

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2017

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE]: opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatora; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatora; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej; wstępne wyszukiwanie badań pierwotnych;
- [REDAKTOWANE]: opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatora; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatora; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej; wstępne wyszukiwanie badań pierwotnych;
- [REDAKTOWANE] kontrola wszystkich etapów
- [REDAKTOWANE] kontrola wszystkich etapów.

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl

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:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Spis treści

Spis treści	3
Skróty i akronimy	5
1 Cel analizy	6
2 Problem zdrowotny	7
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	7
2.1.1 Etiologia i patogenezę	8
2.1.2 Rozpoznanie	8
2.1.3 Obraz kliniczny przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	17
2.1.5.1 Wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011+ aktualizacja 2015)	18
2.1.5.2 Wytyczne portugalskie (2016)	19
2.1.5.3 Wytyczne NICE (2013)	20
2.1.5.4 Wytyczne FNRC i NCCRLD (2014)	21
2.1.5.5 Wytyczne SEPAR (2013)	21
2.1.5.6 Wytyczne niemieckie (2013)	22
2.1.5.7 Podsumowanie	22
2.2 Wybór populacji docelowej	29
3 Interwencja – Nintedanib (Ofev®)	30
3.1 Charakterystyka interwencji	30
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	31
3.1.2 Mechanizm działania	31
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	31
3.1.4 Przeciwwskazania	32
3.1.5 Przedawkowanie	33
3.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	33
3.1.7 Działania niepożądane	34
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	35
3.1.9 Kompetencje personelu	35
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach	35

3.2.1	Warunki refundacji dla nintedanibu	36
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla nintedanibu	37
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	38
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	41
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	44
3.3	Komparatory.....	44
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	45
3.3.2	Charakterystyka komparatora.....	46
3.3.2.1	Dawkowanie	46
3.3.2.2	Przeciwwskazania	47
3.3.2.3	Działania niepożądane	47
3.3.2.4	Przedawkowanie	50
3.3.2.5	Mechanizm działania.....	50
3.4	Efekty zdrowotne.....	50
3.4.1	Związek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.....	51
4	Rodzaj i jakość dowodów	52
5	Problem decyzyjny wg PICOS	54
6	Aneks	55
6.1	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	55
6.2	Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc	56
	Spis tabel.....	58
	Spis rycin	60
	Piśmiennictwo	61

Skróty i akronimy

ALAT	Towarzystwo <i>Latin American Thoracic Association</i>
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i>)
BID	Dwa razy dziennie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DPLD	Rozlane śródmiąższowe choroby płuc (ang. <i>diffuse parenchymal lung disease</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FNRC	<i>French National Reference Center</i>
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
IIP	Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>idiopathic interstitial pneumonia</i>)
ILD	Choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>)
JRS	Towarzystwo <i>Japanese Respiratory Society</i>
NCCRLD	<i>Network of Competence Centers for Rare Lung Diseases</i>
SEPAR	Towarzystwo <i>Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery</i>
SGRQ	Kwestionariusz św. Jerzego
TKWR	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
UIP	Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>usual interstitial pneumonia</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych nintedanibu (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) u dorosłych.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania nintedanibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności,
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA),
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego,
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych,
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych,
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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).² Idiopatyczne włóknienie płuc ma status choroby sieroczej (ORPHA2032).³

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych idiopatyczne włóknienie płuc zaklasyfikowano do kodu ICD-10 J84.1 – „Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem”, który poza IPF obejmuje także rozlane zwłóknienie płuc, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych (kryptogenne) oraz zespół Hammana-Richa. Nie obejmuje przewlekłego zwłóknienia płuc popromiennego oraz wywołanego przez wdychanie środków chemicznych, gazów, spalin i par.

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc (DPLD), a dokładniej do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. Aktualną klasyfikację DPLD przedstawiono w Tab. 1 poniżej.

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

Tab. 1. Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc.⁴

Rozlane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD)
Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP)
<ul style="list-style-type: none"> - idiopatyczne włóknienie płuc (IPF), - niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP), - kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP), - ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP), - śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (RB-ILD), - złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP), - limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP).
DPLD o znanej przyczynie
<ul style="list-style-type: none"> - polekowe, - choroby tkanki łącznej i układowe zapalenia naczyń, - czynniki środowiskowe i zawodowe.
DPLD w przebiegu chorób ziarniniakowych
<ul style="list-style-type: none"> - sarkoidoza, - alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.
Inne rzadkie postaci DPLD
<ul style="list-style-type: none"> - limfangioleiomiomatoza,

Rozlane śródmiąższowe choroby płuc (DPLD)

- histocytoza X,
- eozynofilowe zapalenie płuc,
- proteinoza płuc.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patomechanizm idiopatycznego włóknienia płuc nie jest znany. Uważa się, że IPF powstaje w wyniku mikroskopowych uszkodzeń nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych, z uszkodzeniem błony podstawnej oraz nieprawidłowo przebiegającymi procesami naprawy co prowadzi do utraty powierzchni oddechowej. Włóknienie miąższu płuca jest skutkiem pobudzenia fibroblastów oraz tworzenia złogów kolagenu odpornych na degradację. Pod wpływem czynników wzrostowych TGF- β (*transforming growth factor β*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), FGF-10 (*fibroblast growth factor 10*) dochodzi do nagromadzenia w przestrzeni śródmiąższowej płuc fibroblastów i miofibroblastów, które charakteryzują się przedłużonym przeżyciem, w przeciwieństwie do komórek nabłonka. Dodatkowo w przestrzeni śródmiąższowej gromadzą się białka macierzy pozakomórkowej.^{2,5}

Do czynników ryzyka występowania IPF należą:

- czynniki środowiskowe,
- płeć męska,
- narażenie zawodowe na pyły (m. in. pyły zwierzęce, roślinne, pył drzewny, tekstylny, meblowy, pył metali, kamień, piasek, krzemionkę),
- pleśń,
- palenie tytoniu,
- choroby współistniejące (choroba refluksowa przełyku),
- mutacje w genach telomerazy (TERT, TERC), białek surfaktantu C i A2 (SPC, SPA2), mucyny 5B (MUC5B), białka TOLLIP (*toll-interacting protein*), białka ELMOD2 (*ELMO domain-containing 2*),
- choroby wirusowe (HCV, EBV).^{6,2}

2.1.2 Rozpoznanie

Wczesne objawy, które mogą wskazywać na IPF:

- duszność wysiłkowa/spoczynkowa/ciężka niewydolność oddechowa,
- spadek tolerancji wysiłku,
- kaszel z niewielkim odkrztuszaniem,
- objawy towarzyszące takie jak zmęczenie, osłabienie, bóle mięśni, spadek wagi,
- trzeszczenie nad płucami,
- pałeczkowate palce.⁷

Do badań pomocniczych w rozpoznaniu IPF należą:

- RTG i TK klatki piersiowej:
 - we wczesnych stadiach IPF obraz RTG może być prawidłowy. W późniejszych stadiach widoczne zmniejszenie pól płucnych z wysokim

ustawieniem obu kopuł przepony, przy podstawie obu płuc i obwodowo zmiany siateczkowate,

- charakterystyczny obraz w TKWR klatki piersiowej (opisany w Tab. 2),
- badania czynnościowe układu oddechowego – cechy restrykcji i zmniejszona zdolność dyfuzyjna gazów w płucach,
- gazometria krwi tętniczej – ujawnia hipoksemię, początkowo po wysiłku, później także w spoczynku,
- badanie histologiczne wycinka płuc – obraz UIP (zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc),
- test 6-minutowego marszu z oceną wymiany gazowej – zwykle wynik nieprawidłowy; jest najczulszym wskaźnikiem zaawansowania włóknienia płuc.²

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

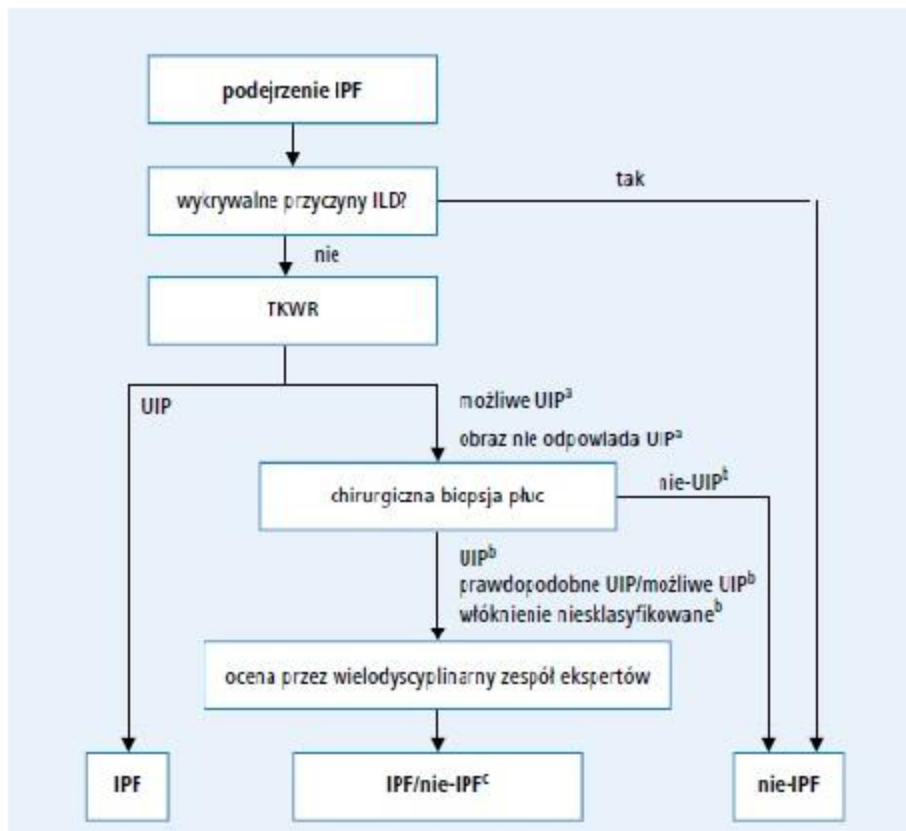
- wykluczenia innych przyczyn choroby śródmiąższowej płuc,
- stwierdzenia typowego obrazu UIP w TKWR u pacjentów niepoddawanych chirurgicznej biopsji płuca,
- stwierdzenie typowego obrazu UIP w TKWR oraz obrazu histopatologicznego u pacjentów, których poddano chirurgicznej biopsji płuca.

Eksperti ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) opracowali algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc (Ryc. 1, Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4).

Obraz UIP w TKWR jest swoisty i jeśli występują typowe objawy choroby wystarcza do postawienia diagnozy. Jeżeli u chorych z podejrzeniem IPF nie stwierdzi się innych przyczyn śródmiąższowych chorób płuc, to do rozpoznania IPF wystarczy typowy obraz w TKWR. W innych przypadkach diagnozę IPF można postawić na podstawie określonych obrazów TKWR i obrazów histopatologicznych.²

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

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).²



Tab. 2. Kryteria zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) w obrazie TKWR wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).²

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

Tab. 3. Kryteria histopatologiczne zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).²

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

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

**mogą występować podczas zaostrzenia IPF

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

Tab. 4. Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).²

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

2.1.3 Obraz kliniczny przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Do objawów towarzyszących idiopatycznemu włóknieniu płuc należą:

- przewlekła duszność wysiłkowa,
- suchy kaszel,
- przyspieszony i płytki oddech,
- trzeszczenie u podstawy obu płuc w badaniu przedmiotowym,
- utrata masy ciała,
- osłabienie,
- palce pałeczkowate (25-50% chorych),
- w późnym okresie choroby objawy serca płucnego.⁴

Choroba może przebiegać stosunkowo stabilnie, albo prowadzić do powolnej lub szybkiej utraty czynności płuc. U niektórych chorych występują gwałtowne zaostrzenia, które mogą prowadzić do pogorszenia ich stanu lub nawet do śmierci.² Progresja choroby objawia się nasileniem zaburzeń układu oddechowego, pogorszeniem wyników badań czynnościowych płuc, postępującym włóknieniem płuc w obrazie TKWR, ostrą niewydolnością oddechową, a także śmiercią.⁴

Chorym z IPF mogą towarzyszyć takie choroby jak: nadciśnienie płucne, refluks żołądkowo-przełykowy, obturacyjny bezdech senny, otyłość, rozedma płuc.⁴

Przebieg choroby opisywany jest jako progresywny spadek subiektywnej i obiektywnej czynności płuc, aż do śmierci z powodu niewydolności oddechowej lub powikłań związanych z chorobami towarzyszącymi. Rokowanie w IPF jest złe, mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi 2-3 lata, a 5 lat przeżywa <20% chorych bez względu na

zastosowaną terapię. Wyjątkiem jest przeszczep płuc, który daje 5-letnie przeżycie 50-56% chorym.⁴ U 10-15% chorych rozwija się rak płuca.²

Przebieg choroby może być odmienny wśród różnych pacjentów. W większości przypadków IPF ma charakter postępujący, ale powolny, jednak może także przebiegać gwałtownie. U zdecydowanej mniejszości pacjentów z IPF stan zdrowia pozostaje stabilny przez dłuższy okres czasu.⁴

Część osób (5-10%) doświadcza gwałtownego zaostrzenia IPF, które może prowadzić do śmierci. Jeżeli przyczyną zaostrzenia nie jest choroba towarzysząca (zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma lub niewydolność serca), to w badaniu histopatologicznym stwierdza się obszar rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, rzadziej organizującego się zapalenia płuc.²

Najczęstszą przyczyną śmierci wśród pacjentów z IPF jest progresja choroby (36-72% zgonów).⁴ Gwałtowne zaostrzenia IPF wiążą się ze spadkiem czynności płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej. W retrospektywnym badaniu pacjentów z IPF przyjętych na oddział intensywnej terapii z powodu niewydolności oddechowej stwierdzono wysoką śmiertelność wśród chorych: 45% na oddziale intensywnej terapii oraz 61% w czasie hospitalizacji. Dodatkowo spośród pacjentów wypisanych ze szpitala, aż 92% osób zmarło w przeciągu 2 miesięcy (mediana) od wypisu.⁴

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

Tab. 5. Niekorzystne czynniki rokownicze w idiopatycznym włóknieniu płuc.^{2,4}

Czynniki bazowe	Czynniki długookresowe (w czasie obserwacji)
<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie duszności, - DL_{CO} <40% wartości przewidywanej, - spadek SaO₂ ≤88% w teście 6-minutowego marszu, - rozległość obszarów włóknienia i plastramiodu w TKWR, - nadciśnienie płucne. 	<ul style="list-style-type: none"> - narastanie duszności, - spadek FVC ≥10% przez 6 lub 12 miesięcy, - spadek DL_{CO} ≥15%. - spadek pęcherzykowo-włośniczkowego gradientu tlenu >15 mm Hg przez 12 miesięcy, - progresja włóknienia w TKWR.

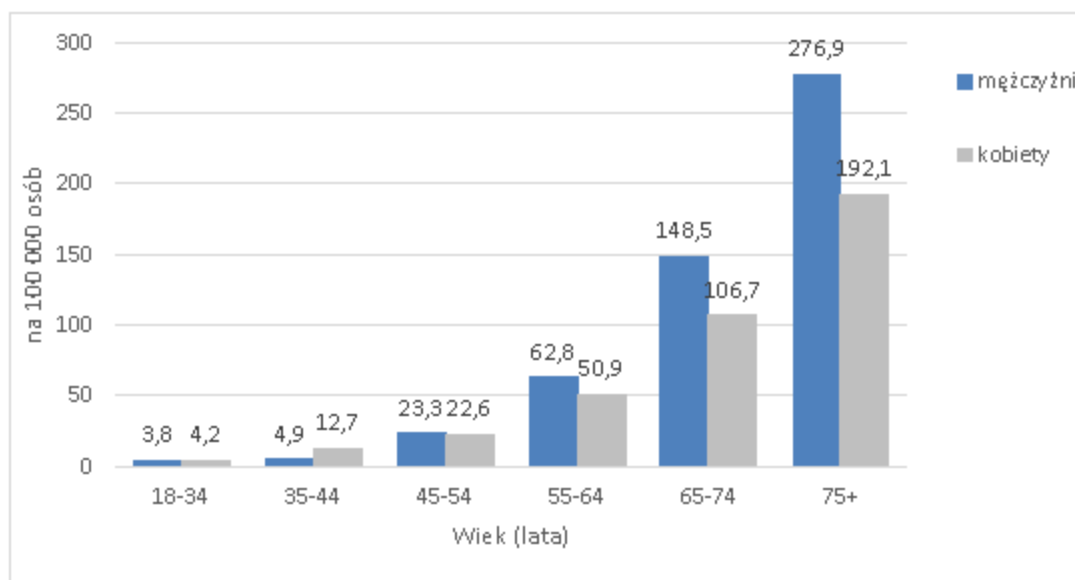
Idiopatyczne włóknienie płuc jest chorobą śmiertelną, dlatego obciążenie wśród pacjentów jest znaczne. Jakość życia związana ze stanem zdrowia pacjentów mierzona różnymi kwestionariuszami (np. kwestionariusz Szpitala Świętego Jerzego, ang. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) spada wraz z pogarszaniem się stanu pacjenta, gdy zmuszony jest ograniczyć codzienne aktywności, wymaga podawania tlenu, jest osłabiony i zależny od innych.^{8,9} Interwencje rekomendowane w idiopatycznym włóknieniu płuc np. przez NICE¹⁷ czy ATS/ERS/JRS/ALAT¹⁵ mają na celu wydłużenie oraz zwiększenie jakości życia chorego.

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

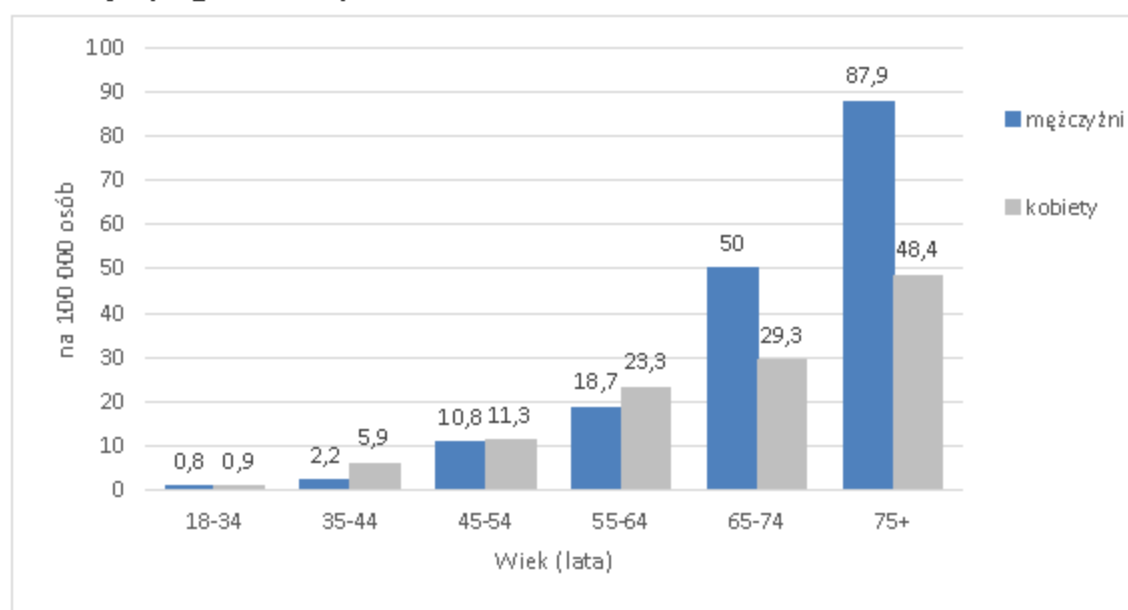
Częstość występowania idiopatycznego włóknienia płuc na świecie wynosi 14-42/100 000 mężczyzn i 7-13/100 000 kobiet. Chorobowość na IPF wzrasta wraz z wiekiem i w grupie wiekowej >75 lat przekracza 175/100 000. Średni wiek chorych w chwili rozpoznania choroby wynosi 66 lat. Częstość występowania IPF w Polsce jest nieznana.²

W badaniu Raghu 2006 oceniano chorobowość IPF w zależności od wieku, płci oraz definicji choroby. Na podstawie szerokiej definicji choroby stwierdzono, iż dla osób w wieku powyżej 75 roku życia chorobowość wynosi 276,9/100 000 mężczyzn i 192,1/100 000 kobiet (Ryc. 2). Natomiast na podstawie wąskiej definicji choroby chorobowość w tej grupie wiekowej wynosi 87,9/100 000 mężczyzn i 48,4/100 000 kobiet (Ryc. 3).

Ryc. 2. Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie szerokiej definicji choroby* (Raghu 2006¹⁹).



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

Ryc. 3. Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie wąskiej definicji choroby* (Raghu 2006¹⁰).

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

Chorobowość IPF w Europie waha się od 1,25/100 000 osób w Belgii do 23,4/100 000 osób w Norwegii. W USA wskaźnik ten osiąga większą wartość - do 63/100 000.¹¹

Chorobowość i zapadalność na IPF w Polsce nie jest znana. Na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących krajów europejskich zawartych w przeglądzie systematycznym Nalysnyk 2012¹¹ (Tab. 6) oszacowano, iż zapadalność w Polsce może wynosić 600-1800 zachorowań/rok, a chorobowość maksymalnie 5600 chorych.¹²

Tab. 6. Chorobowość i zapadalność na idiopatyczne włóknienie płuc w krajach europejskich, USA i Japonii.¹¹

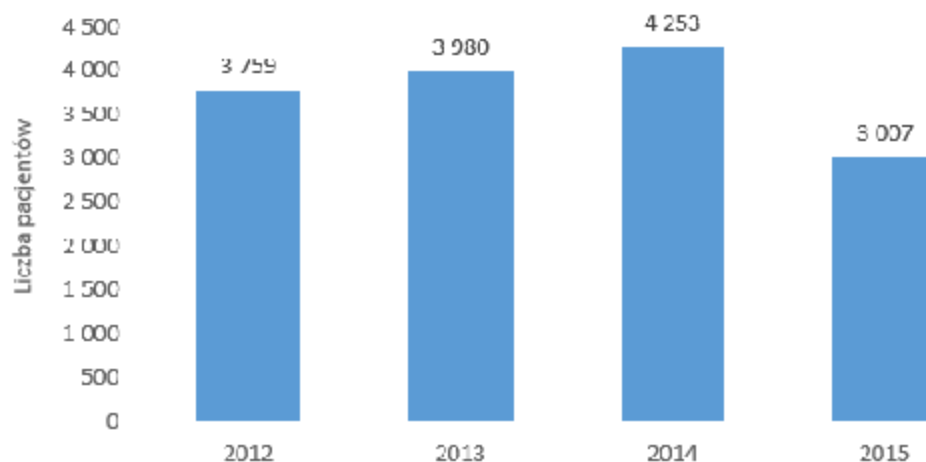
Kraj	Chorobowość	Zapadalność
Belgia	1,25/100 000	0,22/100 000
Czechy	12,1/100 000	0,94/100 000 1,58/100 000*
Finlandia	16-18/100 000	b.d.
Norwegia	23,4/100 000	4,3/100 000
Grecja	3,4/100 000	0,93/100 000
Wielka Brytania	b.d.	7,94/100 000
USA	27,9-63/100 000	8,8-17,4/100 000
Japonia	2,95/100 000	b.d.

* w rejonie 4 najważniejszych ośrodków diagnostycznych

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Haliny Batura-Gabryel (Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc) przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla pirfenidonu liczba chorych na IPF w Europie może wynosić 15-18/100 000, a zapadalność 5/100 000/rok. Według oszacowań własnych eksperta liczba chorych na IPF w Polsce wynosi 200-400 osób.³⁶ W analizie weryfikacyjnej nintedanibu przedstawiono natomiast opinie dwóch ekspertów, zgodnie z którymi w Polsce liczba chorych na IPF wynosi 2-3 tys. (wg piśmiennictwa), a w zaproponowanym programie lekowym w Polsce nintedanibem leczonych będzie 200-350 pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Na Ryc. 4 przedstawiono liczbę pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10 J84.1 (Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem) w okresie od 2012 do 2015 r., zgodnie z danymi przekazanymi AOTMiT przez NFZ dnia 16 września 2015 roku. Podane liczebności nie odnoszą się bezpośrednio do populacji chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc, gdyż obejmują również inne jednostki chorobowe (klasyfikacja przedstawiona w rozdziale 2.1). Uniemożliwia to jednoznaczne określenie populacji docelowej.

Ryc. 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J84.1 – Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem na podstawie danych NFZ w okresie 2012-2015 (AWA nintedanib³⁷).



Idiopatyczne włóknienie płuc jest dużym obciążeniem z perspektywy społeczno-ekonomicznej. Według danych ubezpieczeniowych w 2011 roku średni roczny koszt leczenia pacjenta chorego na idiopatyczne włóknienie płuc wynosił 59 379 USD z czego 36,6% (21 732 USD) wydane zostało na leczenie związane z układem oddechowym.¹³ Inne dane sugerują, że w latach 2001-2008 całkowity koszt leczenia pacjentów z IPF wynosił 26 000 USD/osoborok i był o około 12 000 USD wyższy niż koszt leczenia pacjentów kontrolnych. Również obciążenie społeczne jest znaczne ze względu na liczne ograniczenia i symptomy takie jak duszności, kaszel, znaczące osłabienie fizyczne, choroby układu krążenia, nowotwór płuc, które znacząco obniżają jakość życia pacjenta oraz jego najbliższych.⁹

W Polsce wartość zrealizowanych świadczeń zdrowotnych w zakresie samoistnego włóknienia płuc wynosiła 15 616 395 PLN w 2013 roku oraz 16 585 615 PLN w 2014 roku. W przypadku osób ubezpieczonych w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych w 2013 roku odnotowano 96,9 tys. dni absencji chorobowej związanych z rozpoznaniem ICD-10 J84 – inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc z czego 59,1 tys. dni absencji (60,99%) wśród mężczyzn. W 2012 roku wydatki związane z niezdolnością do pracy w wyniku choroby J84 wynosiły 16 565,8 tys. PLN. Renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej inną chorobą tkanki śródmiąższowej płuc (J84) pobierało w 2012 roku 820 osób na łączną kwotę 9681,9 tys. PLN. W 2013 roku z tytułu innych chorób tkanki śródmiąższowej płuc (J84) co najmniej jedno zaświadczenie lekarskie wydano 5,2 tys. osobom. Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego z tytułu innych chorób tkanki śródmiąższowej płuc (J84) wynosiła 13,37 dnia.¹⁴

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Brak jest polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. Odnaleziono międzynarodowe wytyczne kliniczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, aktualizacja 2015), brytyjskie wytyczne NICE (2013), wytyczne francuskie FNRC i NCCRLD (2014), hiszpańskie wytyczne SEPAR, wytyczne niemieckie (2013) oraz portugalskie (2016). Odnalezione rekomendacje i zalecenia opisano szczegółowo w dalszej części rozdziału oraz podsumowano w Tab. 10.

Według najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT¹⁵ z 2015 roku oraz wytycznych portugalskich¹⁶ z 2016 roku preparatami o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc są nintedanib oraz pirfenidon. Należy podkreślić, że wszystkie pozostałe przytoczone w tym rozdziale wytyczne kliniczne zostały opublikowane przed 15.01.2015 roku, a więc przed datą rejestracji nintedanibu (Ofev®) przez EMA. Według tych wytycznych pirfenidon jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc.^{19,20,21,24} Wytyczne zalecają również stosowanie optymalnego leczenia objawowego, długotrwałą tlenoterapię, rehabilitację oddechową oraz transplantację płuc.

Dla dobrze poinformowanych pacjentów, świadomych ewentualnych działań niepożądanych oraz możliwych małych korzyści, można rozważyć wybór leku spośród terapii o słabych rekomendacjach przeciwko ich stosowaniu (omówione poniżej w rozdziale 2.1.5.1, Tab. 7).⁴

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

W przypadku każdego pacjenta należy odpowiednio wcześniej rozważyć wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia płuc i ewentualnie zarejestrować chorego do grupy oczekujących na transplantację.²

W wytycznych SEPAR (z 2013 roku)²⁰ opisano wyniki badania II fazy nintedanibu (TOMORROW) i wskazano na jego potencjalne zastosowanie w IPF, zastrzegając jednak, że niezbędne są wyniki ówczesznie trwających badań III fazy nintedanibu.

2.1.5.1 Wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011+ aktualizacja 2015)^{4,15}

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

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

Rekomendacje dotyczące poszczególnych terapii w IPF przedstawiono w Tab. 7 na podstawie dokumentu z 2011 roku z uwzględnieniem zmian z 2015 roku.

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

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

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

Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia IPF na podstawie wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, 2015).

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

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

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

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

2.1.5.2 Wytyczne portugalskie (2016)¹⁶

Wytyczne te powstały we współpracy Portugalskiego Towarzystwa Pulmonologii, Portugalskiego Towarzystwa Radiologii i Medycyny Nuklearnej oraz Portugalskiego Towarzystwa Anatomii Patologicznej.

Według wytycznych każda strategia terapeutyczna w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc powinna być ustalana indywidualnie biorąc pod uwagę potencjalne zyski i straty.

W wytycznych przedstawione zostały badania potwierdzające skuteczność nintedanibu oraz pirfenidonu. Autorzy zalecają stosowanie tych dwóch leków spowalniających

rozwój choroby. Wśród interwencji niefarmakologicznych autorzy zalecają rehabilitację oddechową oraz terapię tlenową, które podnoszą jakość życia chorego. Ponadto w uzasadnionych przypadkach rekomendowany jest przeszczep płuc, który znacząco zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć (do 56% pacjentów po przeszczepie przeżywa powyżej 5 lat; przeżywalność 10-letnia wynosi 30%). Zalecane również jest leczenie chorób współistniejących takich jak refluks żołądkowo-przełykowy oraz nadciśnienie płucne.

W przypadku nagłego zaostrzenia choroby autorzy wytycznych zalecają podanie dużej dawki kortykosteroidów oraz antybiotyków o szerokim spektrum działania pomimo braku przekonujących dowodów co do skuteczności tej interwencji. O podaniu środków immunosupresyjnych należy zdecydować w każdym przypadku indywidualnie.

W leczeniu paliatywnym należy zwiększać jakość życia pacjenta poprzez leczenie symptomów np. za pomocą kodeiny i morfiny. Ponadto zaleca się wsparcie psychologiczne dla chorego oraz jego najbliższych.

2.1.5.3 Wytyczne NICE (2013)

W wytycznych z 2013 r. eksperci wskazują, że nie istnieją wystarczające dowody potwierdzające skuteczność któregośkolwiek z leków w idiopatycznym włóknieniu płuc.¹⁷

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

- ambrisentan,
- azatioprynę,
- bosentan,
- kotrimoksazol,
- mykofenolat mofetylu,
- prednizolon,
- sildenafil,
- warfarynę.

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

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

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

W 2013 r. wydano jednak pozytywną opinię dotyczącą stosowania pirfenidonu u pacjentów z IPF. Pirfenidon rekomendowany jest w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc jedynie u osób, u których natężona pojemność życiowa płuc (FVC) mieści się w zakresie 50%-80% prawidłowej FVC. Eksperci NICE wskazują także jako warunek

stosowania pirfenidonu uzgodnienie niższej ceny leku przez producenta w ramach PAS (ang. *Patient Access Scheme*). Leczenie pirfenidonem należy przerwać, jeżeli stwierdzona zostanie progresja choroby (spadek FVC o $\geq 10\%$ w ciągu 12 miesięcy). W wytycznych zaznaczone jest, że w przypadku osób, które nie spełniają kryterium FVC, ale już stosują pirfenidon, należy kontynuować leczenie.¹⁸

W styczniu 2016 r. eksperci NICE wydali pozytywną rekomendację także dla nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, jedynie u osób, u których natężona pojemność życiowa płuc mieści się w zakresie 50%-80% prawidłowej FVC. W rekomendacji uwzględniono warunek, jakim jest zapewnienie przez wnioskodawcę nintedanibu po cenie uzgodnionej w ramach PAS. Leczenie nintedanibem należy przerwać, jeżeli stwierdzona zostanie progresja choroby (spadek FVC o $\geq 10\%$ w ciągu 12 miesięcy). W wytycznych zaznaczone jest, że w przypadku osób, które nie spełniają kryterium FVC, ale już stosują nintedanib, należy kontynuować leczenie.²⁴

2.1.5.4 Wytyczne FNRC i NCCRLD (2014)¹⁹

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

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

- brak rekomendacji dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z IPF, gdyż wykazano jej wpływ na zwiększanie śmiertelności wśród chorych,
- brak rekomendacji dla monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami (wyjątkiem mogą być pacjenci z zaostrzeniem IPF),
- ambrisentan nie jest wskazany w leczeniu IPF,
- wg aktualnie dostępnych danych pirfenidon jest jedynym skutecznym lekiem w IPF oraz jedynym lekiem zatwierdzonym i dopuszczonym do obrotu w tym wskazaniu.

2.1.5.5 Wytyczne SEPAR (2013)²⁰

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

Rekomendacje wydane przez SEPAR dotyczące farmakoterapii w IPF przedstawiono w Tab. 8.

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

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

Tab. 8. Rekomendacje SEPAR (2013) dotyczące farmakoterapii IPF.

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

2.1.5.6 Wytyczne niemieckie (2013)²¹

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

Do wytycznych wprowadzono następujące zmiany:

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

2.1.5.7 Podsumowanie

Według aktualnych wytycznych klinicznych lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc są nintedanib i pirfenidon. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w czasie kiedy powstała większość wymienionych rekomendacji (z wyjątkiem ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 i portugalskich 2016) nintedanib nie był jeszcze zarejestrowany we wskazaniu IPF.

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

Opcją terapeutyczną zalecaną w wytycznych oraz aktualnie refundowaną w Polsce w leczeniu IPF jest pirfenidon. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. pirfenidon jest refundowany i podawany bezpłatnie w programie lekowym. Dokładny przegląd interwencji refundowanej umieszczono w Tab. 9.

Zgodnie z aktualnym w dniu publikacji analizy weryfikacyjnej dla wniosku o objęcie refundacją leku Ofev® (nintedanib) obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w Polsce w leczeniu IPF finansowane ze środków publicznych były:

- azathioprinum,
- cyclophosphamidum,
- methylprednisolonum.

Środki te były refundowane mimo negatywnych opinii wytycznych postępowania w IPF. W przypadku azathioprinum oraz cyclophosphamidum śródmiąższowe zapalenie płuc objęte było finansowaniem w zakresie pozarejestacyjnych wskazań objętych refundacją. W przypadku substancji czynnej methylprednisolonum jedynym produktem leczniczym zawierającym wśród wskazań rejestacyjnych w ChPL śródmiąższowe choroby płuc był Meprelon®.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych azathioprinum oraz cyclophosphamidum są refundowane w śródmiąższowym zapaleniu płuc z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc. Methylprednisolonum jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z rejestrem produktów leczniczych jedynym preparatem zawierającym methylprednisolonum, który wśród wskazań w ChPL ma śródmiąższowe choroby płuc takie jak zwłóknienie płuc jest Meprelon®. Jednakże według wytycznych wymienionych w rozdziale 2.1.5 leczenie powyższymi substancjami posiada negatywną rekomendację.

Podsumowanie oraz zestawienie wytycznych przedstawionych powyżej zostało zebrane w Tab. 10.

Tab. 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w idiopatycznym włóknieniu płuc.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa*	Urzędowa Cena Zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie z łącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]
Pirfenidonum	Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	63 szt.	59027 68001 112	2017-01-01	2 lata	1156.0, Pirfenidon	2 322,00	2 438,10	2 438,10	B.87	bezpłatny	0
Pirfenidonum	Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	252 szt.	59027 68001 129	2017-01-01	2 lata	1156.0, Pirfenidon	9 288,00	9 752,40	9 752,40	B.87	bezpłatny	0

Tab. 10. Podsumowanie wytycznych postępowania w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc.

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji
Wytyczne postępowania w przypadku IPF.	<p data-bbox="181 331 882 363">Wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT (2011+ aktualizacja 2015)^{4,15}</p> <p data-bbox="412 384 1003 416">Silne rekomendacje pozytywne (jakość dowodów*):</p> <ul data-bbox="461 424 1402 491" style="list-style-type: none"> - Długotrwała tlenoterapia u pacjentów z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1). - Transplantacja płuc (1). <p data-bbox="412 504 804 536">Słabe rekomendacje pozytywne**:</p> <ul data-bbox="461 544 1245 730" style="list-style-type: none"> - Rehabilitacja oddechowa (2). - Kortykosteroidy u pacjentów z zaostrzeniem IPF (1). - Leczenie bezobjawowego refluksu żołądkowo-przełykowego (1). - Nintedanib (3). - Pirfenidon (3). <p data-bbox="412 743 815 775">Słabe rekomendacje negatywne***:</p> <ul data-bbox="461 783 1532 930" style="list-style-type: none"> - Acetylocysteina (2). - Mechaniczna wentylacja u pacjentów z niewydolnością oddechową spowodowaną IPF (2). - Sildenafil (3). - Bosentan, macitentan (2). <p data-bbox="412 943 775 975">Silne rekomendacje negatywne:</p> <ul data-bbox="461 983 1272 1358" style="list-style-type: none"> - Kortykosteroidy (1). - Kolchicina (1). - Cyklosporyna A (1). - Terapia skojarzona kortykosteroidami i immunomodulatorami (2). - Interferon γ 1b (4). - Etanercept (3). - Leczenie przeciwzakrzepowe (warfaryna) (3). - Terapia skojarzona acetylocysteiną, azatiopryną i prednizonem (2). - Selektywny antagonist receptoru endoteliny (ambrisentan) (2). - Imatynib (3).

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji
	<p>*4 stopnie jakości dowodów: wysoki (4), średni (3), niski (2) i bardzo niski (1)</p> <p>**Terapia może być stosowana u większości pacjentów, ale w przypadku mniejszości pacjentów niezastosowanie terapii może być uzasadnione</p> <p>***Terapia nie powinna być stosowana u większości pacjentów, ale w przypadku mniejszości pacjentów jej zastosowanie może być uzasadnione</p>
Wytyczne NICE (2013) ¹⁷	
Wytyczne postępowania w przypadku IPF.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wydano pozytywną opinię dotyczącą leczenia chorych za pomocą pirfenidonu w 2013 roku oraz dotyczącą leczenia nintedanibem w 2016 roku.²⁴ 2. Eksperti NICE w 2013 nie zalecali stosowania: <ul style="list-style-type: none"> - ambrisentanu, - azatiopryny, - bosentanu, - kotrimoksazolu, - mykofenolatu mofetylu, - prednizolonu, - sildenafilu, - warfaryny. 3. Dopuszczana jest terapia N-acetylocysteiną jednak po uprzednim poinformowaniu pacjenta o niepewności tej terapii. 4. Zaleca się stosowanie rehabilitacji oddechowej oraz w uzasadnionych przypadkach terapii tlenowej. Dodatkowo należy zwiększyć jakość życia pacjenta poprzez leczenie objawów takich jak kaszel. 5. W uzasadnionych przypadkach zaleca się transplantację płuc. 6. Zaleca się wsparcie psychologiczne dla chorego oraz jego najbliższych.
Wytyczne FNRC i NCCRLD (2014) ¹⁹	
	<p>Francuskie wytyczne są aktualizacją międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) oraz ich adaptacją do warunków krajowych.</p> <p>Autorzy wskazują najważniejsze różnice pomiędzy wytycznymi ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) a FNRC i NCCRLD (2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak rekomendacji dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z IPF, gdyż wykazano jej wpływ na zwiększanie śmiertelności wśród chorych,

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> - brak rekomendacji dla monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami (wyjątkiem mogą być pacjenci z zaostrzeniem IPF), - ambrisentan nie jest wskazany w leczeniu IPF, - wg aktualnie dostępnych danych pirfenidon jest jedynym skutecznym lekiem w IPF oraz jedynym lekiem zatwierdzonym i dopuszczonym do obrotu w tym wskazaniu.
Wytyczne SEPAR (2013) ²⁰	
Wytyczne postępowania w przypadku IPF.	<p>Wytyczne SEPAR (<i>Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery</i>) są aktualizacją międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011) oraz hiszpańskich wytycznych z 2003 roku.</p> <p>W tych wytycznych autorzy rekomendują stosowanie pirfenidonu.</p> <p>Nie rekomendują stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acetylocysteiny, - terapii skojarzonej steroidami, azatiopryną, acetylocysteiną, - leków przeciwzakrzepowych, - bosentanu, - steroidów, - terapii skojarzonej steroidami i immunomodulatorami, - kolchicyny, - cyklosporyny A, - etanerceptu, - interferonu γ.
Wytyczne niemieckie (2013) ²¹	
Wytyczne postępowania w przypadku IPF.	<p>Niemieckie wytyczne są tłumaczeniem, aktualizacją oraz adaptacją do warunków krajowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).</p> <p>Do wytycznych wprowadzono następujące zmiany:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekomendację dla zastosowania pirfenidonu zmieniono ze słabej negatywnej na słabą pozytywną, - rekomendację dla zastosowania antykoagulantów zmieniono ze słabej negatywnej na silną negatywną, - rekomendację dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną zmieniono ze słabej negatywnej na silną negatywną dla pacjentów ze zdiagnozowanym IPF.

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji
Wtyczne portugalskie (2016) ¹⁶	
Wtyczne postępowania w przypadku IPF.	<p>Autorzy wytycznych zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nintedanib oraz pirfenidon w celu spowolnienia postępu choroby, - rehabilitację oddechową oraz terapię tlenową w celu podniesienia jakości życia chorego, - przeszczep płuc w uzasadnionych przypadkach, - leczenie chorób współistniejących takich jak refluks żołądkowo-przełykowy oraz nadciśnienie płucne, - leczenie objawowe, - wsparcie psychologiczne. <p>Nie zaleca się stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acetylocysteiny w skojarzeniu z prednizonem i azatiopryną, - antykoagulantów, - interferonu gamma-1b, - środków zobojętniających, - środków przeciwzapalnych i rozszerzających naczynia.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc. Dokładne kryteria kwalifikacji do leczenia nintedanibem zawarte w programie lekowym przedstawiono poniżej²³:

[Redacted text block containing criteria for patient selection]

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Do kryteriów wyłączenia z programu lekowego należą:

[Redacted text block containing exclusion criteria]

Brak jest oficjalnych danych dotyczących liczebności populacji chorych na IPF w Polsce. Według danych epidemiologicznych oraz szacunków przedstawionych w rozdziale 2.1.4 liczba chorych na IPF w Polsce może wynosić od 200 do maksymalnie 5600 osób. Natomiast na Ryc. 4 przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J84.1 – Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem według danych NFZ. Należy jednak pamiętać, że kod ICD-10 J84.1 oprócz IPF obejmuje także rozlane zwłóknienie płuc, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych (kryptogenne) oraz zespół Hammana-Richa.

Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc Pani Prof. dr hab. n. med. Haliny Batury-Gabriel liczba chorych na IPF w Polsce wynosi 200-400.³⁶

3 Interwencja – Nintedanib (Ofev®)

3.1 Charakterystyka interwencji

Opis nintedanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ofev®,²²

Nazwa międzynarodowa	Nintedanib
Nazwa handlowa	Ofev®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE31 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	nintedanib
Postać	kapsułka miękka
Dawka	100 mg, 150 mg
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	dawka 100 mg: 30 kapsułek, 5909991206437 60 kapsułek, 5909991206444 dawka 150 mg: 30 kapsułek, 5909991206451 60 kapsułek, 5909991206468
Wniośkowane wskazanie	Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF).
Dawkowanie	150 mg 2 razy na dobę w 12-godzinnych odstępach lub 100 mg 2 razy na dobę w 12-godzinnych odstępach
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nintedanib należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów FGFR 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania ATP do tych receptorów i hamuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ponadto nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src).
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15.01.2015
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15.01.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF).
Status leku sierociego	Lek sierocy stosowany w idiopatycznym włóknieniu płuc
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie

3.1.2 Mechanizm działania

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

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

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

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

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

Dostosowanie dawki

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

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

Sposób podawania

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

3.1.4 Przeciwwskazania

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

3.1.5 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ofev®. U dwóch pacjentów w programie onkologicznym doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W badaniach INPULSIS jeden pacjent przypadkowo otrzymał dawkę 600 mg na dobę przez ogółem 21 dni. Wystąpiło inne niż poważne zdarzenie niepożądane (zapalenie nosa i gardła), które ustąpiło w okresie przyjmowania nieprawidłowej dawki, bez wystąpienia innych zgłoszonych zdarzeń. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie nintedanibu i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

3.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit:

- biegunka - w badaniu INPULSIS biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit odnotowanym u 62,4% pacjentów leczonych Ofev. Biegunkę należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i przeciwbiegunkowe produkty lecznicze, np. loperamid; biegunka może wymagać przerwania leczenia;
- nudności i wymioty - w razie utrzymywania się objawów pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym stosowania leków przeciwwymiotnych) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Czynność wątroby - podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, podwyższeniem stężenia bilirubiny i polekowym uszkodzeniem wątroby. Nie zaleca się leczenia Ofev pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

Krwawienia - zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień i otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań INPULSIS. Takich pacjentów należy leczyć nintedanibem tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe - należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Perforacja przewodu pokarmowego - ze względu na mechanizm działania pacjenci leczeni nintedanibem mogą być bardziej narażeni na perforację przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej.

Nadciśnienie - stosowanie nintedanibu może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi okresowo i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcja alergiczna - u osób z alergią na soję produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

3.1.7 Działania niepożądane

Nintedanib oceniano w badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1529 pacjentów chorujących na IPF. Dane o bezpieczeństwie przedstawione poniżej oparto na wynikach dwóch badań fazy III kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, w których wzięło udział 1061 pacjentów (badania INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2). W badaniach tych porównywano leczenie nintedanibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i placebo przez 52 tygodnie.

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

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

Tab. 12. Działania niepożądane nintedanibu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Małopłytkowość.	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Spadek masy ciała, zmniejszone łaknienie.	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwawienie.	Nadciśnienie.	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, bóle brzucha.	Wymioty.	Zapalenie trzustki.	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych.	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotran sferazy (GGT).	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP).	Polekowe uszkodzenie wątroby.

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Produkt leczniczy Ofev® powinien być dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Ofev® powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie rozpoznawania i leczenia IPF.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Nintedanib (Ofev®) aktualnie nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

3.2.1 Warunki refundacji dla nintedanibu

Oceniana technologia ma być dostępna i refundowana w ramach programu lekowego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1).

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Ofev® 150 mg x 60 kaps. - ██████████ Ofev® 100 mg x 60 kaps. - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)“.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak (szczegółowy opis w Analizie wpływu na budżet)

Tab. 14 Wnioskowane wskazanie.²³

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla nintedanibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii nintedanibem (Ofev®) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na idiopatyczne włóknienie płuc. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w ramach części B wykazu leków refundowanych (Leki dostępne w ramach programu lekowego), przy kategorii odpłatności „bezpłatne”.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- 2) podobnej skuteczności.

Ofev® jest preparatem zawierającym nintedanib w postaci kapsułki miękkiej wskazanym w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Obecnie nie są refundowane

żadne preparaty z tą samą substancją czynną. W tym samym wskazaniu refundowany w ramach programu lekowego jest preparat Esbriet® zawierający substancję czynną pirfenidon (kod ATC: L04AX05). Pirfenidon refundowany jest w ramach grupy limitowej 1156.0, Pirfenidon. Wyżej wymienione substancje czynne mają odmienny mechanizm działania. Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Z kolei mechanizm działania pirfenidonu nie został do końca poznany. Uważa się, że pirfenidon ma działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne, dzięki czemu wpływa na syntezę i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Nintedanib (kod ATC: L01XE31) jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Należy do grupy ATC L01XE czyli inhibitorów kinaz proteinowych. Z tej grupy ATC w Polsce refundowane są m.in.: imatynib, erlotynib, sorafenib, sunitynib, dazatynib, ruksolitynib, temsirolimus. Jednakże żaden z leków z grupy ATC L01XE, refundowanych w Polsce, nie jest wskazany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Ponadto leki z tej grupy ATC, są refundowane w ramach oddzielnych grup limitowych, w ramach części B wykazu leków refundowanych (Leki dostępne w ramach programu lekowego) oraz części C (imatynib) (Leki stosowane w ramach chemioterapii).

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę różnice w mechanizmach działania nintedanibu oraz pirfenidonu i ich przynależność do różnych grup ATC, przyjęto, że preparat Ofev® kwalifikuje się do utworzenia nowej grupy limitowej. Warto nadmienić, że w części B wykazu leków refundowanych nie ma obecnie przypadku umieszczenia dwóch leków z innych grup ATC w jednej grupie limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii idiopatycznego włóknienia płuc przedstawiono poniżej.

AOTMiT oceniała zasadność refundacji nintedanibu dwukrotnie: w listopadzie 2015 roku we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych pacjentów oraz w lutym 2016 roku jako terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIb/IV, o utkaniu gruczolakeraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu. Oba wskazania zostały negatywnie ocenione przez AOTMiT, rekomendacje wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące nintedanibu.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Uchwała/Stano wisko /Opinia RK/RP
Stanowisko RP nr 146/2015 i 147/2015 z dnia 16 listopada 2015	Ofev® (nintedanib) we wskazaniu: leczenie IPF u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)”.	<p>Zalecenie: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Ofev® (nintedanib) we wskazaniu: leczenie IPF u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)”.</p> <p>Uzasadnienie: Brak jest danych jednoznacznie wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad objawowym leczeniem wspomagającym w zakresie przedłużania życia u chorych na IPF. Nie odnaleziono badań, które analizowałyby bezpieczeństwo oraz skuteczność wnioskowanej technologii w dłuższym niż roczny horyzoncie czasowym. Wyniki analiz farmakoeconomicznych wskazują, że w porównaniu z najlepszym leczeniem w spomagającym, wnioskowana technologia znajduje się znacznie powyżej progu przyjmowanego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce, niezależnie czy uwzględną się proponowany instrument dzielenia ryzyka czy też nie. Lek finansowany jest tylko w 3 krajach UE, w tym w żadnym o PKB porównywalnym z Polską.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2015 z dnia 17 listopada 2015	Ofev® (nintedanib) we wskazaniu: leczenie IPF u dorosłych pacjentów.	<p>Zalecenie: Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev® (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych pacjentów, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Ofev® (nintedanib) finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Niepewny wynik kliniczny w połączeniu z wysokimi kosztami leczenia skutkuje inkrementalnym wskaźnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym próg opłacalności. Jednak wątpliwości wobec modelowania mogą wskazywać, że terapia jest nieopłacalna w znacznie większym stopniu niż przedstawiono to w analizie załączonej do wniosku. Wysoki wpływ na budżet płatnika również nie przemawia za wydaniem pozytywnej rekomendacji.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Uchwała/Stano wisko /Opinia RK/RP
Stanowisko RP nr 8/2016 i 9/2016 z dnia 1 lutego 2016	Vargatef® (nintedanib) we wskazaniu terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.	<p>Zalecenie: RP uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu Vargatef® (nintedanib) we wskazaniu terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Uzasadnienie: Przy zaproponowanych przez wnioskodawcę cenie leku i instrumencie podziału ryzyka koszt uzyskania skromnego efektu klinicznego (wydłużenie mediany przeżycia z 10,3 do 12,6 m-cy) przekroczyłby aktualnie obowiązujący w Polsce próg efektywności kosztowej terapii.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016	Vargatef® (nintedanib) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	<p>Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vargatef® (nintedanib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej (nawet po uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka) względem podstawowego komparatora jakim jest monoterapia docetakselem.</p>

We wskazaniu „idiopatyczne włóknienie płuc” Agencja dwukrotnie oceniała pirfenidon. Pierwsza rekomendacja z 2013 roku była negatywna, jednak w 2016 roku pirfenidon uzyskał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT. Zalecenia Agencji wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono szczegółowo w Tab. 16.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Uchwała/Stano wisko /Opinia RK/RP
Stanowisko RP nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013	Esbriet® (pirfenidon) stosowany w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.	<p>Zalecenie: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.</p> <p>Uzasadnienie: Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na IPF, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi działaniami niepożądanymi.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Uchwała/Stano wis ko /Opini a RK/RP
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013	Esbriet® (pirfenidon) stosow any w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“.	Zalecenie: Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“. Uzasadnienie: zgodne ze stanowiskiem RP nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013.
Stanowisko RP nr 44/2016 i 45/2016 z dnia 16 maja 2016	Esbriet® (pirfenidon) stosow any w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“.	Zalecenie: RP uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem skorygowania zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uwzględnienia w nim dawki dziennej leku, gdyż wyższa dawka leku znacznie zmniejsza efektywność kosztową. Uzasadnienie: Dość mocne dowody naukowe potwierdzają, że pirfenidon po rocznej kuracji znacząco spowalnia spadek FVC i poprawia wydolność fizyczną. Eksperti kliniczni oraz europejskie towarzystwa lekarskie zalecają stosowanie leku wstępnie i warunkowo jedynie w łagodnej i umiarkowanej postaci IPF, gdyż chorzy nie mają innej, skutecznej alternatywy leczniczej. Z tego powodu mimo wysokiej ceny, pirfenidon jest refundowany w wielu krajach europejskich, w tym kilku o podobnym do Polski PKB per capita. Brak finansowania tego leku generuje duże nieuwzględnione koszty dla systemu (zasiłki, renty, hospitalizacje).
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2016 z dnia 16 maja 2016	Esbriet® (pirfenidon) stosow any w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“.	Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)“, w ramach nowej grupy limitowej. Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa, że aktualne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka terapia pirfenidonom jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na niewielką różnicę względem progu opłacalności należy rozważyć pogłębienie proponowanego RSS. Dodatkowym warunkiem refundacji powinno być zabezpieczenie przez wnioskodawcę odpowiedniej ilości opakowań leku zapewniając dostęp dla wszystkich chorych.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla nintedanibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,

- Francja - <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada - <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Zidentyfikowano rekomendacje zagranicznych agencji HTA dotyczące finansowania nintedanibu ze środków publicznych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc:

- NICE 2016 (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- HAS 2015 (*Haute Autorité de Santé*),
- CADTH 2015 (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC 2015 (*Scottish Medicines Consortium*),
- NCPE 2015 (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- TLV 2015 (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*),
- G-BA 2015 (*Gemeinsame Bundesausschuss*),
- ZiN 2015 (*Zorginstituut Nederland*),
- PHARMAC 2016 (*Pharmaceutical Management Agency*),
- AWMSG 2016 (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W większości z odnalezionych dokumentów agencje HTA pozytywnie oceniły możliwość finansowania nintedanibu ze środków publicznych u pacjentów z IPF. Jedynie irlandzka agencja NCPE wydała negatywną rekomendację ze względu na brak efektywności kosztowej terapii przy wnioskowanej cenie leku. Dokładniejsze rekomendacje zebrano w Tab. 17.

Na stronach agencji norweskiej oraz australijskiej nie udało się znaleźć informacji odnośnie statusu finansowania nintedanibu.

Tab. 17. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu ze środków publicznych.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE (Wlk. Brytania) 2016 ²⁴	<p>NICE rekomenduje stosowanie nintedanibu u pacjentów z IPF z uwzględnieniem następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC pacjenta wynosi 50-80% wartości przewidywanej, - wnioskodawca zapewni nintedanib po cenie uzgodnionej w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>), - koniec terapii nastąpi w przypadku progresji choroby (potwierdzonej na podstawie spadku FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej) w okresie 12 miesięcy.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS (Francja) 2015 ²⁵	<p><u>HAS rekomenduje finansowanie nintedanibu</u> w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Eksperci wskazują, iż nintedanib może być stosowany jako alternatywa dla pirfenidonu u pacjentów z potwierdzonym klinicznie IPF z FVC $\geq 50\%$ wartości przewidywanej i DL_{CO} $\geq 30\%$. Terapia powinna być nadzorowana przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu IPF.</p> <p>Komitet Przejrzystości HAS ocenił nintedanib jako przynoszący umiarkowaną rzeczywistą korzyść pod kątem skuteczności klinicznej oraz ciężkości stanu klinicznego.</p>
CADTH (Kanada) 2015 ²⁶	<p><u>CADTH rekomenduje finansowanie nintedanibu</u> w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC pacjenta wynosi $\geq 50\%$ wartości przewidywanej, - koniec terapii nastąpi w przypadku spadku FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia, - terapia powinna być nadzorowana przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu IPF, - koszty leczenia nintedanibem nie mogą przekraczać kosztów leczenia pirfenidonem.
SMC (Szkocja) 2015 ²⁷	<p><u>SMC rekomenduje finansowanie nintedanibu</u> w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych pacjentów z FVC $\leq 80\%$ wartości przewidywanej.</p> <p>Warunkiem finansowania jest utrzymanie ceny nintedanibu ustalonej w ramach PAS na tym samym bądź niższym poziomie.</p>
NCPE (Irlandia) 2015 ²⁸	<p><u>NCPE nie rekomenduje finansowania nintedanibu</u> we wskazaniu: idiopatyczne włóknienie płuc ze względu na brak efektywności kosztowej terapii przy wnioskowanej cenie leku.</p>
TLV (Szwecja) 2015 ²⁹	<p><u>TLV rekomenduje finansowanie nintedanibu</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (refundacja od 22.05.2015).</p> <p>Nintedanib został porównany z pirfenidonem, który zdaniem TLV jest odpowiednim komparatorem dla leku. Transplantacja płuc nie stanowi dobrego komparatora, gdyż nintedanib nie zastąpi tej procedury medycznej.</p> <p>Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych leków. Cena nintedanibu była niższa od ceny pirfenidonu.</p>
G-BA (Niemcy) 2015 ³⁰	<p>Nintedanib (Ofev®) uzyskał status leku związanego z niewielką dodatkową korzyścią. Przyznanie statusu niewielkiej dodatkowej korzyści wynikało ze skuteczności leku w ostrych zaostrzeniach, poprawie jakości życia oraz z ryzyka zdarzeń niepożądanych, które nie przewyższało uzyskanych korzyści z terapii Ofev®.</p>
ZiN (Holandia) 2015 ³¹	<p><u>Nintedanib uzyskał rekomendację</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Jego zastosowanie uwarunkowane jest maksymalnie takim samym lub niższym kosztem niż koszt terapii pirfenidonem.</p>
PHARMAC (Nowa Zelandia) 2016 ³²	<p><u>PHARMAC rekomenduje finansowanie nintedanibu</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc pod warunkiem, że koszt leczenia będzie taki sam lub niższy niż leczenia pirfenidonem.</p> <p>Terapia powinna zostać wstrzymana jeżeli nastąpi spadek FVC o $\geq 10\%$ w wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG (Walia) 2016 ³³	<u>Nintedanib uzyskał pozytywną rekomendację AWMSG.</u>

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest pirfenidon, dostępny bezpłatnie w programie lekowym.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Pirfenidon							
Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	63 szt.	5902768 001112	2 322,00	2 438,10	2 438,10	bezpłatny	0
Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	253 szt.	5902768 001129	9 288,00	9 752,40	9 752,40	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną.³⁴ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).¹

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 lekami o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc są pirfenidon i nintedanib.¹⁵ Pirfenidon, uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT³⁵ i zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego.

W związku z powyższym, jako komparator dla nintedanibu przyjęto pirfenidon. Jest to istniejąca praktyka medyczna w Polsce.

Zgodnie z praktyką kliniczną wskazaną w opinii eksperta otrzymanej przez AOTMiT i umieszczonej w dokumencie analizy weryfikacyjnej dla pirfenidonu, w Polsce chorzy poddawani są jedynie leczeniu objawowemu.³⁶ Dodatkowo w opinii zawartej w analizie weryfikacyjnej dla nintedanibu eksperci wskazali, iż u pacjentów z IPF w Polsce stosuje się leki przeciwko refluksowi żołądkowo-przełykowemu (GERD), tlenoterapię domową i przeszczepienie płuc. Podkreślono, iż w Polsce brak jest skutecznego leczenia stosowanego w IPF.³⁷

Transplantacja płuc nie stanowi dobrego komparatora, gdyż nintedanib nie zastąpi tej procedury medycznej.

Leki przeciwko refluksowi żołądkowo-przełykowemu (np. inhibitory pompy protonowej) nie stanowią dobrego komparatora, gdyż nie stanowią leczenia przyczynowego IPF, ale leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, czyli choroby często współtowarzyszącej IPF.

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Według wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT¹⁵ jedynymi farmakoterapiami o potwierdzonej skuteczności w idiopatycznym włóknieniu płuc są terapie pirfenidonem i nintedanibem. Potwierdzają to np. pozytywne opinie ekspertów NICE w sprawie leczenia pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc za pomocą pirfenidonu¹⁸ oraz nintedanibu.²⁴

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. pirfenidon jest refundowany w programie lekowym leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

W związku z powyższymi, zasadnym jest, aby w przeglądzie systematycznym skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu porównać z pirfenidonem.

3.3.2 Charakterystyka komparatora

Opis pirfenidonu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet[®],³⁸

Nazwa międzynarodowa	pirfenidon
Nazwa handlowa	Esbriet [®]
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AX05 (leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne)
Postać	kap sułka twarda
Dawka	267 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	63 kapsułki (1 x 63), 3837000141467 63 kapsułki (1 x 21 i 1 x 42), 3837000141436 252 kapsułki, 3837000141443 270 kapsułek, 3837000141450
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28.02.2011
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
Wnio skowane wskazanie	Produkt leczniczy Esbriet [®] jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF) u osób dorosłych.

3.3.2.1 Dawkowanie

Dorośli

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

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

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

Pacjenci, u których leczenie produktem Esbriet[®] zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania dawki do zalecanej dawki dobowej.

W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania

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

Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka: pacjentom, u których występuje łagodna do umiarkowanej reakcja nadwrażliwość na światło lub wysypka, należy przypomnieć o zaleceniu stosowania filtra przeciwsłonecznego w ciągu dnia i unikania ekspozycji na słońce. Dawkę produktu Esbriet® można zmniejszyć do 3 kapsułek na dobę (1 kapsułka 3 razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet® na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki.

Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem. Po ustąpieniu wysypki produkt Esbriet® może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

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

3.3.2.2 Przeciwwskazania

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

3.3.2.3 Działania niepożądane

W Tab. 19 zestawiono działania niepożądane pirfenidonu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Tab. 19. Działania niepożądane pirfenidonu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstotścią większą niż w grupie placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	infekcja górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego.	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	agranulocytoza.*
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	obrzęk naczynioruchowy.*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłow stręt.	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu.	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	bezsenna.	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy.	zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, letarg.	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	uderzenia gorąca.	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, kaszel, kaszel z odkrztuszaniem.	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	niestrawność, nudności, biegunka.	choroba refluksowa przełyku, wymioty, rozdęcie brzucha, dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, zaparcie, wzdęcia.	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.	-	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT.*
Zaburzenia skóry i tkanki po skórnej	reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka.	świąd, rumień, suchość skóry, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa, wysypka swędząca.	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle mięśni, bóle stawów.	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu po daniu	zmęczenie.	osłabienie, nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej.	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	oparzenia słoneczne.	-	-

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

3.3.2.4 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Podawano wielokrotne dawki pirfenidonu sięgające dawki 4806 mg/dobę w postaci sześciu kapsułek 267 mg trzy razy na dobę zdrowym dorosłym ochotnikom w 12-dniowym okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane były łagodne, przemijające i takie same jak najczęściej zgłaszane działania niepożądane pirfenidonu.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe z monitorowaniem parametrów życiowych i ścisłą obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

3.3.2.5 Mechanizm działania

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i interleukina 1-beta (IL-1 β); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

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

3.4 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.¹ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych,
- 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).

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

3.4.1 Związek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) z klinicznie istotnymi punktami końcowymi

Wg du Bois 2012 w badaniach dotyczących chorób sierocych wybór punktu końcowego, jakim jest zgon z dowolnej przyczyny wydaje się być pozbawiony realizmu.³⁹ Wybór zastępczych oraz złożonych punktów końcowych do oceny skuteczności leków w idiopatycznym włóknieniu płuc był wielokrotnie stosowany i zaakceptowany.⁴⁰ 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.³⁹

Pomiar zmiany natężonej pojemności życiowej płuc jest powszechnie stosowany oraz akceptowany, także przez opiniotwórcze towarzystwa naukowe (m. in. AST, ERS) oraz agencje regulacyjne. FVC uznawane jest za łatwe do pomiaru w praktyce klinicznej, a przy tym zapewniające najbardziej wystandaryzowany oraz obiektywny sposób monitorowania progresji choroby.^{4,39,40}

Wykazano, iż niska wartość natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) 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 (HROoL).³⁹

Ponadto spadek FVC o >5% i >10% wartości przewidywanej w ciągu 6 lub 12 miesięcy związany jest z krótszym czasem przeżycia.^{4,39}

4 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016¹ poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 20) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 3.4. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych (z wykluczeniem opisów przypadku oraz serii przypadków lub innych badań opisowych dotyczących mniej niż 10 pacjentów), czy rejestrów pacjentów.

Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis po dtypu
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 równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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.

Typ badania	Rodz aj badania	Opis po dtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

5 Problem decyzyjny wg PICOS

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Biorąc pod uwagę dane zebrane w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego zaprojektowano strategię wykonania analizy HTA według schematu PICOS, którą przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21 Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Populacja	Dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).
Interwencja	Nintedanib (stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL).
Komparatory	Pirfenidon, Placebo (komparator na potrzeby porównania pośredniego).
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> - 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. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
Typ badań	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.

6 Aneks

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

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 31.01.2017 r. Informacje o finansowaniu zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 26.04.2017 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 3.3
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z pirfenidonem
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
opis kw erend przeprowadz onych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
opis procesu selekcji badań w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
§ 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.	-

6.2 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc

W wyniku wstępnego wyszukiwania w bazie MEDLINE badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc, zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne (TOMORROW⁴³, INPULSIS-1⁴⁴, INPULSIS-2⁴⁴ i Ogura 2014⁴²). W odnalezionych badaniach komparatorem dla nintedanibu było placebo.

Odnalezione badania zestawiono w Tab. 22.

Tab. 22 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w IPF.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)
TOMORROW ⁴³	międzynarodowe (25 państw), wieloośrodkowe (92)	432	12 miesięcy	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowany m nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib: 50 mg/d (86), 50 mg/BID (86), 100 mg/BID (86), 150 mg/BID (85)	placebo (85)
INPULSIS-1 ⁴⁴	międzynarodowe (24 państwa), wieloośrodkowe (205)*	515	52 tyg.	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowany m nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (309)	placebo (206)
INPULSIS-2 ⁴⁴		551	52 tyg.	osoby powyżej 40 r.ż. z IPF zdiagnozowany m nie później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (331)	placebo (220)

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)
Ogura 2014 ⁴²	wieloośrodkowe, Japonia	50	14-28 dni	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowany mIPF 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); nintedanib 100 mg/ BID + pirfenidon 600 mg/TID (4); nintedanib 150 mg/ BID (11); nintedanib 150 mg/ BID + pirfenidon 200-600 mg/TID (13)	placebo (7); placebo + pirfenidon 600 mg/TID(5)

*dane w publikacji źródłowej podane łącznie dla obu badań INPULSIS

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc.....	7
Tab. 2. Kryteria zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) w obrazie TKWR wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	10
Tab. 3. Kryteria histopatologiczne zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	11
Tab. 4. Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	12
Tab. 5. Niekorzystne czynniki rokownicze w idiopatycznym włóknieniu płuc.....	13
Tab. 6. Chorobowość i zapadalność na idiopatyczne włóknienie płuc w krajach europejskich, USA i Japonii.....	15
Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia IPF na podstawie wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011, 2015).	19
Tab. 8. Rekomendacje SEPAR (2013) dotyczące farmakoterapii IPF.	22
Tab. 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w idiopatycznym włóknieniu płuc.	24
Tab. 10. Podsumowanie wytycznych postępowania w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc.....	25
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	31
Tab. 12. Działania niepożądane nintedanibu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.	35
Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.....	36
Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.....	37
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące nintedanibu.....	39
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych.....	40
Tab. 17. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania nintedanibu ze środków publicznych.....	42
Tab. 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.....	44
Tab. 19. Działania niepożądane pirfenidonu w badaniach klinicznych, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo.	48
Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	52

Tab. 21 Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	54
Tab. 22. Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w IPF.	56

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (2011).....	10
Ryc. 2. Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie szerokiej definicji choroby* (Raghu 2006).....	14
Ryc. 3. Chorobowość IPF w zależności od wieku oraz płci na podstawie wąskiej definicji choroby* (Raghu 2006).....	15
Ryc. 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J84.1 - Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem na podstawie danych NFZ w okresie 2012-2015 (AWA nintedanib).....	16

Piśmiennictwo

- ¹ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 30.01.2017 r.].
- ² Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2015.
- ³ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2032 [dostęp 30.01.2017].
- ⁴ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011;183(6):788-824.
- ⁵ Demkow U. Immunopatogeneza samoistnego włóknienia płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2014, tom 82, 1, 55-60.
- ⁶ Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*, 2013;5:483-92.
- ⁷ Prof. dr hab. med. ELZBIETA WIATR Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Warszawa, Samoistne Włóknienie Płuc.
<http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/2.-elzbieta-wiatr1.pdf> [dostęp 1.02.2017].
- ⁸ Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now?. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19:474-479.
- ⁹ Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, Daniels CE. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: An unmet public health need. *Respiratory Medicine*, 2014;108:955-967.
- ¹⁰ Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;174(7):810-816.
- ¹¹ Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*, 2012;21(126):355-361.
- ¹² [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/045/AWA/13_OT_4351_3_Esbriet_\[pirfenidon\]_idiop_wl_pluc.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/045/AWA/13_OT_4351_3_Esbriet_[pirfenidon]_idiop_wl_pluc.pdf) [dostęp 31.01.2017].
- ¹³ Raimundo K, Chang E, Broder MS, Alexander K, Zazzali J, Swigris JJ. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016;16:2.
- ¹⁴ Kuś J, Jahnz-Różyk K, Wiatr E, et al. Samoistne włóknienie płuc – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą. Biała księga. Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia. Uczelnia Łazarskiego, 2015.
http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iooz/Publikacje/Raport_Samoistne_wloknienie_pluc_I_nstytut_Zarządzania_w_Ochronie_Zdrowia_Warszawa_2015.pdf [dostęp 24.03.2017].
- ¹⁵ Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192(2):e3-19.
- ¹⁶ Cordeiro CR, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol*, 2016;22(2):112-122.
- ¹⁷ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg163> [dostęp 31.01.2017].
- ¹⁸ <http://www.nice.org.uk/guidance/ta282/chapter/1-guidance> [dostęp 31.01.2017].

¹⁹ Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*, 2014;(132):193-214.

²⁰ Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*, 2013;49(8):343-353.

²¹ Behr J, Günther A, Ammenwerth W, et al. German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie*, 2013;67(2):81-111.

²² http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf [dostęp 01.02.2017].

²³ Program lekowy: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1) – treść programu przekazana przez zleciodawcę raportu.

²⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-82602797638597> [dostęp 01.02.2017].

²⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ofev_summary_ct14162.pdf [dostęp 01.02.2017].

²⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf [dostęp 01.02.2017].

²⁷

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib_Ofev_FINAL_September_2015_Amended_06.10.15_for_website.pdf [dostęp 01.02.2017].

²⁸ <http://www.ncpe.ie/drugs/nintedanib-ofev/> [dostęp 01.02.2017].

²⁹ <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/Ofev-ingar-i-hogkostnads-skyddet/> [dostęp 01.02.2017].

³⁰ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf [dostęp 01.02.2017].

³¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/22/nintedanib-ofev-bij-idiopathische-pulmonale-fibrose> [dostęp 01.02.2017].

³² <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf> [dostęp 01.02.2017].

³³

<http://www.awmsg.org/docs/awmsg/medman/Monitoring%20Usage%20in%20Wales%20of%20Medicines%20Appraise%20by%20NICE%20and%20AWMSG%20-%20Data%20to%20March%202016.pdf> [dostęp 01.02.2017].

³⁴ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf [dostęp 03.02.2017].

³⁵ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2016 z dnia 16 maja 2016 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/084/REK/RP_29_2016_Esbriet_MKP.pdf [dostęp 02.02.2017].

³⁶ AWA nr OT.4351.9.2016:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/084/AWA/084_OT_4351_9_2016_Esbriet_pirfenidon_IPF_2016.05.06_AWA.pdf [dostęp 02.02.2017].

³⁷ AWA nr AOTMiT-OT-4351-35/2015

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/AWA/107_AWA_OT_4351_35_Ofev_IPF_2015.11.09.pdf [dostęp 02.02.2017].

³⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [dostęp 02.02.2017].

³⁹ 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;186(8):712-715.

⁴⁰ Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, Jr., i in. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1044-1048.

⁴¹ [REDACTED]. Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Analiza kliniczna. Warszawa 2016.

⁴² Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2014.

⁴³ Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-1087.

⁴⁴ Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082.