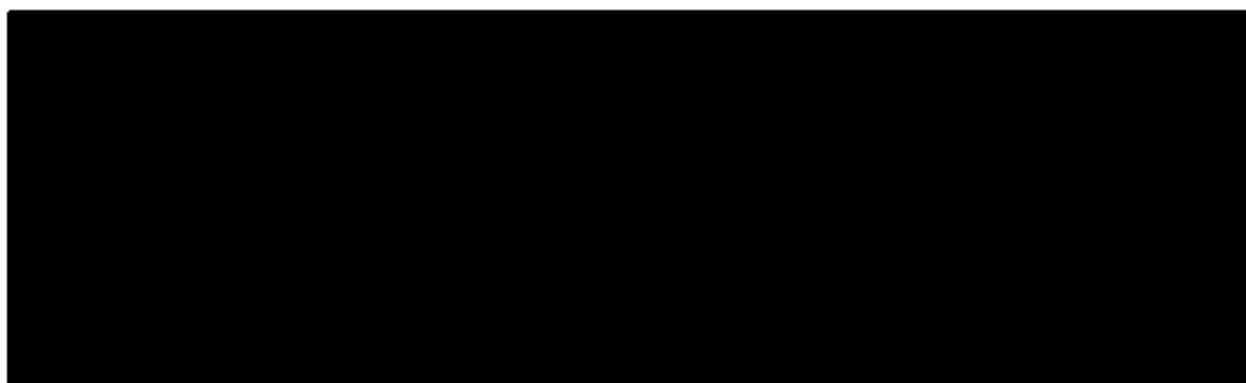
\* górna granica normy

\*\*zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% chorych z grupy pirfenidonu lub placebo w co najmniej jednym z badań

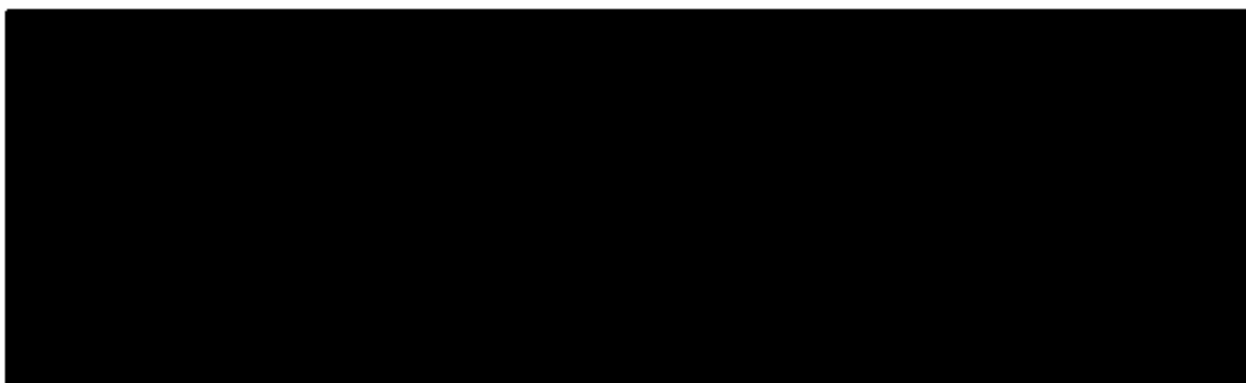
**Ryc. 68** Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.



**Ryc. 69** Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych.

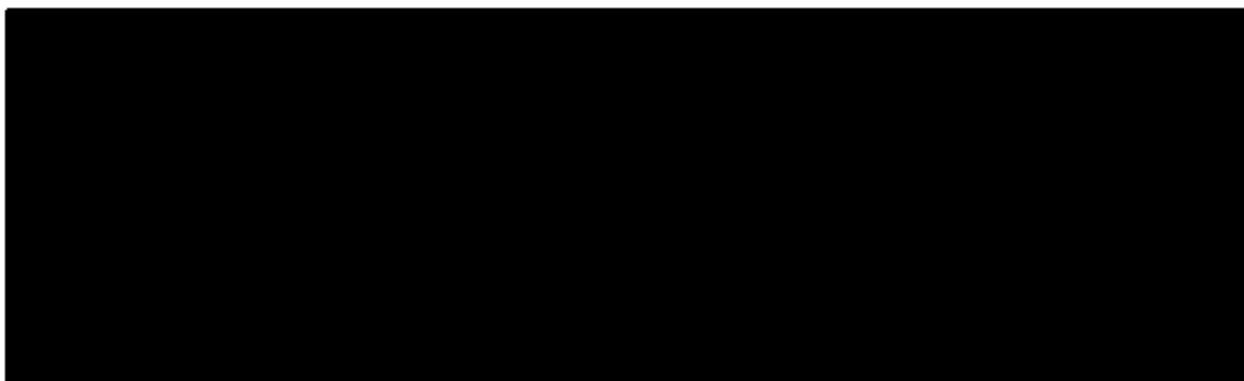


**Ryc. 70** Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: biegunka.

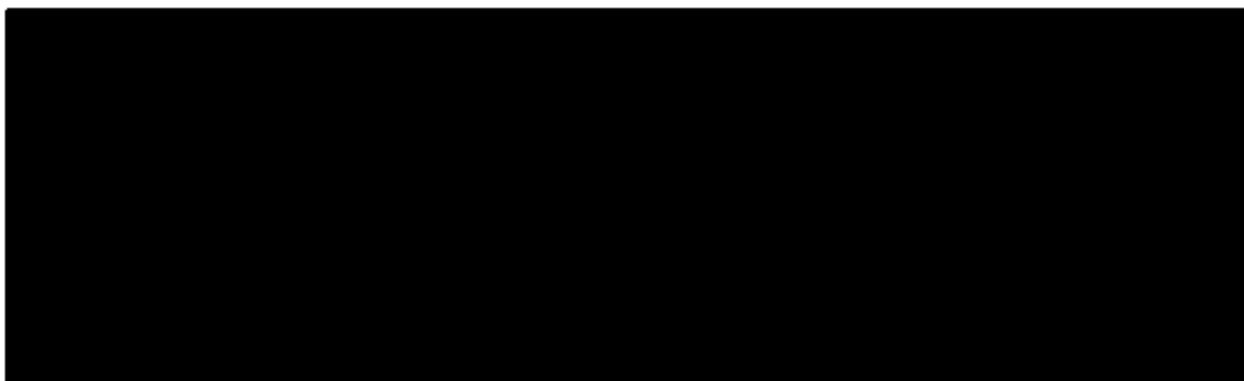




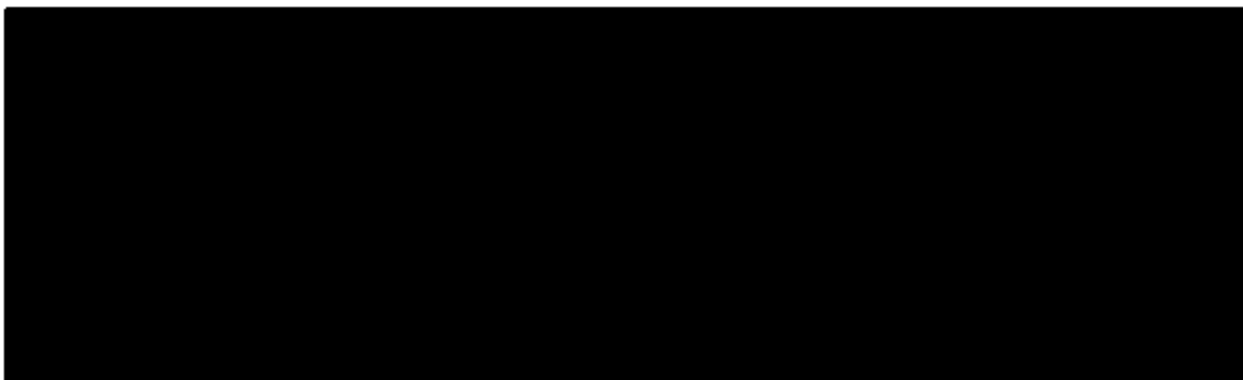
**Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: nudności,**



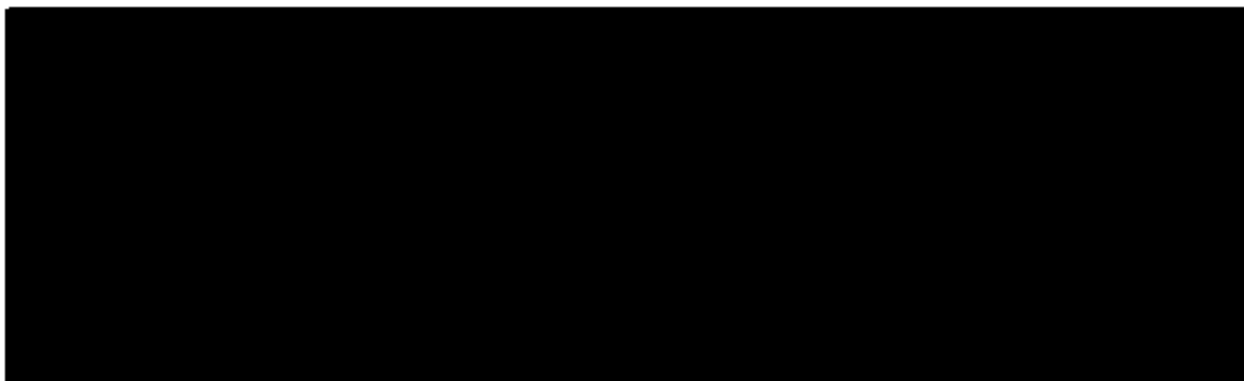
**Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zmęczenie.**



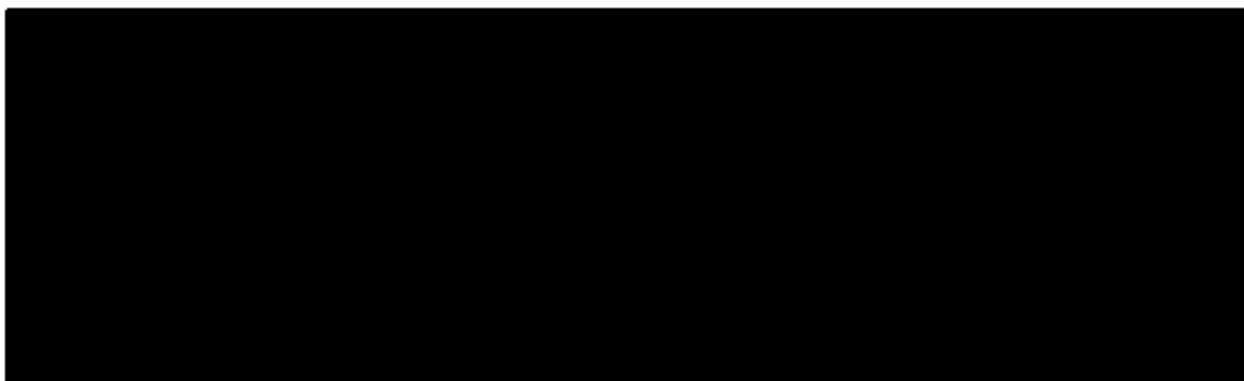
**Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wymioty.**



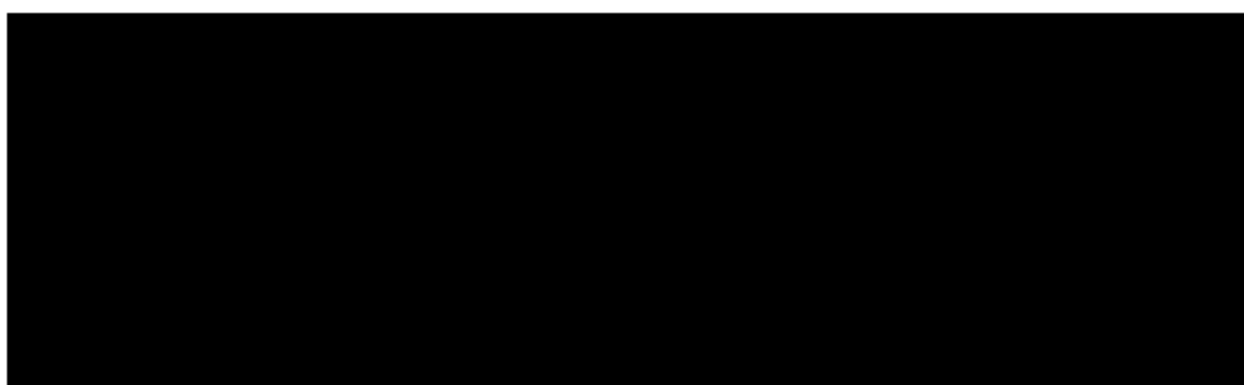
**Ryc. 74 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała.**



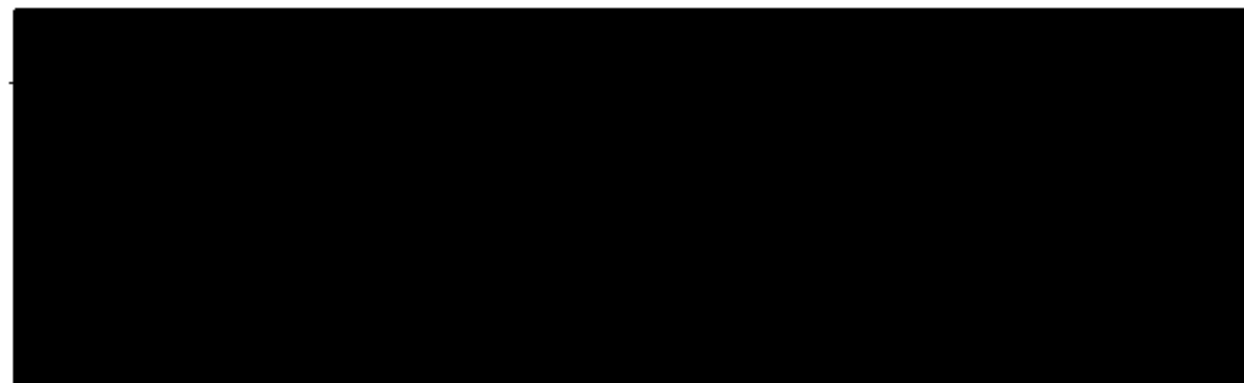
**Ryc. 75 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wysypka.**



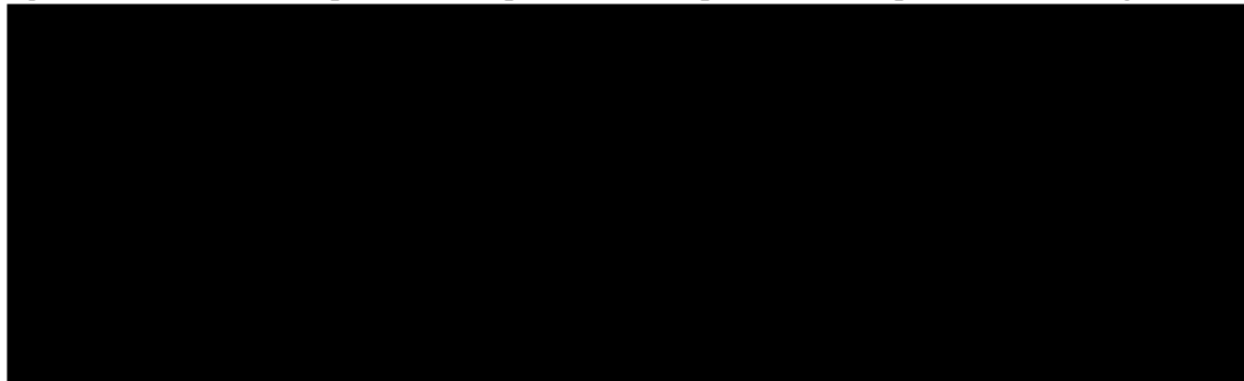
**Ryc. 76 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.**



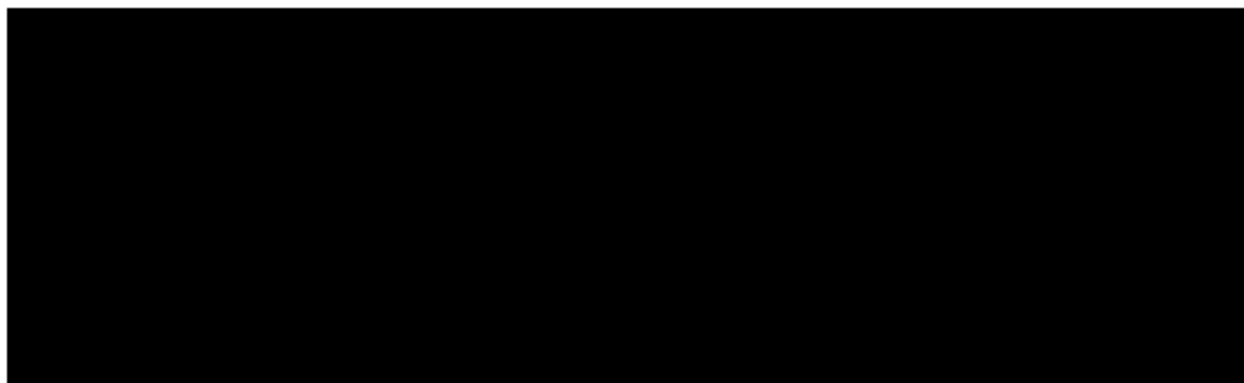
**Ryc. 77 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: niestrawność**



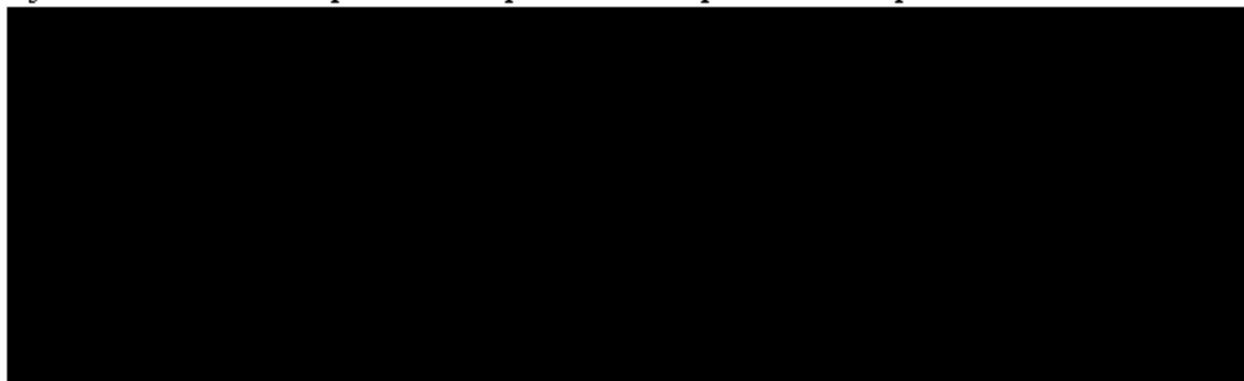
**Ryc. 78 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: anoreksja.**



**Ryc. 79 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: refluks żołądkowo-przełykowy.**



**Ryc. 80 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezsenność.**



## 8.16 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg 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.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 9.02.2017
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 8.5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Rozdział 2, 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.38.2
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 8.14
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.11, 8.15
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	Rozdział 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8, 4.2.11, 8.15.5, 8.15.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4
§ 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. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.....	22
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	25
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	28
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	31
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.....	39
Tab. 6 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych nintedanibu włączonych do analizy wg Cochrane.....	42
Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	43
Tab. 8 Leczenie towarzyszące stosowane w badaniach INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów (dane zleceniodawcy).....	44
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących nintedanibu w IPF.....	45
Tab. 10 Kryteria włączenia do badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 na podstawie TKWR, jeżeli nie były dostępne wyniki chirurgicznej biopsji płuc (pacjent musiał spełniać kryteria A, B i C, lub A i C, lub B i C).....	46
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania (jeżeli nie zaznaczono inaczej, dawka nintedanibu wynosiła 150 mg BID).....	47
Tab. 12 Porównanie punktów końcowych badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego.....	49
Tab. 13 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).....	54
Tab. 14 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	56
Tab. 15 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty).....	57
Tab. 16 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego – średnia zmiana wyniku SGRQ.....	57
Tab. 17 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC $\leq$ 5% lub spadek %FVC $\leq$ 10%.....	60
Tab. 18 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zgon.....	61
Tab. 19 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń.....	63
Tab. 20 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.....	64
Tab. 21 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).....	66
Tab. 22 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno potwierdzone zaostrzenie lub podejrzenie zaostrzenia (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).....	66

Tab. 23 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: czas do pierwszego ostrego zaostrzenia.....	67
Tab. 24 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku.....	69
Tab. 25 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%.....	69
Tab. 26 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana całkowitej pojemności płuc.....	70
Tab. 27 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml.....	70
Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	71
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.....	71
Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.....	72
Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	73
Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	73
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: rezygnacja z leczenia.....	75
Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	79
Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym – badanie TOMORROW (połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID).....	86
Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: podwyższony poziom enzymów wątrobowych.....	88
Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zaburzenia serca.....	91
Tab. 38 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	93
Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji.....	94
Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu (połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID) z placebo w krótkookresowej terapii (14/28 dni).....	95
Tab. 41 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC).....	96
Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: spadek FVC >10% wartości przewidywanej.....	97
Tab. 43 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: zgon.....	97
Tab. 44 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu.....	98
Tab. 45 Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa nintedanibu.....	101
Tab. 46 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	102
Tab. 47 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych nintedanibu w IPF.....	102

Tab. 48 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych włączonych do opracowania.....	103
Tab. 49 Informacje o leczeniu stosowanym u pacjentów z IPF w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy.....	104
Tab. 50 Przerwy w przyjmowaniu nintedanibu u pacjentów z badania Bonella 2016 (N=62).....	105
Tab. 51 Ocena statusu choroby (stabilna/progresja) po 6 miesiącach i na końcu okresu obserwacji na podstawie spadku %FVC, %DL <sub>CO</sub> , oceny radiologicznej oraz oceny objawów.....	106
Tab. 52 Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Bonella 2016 (N=62).....	107
Tab. 53 Podwyższony poziom enzymów wątrobowych w badaniu Ikeda 2017 (N=32).....	108
Tab. 54 Przebieg leczenia pacjentów w badaniu Ikeda 2017.....	108
Tab. 55 Porównanie kluczowych kryteriów włączenia i charakterystyki pacjentów w badaniach skuteczności nintedanibu oraz pirfenidonu.....	119
Tab. 56 Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach INPULSIS i INPULSIS-ON.....	122
Tab. 57 Zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane w badaniach INPULSIS i INPULSIS-ON.....	122
Tab. 58 Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w głównej części badania TOMORROW oraz w fazie przedłużonej.....	125
Tab. 59 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w głównej części badania TOMORROW oraz w fazie przedłużonej.....	125
Tab. 60 Zdarzenia niepożądane raportowane wśród pacjentów przyjmujących nintedanib oraz placebo: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW.....	129
Tab. 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 09.02.2017 r.....	134
Tab. 62. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 09.02.2017 r.....	134
Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 09.02.2017 r.....	135
Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.02.2017 r.....	136
Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.02.2017 r.....	136
Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.02.2017 r.....	137
Tab. 67 Charakterystyka badań pierwotnych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanych do analizy.....	158
Tab. 68 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy wg Cochrane.....	160
Tab. 69 Ocena jakości badań klinicznych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	160

---

Tab. 70 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pirfenidonu w IPF .....	161
Tab. 71 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pirfenidonu włączonych do opracowania.....	163
Tab. 72 Porównanie punktów końcowych badań pirfenidonu włączonych do analizy .....	164
Tab. 73 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	165
Tab. 74 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	166
Tab. 75 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny .....	168
Tab. 76 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon związany z IPF .....	169
Tab. 77 Porównanie bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo. ....	172



## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA) – wyszukiwanie z dnia 09.02.2017.	37
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).	54
Ryc. 3. Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc u pacjentów z grupy nintedanibu oraz placebo w czasie trwania badania (INPULSIS-1)	55
Ryc. 4. Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc u pacjentów z grupy nintedanibu oraz placebo w czasie trwania badania (INPULSIS-2)	55
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (ml).	56
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%).	56
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana całkowitego wyniku SGRQ.	58
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena objawy.	58
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena aktywność.	59
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku SGRQ – domena wpływ na życie.	59
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC $\leq$ 5% lub spadek %FVC $\leq$ 10%.	60
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny – miara HR (95% CI).	62
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn oddechowych – miara HR (95% CI).	62
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo – miara HR (95% CI).	63
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń – miara RR (95% CI).	64
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno ostre zaostrzenie.	65
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: czas do pierwszego ostrego zaostrzenia – miara HR (95% CI).	67
Ryc. 18. Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.	68
Ryc. 19. Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.	68
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku.	69

---

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	71
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.....	72
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.....	72
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	73
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	74
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych.....	76
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu oddechowego, zaburzeń związanych z klatką piersiową i śródpiersiem.....	76
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu pokarmowego.....	76
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń serca.....	77
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu wyników badań.....	77
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń ogólnych związanych ze stosowaną terapią.....	77
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: biegunka.....	81
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: kaszel.....	81
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: nudności.....	81
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie oskrzeli.....	82
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: duszności.....	82
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła.....	82
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zakażenie górnych dróg oddechowych.....	83
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: progresja IPF.....	83
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ból głowy.....	83
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmęczenie.....	84
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: wymioty.....	84
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ból w nadbrzuszu.....	84
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmniejszenie apetytu.....	85
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN.....	89
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 5 \times$ ULN.....	89

---

Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}$ .....	89
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ .....	90
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$ .....	90
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zaburzenia serca.....	92
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zaburzenia serca.....	92
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z powodu zaburzeń serca.....	92
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: choroba niedokrwienna serca.....	93
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężka choroba niedokrwienna serca.....	93
Ryc. 55 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc w czasie 76 tyg. terapii u pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz w grupie komparatora - placebo/nintedanib 50 mg QD.....	124
Ryc. 56 Krzywa przeżycia pacjentów leczonych nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz placebo/nintedanibem 50 mg QD.....	124
Ryc. 57 Zmiana natężonej pojemności życiowej płuc w czasie trwania badania: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW.....	128
Ryc. 58 Czas do pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia: łączna analiza danych z badań INPULSIS i TOMORROW.....	128
Ryc. 59 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: pacjenci osiągający klinicznie istotną poprawę jakości życia (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty).....	155
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała.....	155
Ryc. 61 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA) - wyszukiwanie z dnia 13.02.2017 r.....	156
Ryc. 62 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC) po 72 tyg. terapii.....	166
Ryc. 63 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	166
Ryc. 64 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania.....	168
Ryc. 65 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii.....	169
Ryc. 66 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon związany z IPF po 52 tyg. terapii.....	170
Ryc. 67 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon związany z IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo.....	170
Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	176

---

Ryc. 69 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych.....	176
Ryc. 70 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: biegunka.....	176
Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: nudności.....	177
Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zmęczenie.....	177
Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wymioty.....	177
Ryc. 74 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała.....	177
Ryc. 75 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wysypka.....	178
Ryc. 76 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.....	178
Ryc. 77 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: niestrawność.....	178
Ryc. 78 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: anoreksja.....	178
Ryc. 79 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: refluks żołądkowo-przetykowy.....	179
Ryc. 80 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezsenność.....	179

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> ██████████. Nintedanib (Ofew®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza problem decyzyjnego, Warszawa 2017

<sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

<sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.

<sup>4</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91

<sup>5</sup> Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475

<sup>6</sup> [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 7.10.2016]

<sup>7</sup> Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;40:95-103.

<sup>8</sup> Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Feb 3;14:18.

<sup>9</sup> Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis systematic review and network meta-analysis. *Chest* 2016;149:756-766.

<sup>10</sup> Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015 Apr 18;15:37.

<sup>11</sup> Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs.* 2015 Jul;75(10):1131-40

<sup>12</sup> Loveman E, Copley VR, Colquitt JL et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:63.

<sup>13</sup> Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-9.

<sup>14</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Załącznik do badań INPULSIS:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_appendix.pdf) [dostęp 5.02.2015]

<sup>17</sup> Protokół badań INPULSIS:

---

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_protocol.pdf)  
[dostęp 5.02.2015]

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> Załącznik do badania TOMORROW:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf)  
[dostęp 5.02.2015]

<sup>20</sup> Protokół badania TOMORROW:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf)  
[dostęp 5.02.2015]

<sup>21</sup> Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014

<sup>22</sup> <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 13.10.2016]

<sup>23</sup> du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Oct 15;186(8):712-5.

<sup>24</sup> Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, Jr. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 May 15;185(10):1044-8.

<sup>25</sup> Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. 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.

<sup>26</sup> Zappala CJ, Latsi PL, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 Apr;35(4):830-6.

<sup>27</sup> Kuźniar T, Patkowski J, Liebhart J, Wytrychowski K, Dobek R, Slusarz R, Liebhart E, Małolepszy J. [Validation of the Polish version of St. George's respiratory questionnaire in patients with bronchial asthma]. *Pneumonol Alergol Pol*. 1999;67(11-12):497-503.

<sup>28</sup> Kuźniar T., Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (St. George's Respiratory Questionnaire) jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000; 104: 401-412.

<sup>29</sup> SGRQ: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php> [dostęp 10.03.2015]

<sup>30</sup> Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2016;92:98-106.

<sup>31</sup> Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 2016;5.

<sup>32</sup> Ikeda S, Sekine A, Baba T et al. Hepatotoxicity of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center experience. *Respir Investig* 2017;55:51-54.

<sup>33</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

<sup>34</sup> Crestani B, Ogura T, Pelling K, Quaresma M, Coeck C, Kaye M. Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with IPF: Interim Analysis from an Open-Label Extension of The INPULSIS® Trials (INPULSIS®-ON). 2015 [poster otrzymany od zlecniodawcy 31.08.2016]

- <sup>35</sup> Crestani B, Ogura T, Pelling K, Coeck C, Quaresama M, Kreuter M, Kaye M. P7 Interim analysis of nintedanib in an open-label extension of the INPULSIS® trials (INPULSIS®-ON) Thorax 2015;70:Suppl 3 A77-A78.
- <sup>36</sup> Richeldi L, Costabel U, Selman M, Xu Z, Kimura T, Stowasser S, Hallmann C, du Bois R. Efficacy and safety of nintedanib in patients with IPF beyond week 52: data from the phase II TOMORROW trial. 2015 [poster otrzymany od zleceńodawcy 31.08.2016]
- <sup>37</sup> Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Respir Med. 2016 Apr;113:74-9.
- <sup>38</sup> Informacje z raportu komitetu ds. bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczącego PSUR: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/003821/WC500202340.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003821/WC500202340.pdf) [dostęp 21.09.2016]
- <sup>39</sup> Informacje ze strony EMA dot. planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ofev®: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003821/WC500177380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003821/WC500177380.pdf) [dostęp 24.02.2017]
- <sup>40</sup> Ocena FDA dot. REMS dla nintedanibu: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf) [dostęp 5.02.2015]
- <sup>41</sup> Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\geq 50\%$  of Predicted Value. Lung 2016;1-5.
- <sup>42</sup> Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Pre-specified Subgroups in INPULSIS. American journal of respiratory and critical care medicine 2016;193:178-185.
- <sup>43</sup> Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2015 Sep 24;16:116.
- <sup>44</sup> Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. Eur Respir J 2015;46:1217-1221.
- <sup>45</sup> Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y et al. Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS(R) randomized trials. Respiriology 2016.
- <sup>46</sup> Fletcher SV, Jones MG, Renzoni E et al. Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis- initial clinical experience in a UK cohort. Thorax 2015;70 SUPPL. 3:A78.
- <sup>47</sup> Jo H, Troy L, Corte P et al. New treatments in idiopathic pulmonary fibrosis: Real world experience. Respiriology 2015;20 SUPPL. 2:85.
- <sup>48</sup> Noth I, Allinger A, Kaul M, Conoscenti C, Oelberg D. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): One-year data from post-marketing surveillance in the united states. QJM 2016;109 Supplement 1:S51-S52.
- <sup>49</sup> Nuttall E, Crooks M, Gudur S et al. Early clinical experience with nintedanib-a two centre review. Thorax 2015;70 SUPPL. 3:A77.
- <sup>50</sup> Saji J, Okamoto M, Matsuzawa S et al. Short-term safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiriology 2016;21 Supplement 3:36.
- <sup>51</sup> Valenzuela C, Molina M, Diaz CF et al. Initial clinical experience with nintedanib for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): About 20 cases. European Respiratory Journal 2015;46 SUPPL. 59.
- <sup>52</sup> Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A meta-analysis from placebo controlled trials. Respiratory Medicine 2014;108:376-387.

- <sup>53</sup> Cowvey JR, Mancl EE. Recent evidence for pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* 2014;48:1611-1619.
- <sup>54</sup> Bajwah S, Ross JR, Peacock JL et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: A systematic review of the literature. *Thorax* 2013;68:867-879.
- <sup>55</sup> Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD003134.
- <sup>56</sup> Loveman E, Copley V, Colquitt JL, Scott D, Clegg A, Jones J, et al. The clinical and cost effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015;19:20.
- <sup>57</sup> Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. *Annals of Thoracic Medicine* 2014;10:38-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286844/>
- <sup>58</sup> Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:1040-1047.
- <sup>59</sup> Azuma A, Taguchi Y, Ogura T et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory Research* 2011;12:143.
- <sup>60</sup> Costabel U, Albera C, Bradford WZ et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:198-205.
- <sup>61</sup> Huang H, Dai HP, Kang J, Chen BY, Sun TY, Xu ZJ. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine* 2015;94:e1600.
- <sup>62</sup> Huang H, Xu Z, Kang J, Dai H, Chen B, Sun T. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of pirfenidone in Chinese idiopathic pulmonary fibrosis patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;191:A4412.
- <sup>63</sup> Iwata T, Yoshino I, Yoshida S et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res* 2016;17:90.
- <sup>64</sup> Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:33-41.
- <sup>65</sup> Odrzucone badanie pirfenidonu NCT00001596:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00001596?term=pirfenidone&rslt=With&rank=1&sect=Xa0156> [dostęp 22.01.2015]
- <sup>66</sup> Richeldi L, Du Bois RM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: The CAPACITY program. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2011;5:473-481.
- <sup>67</sup> Shimizu Y, Shimoyama Y, Kawada A et al. Gastrointestinal symptoms in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone and herbal medicine. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(3):433-442.
- <sup>68</sup> Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S, Ogura T, Azuma A, Taniguchi H. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respiratory Investigation* 2015;53:279-287.
- <sup>69</sup> Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T, Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. *Eur Respir J* 2010, 35:821-829.



70 Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respiratory Research* 2011;12:93.

71 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

72 King J, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2083-2092.

73 Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-1769.

74

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf> [dostęp 27.09.2016]

75

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002154/WC500103073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf) [dostęp 27.09.2016]