



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ofev (nintedanib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc  
z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.31.2017

Data ukończenia: 27.10.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	stowarzyszenie Latin American Thoracic Association
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATS</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. American Thoracic Society)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BID</b>	dwa razy dziennie
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>BSC</b>	najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne (ang. controlled clinical trial)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DLCO</b>	pojemność dyfuzyjna płuc
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERS</b>	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. European Respiratory Society)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
<b>%FVC</b>	natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości przewidywanej (ang. percentage of predicted forced vital capacity)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IIP</b>	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. idiopathic interstitial pneumonia)
<b>IPF</b>	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>IVRS</b>	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice response system)
<b>JRS</b>	stowarzyszenie Japanese Respiratory Society
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. mean difference)
<b>Me</b>	mediana
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NTB</b>	nintedanib
<b>OR</b>	iloraz szans (and. odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
<b>PIR</b>	pirfenidon
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RCT</b>	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz św. Jerzego (ang. St Georges Respiratory Questionnaire)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
<b>SpO2</b>	saturacja tlenowa krwi
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TID</b>	trzy razy dziennie
<b>TKWR</b>	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc (ang. total lung capacity)
<b>UCSD SOBQ</b>	kwestionariusz University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UIP</b>	zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. usual interstitial pneumonia)
<b>ULN</b>	górna granica normy (ang. upper limit of normal)
<b>UPL</b>	Uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.1.4. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.1.5. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	26
4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	47
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	62
5.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>77</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>87</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>88</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>91</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 21.08.2017  
PLR.4600.356.2017.3.RM,  
PLR.4600.357.2017.3.RM

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek; kod EAN: 5909991206468;
    - Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek; kod EAN: 5909991206444
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Ofev 150 mg, 60 kapsułek:
  - Ofev 100 mg, 60 kapsułek:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Niemcy

---

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. F. Klimczaka 1, 02-797 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.08.2017, znak PLR.4600.356.2017.3.RM, PLR.4600.357.2017.3.RM (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206468
- Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206444

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.09.2017, znak OT.4351.31.2017.TT.2 Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.09.2017 r. pismem z dnia 26.09.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT: [REDAKTOWANE]. Nintedanib (Ofev) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4351.31.2017.TT.2.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	•Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206468 •Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206444
<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE31
<b>Substancja czynna</b>	Nintedan b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
<b>Dawkowanie</b>	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 150mg dwa razy na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Nintedan b jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) $\alpha$ i $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedan b wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedan b 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).

Do obrotu dopuszczone są także opakowania po 30 kaps. miękkich dla dawki 100 mg oraz 150 mg leku Ofev.  
Źródło: ChPL Ofev.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	15.01.2015, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania

Źródło: ChPL Ofev

Nintedanib jest również zarejestrowany (od listopada 2014 r.) jako produkt Vargatef. Lek ten jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu [ChPL Vargatef].

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii****Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Wcześniejsze Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leku Ofev</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2015, nr 147/2015 z dnia 16 listopada 2015 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206468 oraz kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedan bu (ICD-10 J 84.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Nintedan b jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR), receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) i receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGRF). Odnaleziono trzy kontrolowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio nintedanib z placebo w populacji chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc. W badaniach tych częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych lub ocenianych w czasie leczenia była niższa w grupach stosujących NTB, jednakże nie były to wyniki istotne statystycznie. Brak jest zatem danych jednoznacznie wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad objawowym leczeniem wspomagającym w zakresie przedłużania życia u chorych na IPF. Istotny statystycznie wynik wskazujący na wydłużenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby odnotowano tylko w jednym z trzech badań. Stosowanie leku wiąże się z szeregiem działań niepożądanych. Do najczęściej występujących należą: biegunka, wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W omawianych badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy jakości życia w wyniku stosowania nintedanibu. Nie odnaleziono badań, które analizowałyby bezpieczeństwo oraz skuteczność wnioskowanej technologii w dłuższym niż roczny horyzont czasowy. Jednocześnie, uzgodniony z wnioskodawcą projekt programu lekowego przewiduje, że leczenie nintedanbem należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z zastosowanego leczenia i nie wystąpią kryteria wyłączenia, co w świetle niepewnych długoterminowych efektów stosowania leku budzi wątpliwości. Wyniki analiz farmakoeconomicznych wskazują, że w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym wnioskowana technologia znajduje się znacznie powyżej progu przyjmowanego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce, niezależnie czy uwzględnia się proponowany instrument dzielenia ryzyka czy też nie. Lek finansowany jest tyko w 3 krajach UE, w tym w żadnym o PKB porównywalnym z Polską.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2015 z dnia 17 listopada 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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>Analiza kliniczna wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych takich jak całkowita ocena jakości życia oraz w odniesieniu do częstości zgonów między nintedanibem a placebo. Wykazano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do jakości życia w zakresie aktywności (różnica ta między grupami nie osiągnęła istotności klinicznej, czyli takiej różnicy, która byłaby odczuwalna dla pacjentów) oraz w ocenie częstości i czasu do wystąpienia zaostrzeń choroby (brak różnic istotnych statystycznie w metaanalizie, wyniki istotne statystycznie w pojedynczych badaniach). Odnotowano różnice istotne statystycznie dla surogatów, jednak ich znaczenie dla oceny korzyści zdrowotnych jest mniejsze. Czas trwania terapii w przedstawionych badaniach wynosi 52 tygodnie i nie odnaleziono badań przedstawiających skutki zdrowotne w dłuższym okresie czasu.</p> <p>W przedstawionej analizie ekonomicznej wymodelowano skuteczność terapii nintedanibem, pomimo iż nie przedstawiono różnic w przeżyciu pacjentów w analizie klinicznej. Wobec zastrzeżeń do przyjętych założeń, które wpływają na niepewność oszacowań (oparcie modelowania na surogacie –FVC%, którego zależność względem przeżycia i jakości życia jest nadal wątpliwa, wynik modelu wskazujący na dłuższe średnie przeżycie pacjentów z IPF bez podparcia tego dowodami naukowymi) oraz do wprowadzonych danych (korzystanie z danych niepublikowanych), do wymodelowanego efektu zdrowotnego należy podchodzić z ograniczonym zaufaniem.</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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Wcześniejsze Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla wnioskowanego wskazania</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2016, nr 45/2016 z dnia 16 maja 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129; Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt. kod EAN 5902768001112; 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 dzielenie ryzyka i uwzględnienia w nim dawki dziennej leku, gdyż wyższa dawka leku znacznie zmniejsza efektywność kosztową. Rada nie zgłasza uwag do zapisów projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Esbriet (pirfenidon) jest syntetycznym doustnym lekiem sierocym, który hamuje aktywność transformującego czynnika wzrostu TGF-beta oraz czynnika martwicy nowotworu TNF-alfa. Hamuje też proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu.</p> <p>Dość mocne dowody naukowe potwierdzają, że pirfenidon po rocznej kuracji również znacząco spowolnił spadek FVC oraz poprawiał wydolność fizyczną, co przekładało się na zwiększenie średnio o 25 metrów długości marszu chorego. Lek jest drogi i ma liczne, niekiedy poważne objawy niepożądane (nudności, kaszel, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypki itp.), które czasami zmuszają nawet do przerwania terapii. Jego kilkuletnie stosowanie nie prowadzi do wyleczenia, tylko do zmniejszenia niektórych objawów i opóźnienia z reguły śmiertelnej choroby.</p> <p>Przez amerykańską FDA lek został uznany jako „obiecujący” i dopuszczony do stosowania u chorych, ale wymagający dalszych i dłuższych badań klinicznych –w szczególności na pacjentach rasy białej, u których dawkowanie pirfenidonu wymaga większych dawek. Eksperti kliniczni oraz europejskie towarzystwa lekarskie zalecają stosować lek wstępnie i warunkowo jedynie w łagodnej i umiarkowanej postaci IPF, gdyż chorzy nie mają innej, skutecznej alternatywy leczniczej. Z tego powodu mimo wysokiej ceny, Esbriet jest refundowany w wielu krajach europejskich, w tym kilku o podobnym do Polski PKB per capita.</p> <p>Brak finansowania tego leku sierociego generuje duże nieuwzględnione koszty dla systemu (zasiłki, renty, hospitalizacje).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2016 z dnia 16 maja 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt. kod EAN 5902768001112,</li> <li>• Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt. kod EAN 5902768001129,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1), kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za, że aktualne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.</p> <p>Dostępne badania wskazują na skuteczność leku zarówno w terapii krótko jak i długoterminowej. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie pirfenidonu wiąże się ze spowolnieniem progresji choroby. Odnotowano między innymi istotny statystycznie wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko wystąpienia zgonu i progresji choroby, oraz zmniejszenie średniej zmiany otrzymanej w 6-minutowym teście marszu.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) terapia pirfenidonom w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na niewielką różnicę względem prognozy opłacalności należy rozważyć pogłębienie proponowanego RSS.</p> <p>Największa niepewność pojawia się odnośnie wyników analizy wpływu na budżet. Brak jest wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Ze względu na brak charakterystycznych objawów w początkowym stadium choroby oraz brak aktywnego leczenia łagodnej postaci, nieznana jest realna liczba chorych. W takiej sytuacji dobrym rozwiązaniem było wprowadzenie RSS pozwalającego zabezpieczyć wydatki z budżetu płatnika na odpowiednim poziomie. Dodatkowo, warunkiem refundacji powinno być zabezpieczenie przez wnioskodawcę odpowiedniej ilości opakowań leku zapewniając dostęp dla wszystkich chorych.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2013, z dnia 1 lipca 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 63 szt. (1x21 i 1x42) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi działaniami niepożądanymi. W chwili obecnej trwają wielośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy spodziewać w ciągu kilkunastu miesięcy.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2013, z dnia 1 lipca 2013</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W chwili obecnej brak jest skutecznego leczenia idiopatycznego włóknienia płuc, jednak opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na poważne korzyści ze stosowania pirfenidonu w tej grupie chorych, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi niepożądanymi objawami ubocznymi. W chwili obecnej trwają wielośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy. Z powyższych powodów Rada Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet w ramach programu lekowego, ale proponuje jego ponowną ocenę po upływie dwóch lat z uwzględnieniem wyników najnowszych badań.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 63 szt. (1x21 i 1x42); Esbriet (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 252 szt. (4x63) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”.</p> <p>Wyniki dostępnych badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści zdrowotne ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Stosowanie wnioskowanej technologii związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Jak wskazują informacje zawarte w rejestrze badań klinicznych USA, obecnie trwają kolejne, większe wielośrodkowe badania porównujące pirfenidon z placebo w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc, a ich wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.</p>
<p><b>Wcześniejsze Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa dla leku Vargatef (nintedanib)</b></p>	
<p>Postępowanie zawieszone [Zlecenie zawieszono pismami: PLR.4600.1672.2015.13.KB; PLR.4600.1672.2015.14.KB; PLR.4600.1672.2015.15.KB [data dostępu 14.09.2017] <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4178-131-2015-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4178-131-2015-zlc</a></p>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, nr 9/2016, nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk; Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, we wskazaniach: 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><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wniosek dotyczy dodania leku Vargatef (nintedan b) do obecnie stosowanego jako II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o utkaniu gruczolakoraka w stadium zaawansowania IIIb/IV docetakselu. Taki sposób stosowania leku Vargatef uzyskał w procedurze centralnej rejestracji na terenie Unii Europejskiej w listopadzie 2014r. Podstawą decyzji rejestracyjnej był wynik jednego dużego wielośrodkowego badania klinicznego, w którym terapia dwulekowa Vargatefem i docetakselem wydłużyła, w porównaniu z monoterapią docetakselem, medianę przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka z 10,3 do 12,6 miesięcy. Przy zaproponowanych przez wnioskodawcę cenie leku i instrumencie podziału ryzyka koszt uzyskania tego skromnego efektu przekroczyłby aktualnie obowiązujący w Polsce próg efektywności kosztowej terapii.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk,</li> <li>• Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk,</li> <li>• Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.</p> <p>Dostępne badanie kliniczne porównujące nintedanib+docetaksel z docetakselem w monoterapii wykazało istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej dla punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wynosiła 12,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej 10,3 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wynosiła 4,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,8 miesiąca.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej (nawet po uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka) względem podstawowego komparatora jakim była monoterapia docetakselem.</p> <p>Ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowany lek w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, gdzie populacja w obydwu latach pozostawała na tym samym poziomie, co może nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Dodatkowo należy wskazać na niekorzystny profil bezpieczeństwa zwłaszcza odnośnie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (u około 42,8% pacjentów). Zgodnie z badaniem LUME-Lung 1, stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z monoterapią docetakselem wiązało się z ponad czternastokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej o stopniu nasilenia <math>\geq 3</math> oraz ponad siedmiokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginowej o stopniu nasilenia <math>\geq 3</math>. Interpretując te wyniki należy mieć na uwadze fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel, u pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek: [redacted];</li> <li>Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek: [redacted];</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.1.4. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>b) rozpoznanie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości – TKWR; po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc;</li> <li>c) w przypadku gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, konieczna jest ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuca;</li> <li>d) FVC <math>\geq 50\%</math> wartości należnej;</li> <li>e) pojemność dyfuzyjna płuc DL<sub>CO</sub> powyżej 30%;</li> <li>f) brak przeciwwskazań do stosowania leku, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. nadwrażliwość na lek,</li> <li>b. ciąża,</li> <li>c. karmienie piersią,</li> <li>d. inne przeciwwskazania określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ul> </li> </ul>

	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie należy kontynuować aż nie wystąpi którekolwiek z kryteriów wyłączenia z programu.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby definiowana jako obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie co 6 miesięcy potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie 2-4 tygodni mierzona co 6 miesięcy leczenia.</li> <li>2) nadwrażliwość na nintedanib lub substancje pomocnicze;</li> <li>3) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>4) przeciwskazania określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>5) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia uniemożliwiającej jego kontynuację, wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>6) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</li> </ol>

### 3.1.1.5. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) w ramach UPL. Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Analizy Wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej.

Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA. Uwagi dotyczące utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący [Ziora 2010].

### Klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc, a dokładniej – do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazu w płucach (Szczeklik 2013). Za tradycyjny podział ciężkości IPF przyjmuje się klasyfikację choroby na: „łagodną”, „umiarkowaną” i „ciężką”. Pomimo, iż nie określono jednoznacznych wartości wskaźników DLCO oraz FVC, aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DLCO 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej [Kolb 2014].

### Epidemiologia

Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/ 100 tys./ rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/ 100 tys., a u kobiet 7 -13/ 100 tys. W ok. 3% przypadków choroba występuje rodzinnie i prawdopodobnie dziedziczna jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana [Ziora 2010, Szczeklik 2013].

### Rokowanie

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak

płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością [Ziora 2010].

### Obraz kliniczny

Duszność i suchy kaszel stopniowo nasilają się przez wiele miesięcy, a niekiedy lat. Czasem towarzyszy im utrata masy ciała i osłabienie. Choroba może przebiegać stosunkowo stabilnie, albo prowadzić do powolnej lub szybkiej utraty czynności płuc. U części chorych występują gwałtowne zaostrzenia, które mogą być przyczyną znacznego pogorszenia ich stanu lub nawet śmierci. W badaniu przedmiotowym stwierdza się przyśpieszony i płytki oddech oraz trzeszczenia u podstawy płuc. Palce pałeczkowate ma 25-50% chorych. W późnym okresie choroby występują objawy serca płucnego.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ, otrzymanych pismem z dnia 29.09.2017 r. znak: DGL.036.71.2017 liczba pacjentów z rozpoznaniem J84.1 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2015 – 2016 wyniosła odpowiednio 5 985 i 6 702.

Ponadto wg danych NFZ obecnie 19 pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) jest leczonych pirfenidonem w programie lekowym „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” – dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń – sierpień.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem J84.1 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2015 – 2016**

Rok realizacji	Liczba pacjentów według identyfikatora
2015	5983
2016	6702

**Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych pirfenidonem w programie lekowym „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” w latach 2015 – 2017**

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów według identyfikatora
2015	5.08.09.0000119 PIRFENIDONUM – O – DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	-
2016		-
2017		19

#### Eksperci kliniczni

**Tabela 8. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc wg opinii ekspertów**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Prof. dr hab. med. Jan Kuś</b> Jan Kuś Kierownik Kliniki Chorób Płuc Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa	Ok. 3500	Ok. 1200	Poniżej 20%	Szacunek własny
<b>Prof. dr hab. n. med.</b>	Szacowana liczba chorych 1000-1500 (rejestr EMPIRE)		1000	Eur Respir Rev. 2012 Dec 1;21(126):355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512.



Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Janusz Milanowski</b> Kierownik Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie	<i>działający w Polsce przez ostatnie trzy lata zarejestrował ok. 300 chorych)</i>	Na podstawie danych szacunkowych prawdopodobna liczba nowych zachorowań ok. 280	200-300 w skali kraju	<i>Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Eur Respir J. 2015 Sep;46(3):795-806. doi: 10.1183/09031936.00185114. Epub 2015 May 14. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Choroby śródmiąższowe Wiatr</i>  Szacunek własny
<b>Prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel,</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	<i>Liczba chorych nieznana w Polsce - od 2 lat tylko kilka współpracujących ośrodków polskich zgłasza pacjentów z IPF w rejestrze europejskim EMPIRE. W tym czasie było zarejestrowanych ponad 350 chorych. Najprawdopodobniej ich liczba jest w Polsce większa, gdyż IPF jest rozpoznawany znacznie rzadziej w naszym kraju niż można szacować na podstawie danych europejskich. Szacuje się, że w Europie liczba chorych na IPF wynosi 15-18 chorych na 100.000 a zapadalność 5/1 00.000/rok)</i>	<i>Szacunkowo 300-400 rocznie i może wzrastać stopniowo wraz ze wzrostem populacji osób starszych, u których IPF występuje częściej niż w wieku młodszym oraz ze wzrostem świadomości lekarzy i społeczeństwa na skutek aktywnie prowadzonej od 2 lat akcji edukacyjnej</i>	Szacunkowo około 30-40-50% nowych chorych	Szacunek własny na podstawie: - "Idiopatyczne włóknienie płuc" E. Wiatr i J. Kus [red] w. Piotrowski 2016, Gdańsk Via Medica, Monografia - European White Lung Book 2015 <a href="http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/">http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/</a> ;29.12.2015 - An official : ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis statement:idiopathic pulmonare fibrosis: evidencebased guidelines for diagnosis and management (Respir Am J Crit Care Med 2011: 183:788-824 doi: 1 0, 1 .1 164lrccm. 2009- 040GL - RaghuG, RochwegB., Zhang Y., iwsp: An official ATS/ERS /JRS, ALAT practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015; 192: e3-e19 An update of the 2011 clinical practice guideline

**Prof. dr hab. med. Jan Kuś** – „w Polsce nie ma danych epidemiologicznych odnośnie idopatycznego włóknienia płuc (IPF). Wg opublikowanego przeglądu: Hutchinson J, Fogarty A, Hubbart R i wsp: Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J 2015; 46: 795-806, zachorowalność na IPF (liczba nowych zachorowań w ciągu roku) wynosi w Europie 3-9/100 000. Biorąc pod uwagę średnie przeżycie chorych na IPF, można się spodziewać, że chorobowość (obecna liczba chorych w Polsce) jest 3-4 razy większa. W krajach, gdzie dostępny jest zarówno nintedanib jak i pirfenidon, leczenie antyfibrotyczne jednym z wymienionych otrzymuje: od 56% chorych w Niemczech, 45% w Hiszpanii do 22% w Wielkiej Brytanii. Średnio 40% chorych z ustalonym pewnym rozpoznaniem IPF nie jest kwalifikowanych do leczenia antyfibrotycznego.(Maher TM, Molina-Molina M, Russell AM i wsp. BMC Pulm med 2017; 17, 124. doi 10.1186/s12890-017-0468-5). Podane w tabeli szacunkowe liczby są w rzeczywistości prawdopodobnie mniejsze ze względu na słabą rozpoznawalność choroby. Polska uczestniczy w rejestrze chorych na IPF dla Europy Centralnej i Wschodniej - EMPIRE. Czynny udział bierze 8 ośrodków specjalistycznych, w tym 3 kliniki Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie oraz kliniki uniwersyteckie z Łodzi, Krakowa, Poznania, Gdańska i Katowic. W ciągu ponad 2 lat zarejestrowano 354 chorych z rozpoznaniem IPF. Na tej podstawie można przypuszczać, że liczba chorych u których będzie stosowane leczenie nintedanibem będzie w ciągu roku znacznie mniejsza niż podane w tabeli szacunki epidemiologiczne”.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;
- [http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content\\_id=1](http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1);
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: idiopathic pulmonary fibrosis i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.09.2017 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przy poprzednich ocenach leków stosowanych w leczeniu IPF przez Agencję. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2017 (Wielka Brytania)	<p>Aktualizacja wytycznych NICE z 2013 r. dotyczących diagnozy i leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż brak jest ostatecznych dowodów potwierdzających wpływ któregośkolwiek z leków na zwiększenie przeżycia wśród pacjentów z IPF.</p> <p>Nie należy stosować żadnego z wymienionych leków w monoterapii ani w skojarzeniu w celu modyfikacji progresji choroby: ambrisentan, azatiopryna, bosentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizolon, sildenafil, warfaryna.</p> <p>Należy poinformować pacjenta, że terapia N-acetylocysteiną jest stosowana w przypadku IPF, lecz jej efekty są niepewne.</p> <p>W przypadku pacjentów już przyjmujących azatiopryna lub prednizolon należy: przedyskutować ryzyko terapii oraz rozważyć jej przerwanie, zmianę lub kontynuację</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie <b>nintedanibu</b> oraz pirfenidonu, jako opcji terapeutycznych w leczeniu IPF u pacjentów, u których FVC mieści się w przedziale od 50 % do 80 %. Należy przerwać terapię, jeżeli po 12 miesiącach terapii nastąpi obniżenie FVC o 10 % lub więcej.</p>
SEPAR 2017 (Hiszpania)	<p>Rekomendacja stanowi aktualizację wytycznych SEPAR z 2013 r.</p> <p>U pacjentów z IPF, u których FVC<math>\geq</math>50% oraz DLCO<math>\geq</math> 30%, zaleca się stosowanie <b>nintedanibu</b> oraz pirfenidonu.</p> <p>Pacjentom, którzy nie tolerują nintedanibu i pirfenidonu oraz ci, u których występują przeciwwskazania do ich stosowania, należy zaproponować uczestnictwo w badaniach klinicznych.</p> <p>Oceny terapii nintedanibem lub pirfenidonem należy dokonać po 6-12 miesiącach, i należy ją kontynuować, jeżeli spadek FVC był mniejszy niż 10% oraz spadek DLCO był mniejszy niż 15%</p> <hr/> <p><b>SEPAR 2013</b></p> <p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz hiszpańskich rekomendacji z 2003 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Słaba pozytywna rekomendacja dla stosowania pirfenidonu w terapii IPF</u>;</li> <li>• <u>Słaba negatywna rekomendacja dla stosowania acetylocysteiny w terapii IPF</u>;</li> </ul> <p>Rekomendacja „nie stosować” dla następujących sposobów leczenia: terapia skojarzona steroidami, azatiopryną, acetylocysteiną, leki przeciwzakrzepowe, bosentan, steroidy, terapia skojarzona steroidami i immunomodulatorami, kolchicyna, cyklosporyna A, etanercept, interferon <math>\gamma</math>.</p>
DGP/AWMF 2017 (Niemcy) <sup>1</sup>	<p>Aktualizacja wytycznych DGP/AWMF 2013 (Niemcy) w kwestii rekomendowanych terapii farmakologicznych.</p> <p>Wytyczne nie zalecają skojarzonej terapii acetylocysteiną, azatiopryną oraz prednizolonem; także terapii imatynibem; ambrisentanem; bosentanem; macitentanem (A; 1-b).</p> <p>Nie zaleca się również stosowania sildenafilu, monoterapii acetylocysteiną (B, 1-b) oraz środków zobojętniających kwas żołądkowy (C; 4).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne zalecają stosowanie <b>nintedanibu</b> oraz pirfenidonu w terapii IPF (A, 1-a)</p> <hr/> <p>DGP/AWMF 2013 (Niemcy)</p> <p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków niemieckiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Słaba pozytywna rekomendacja dla stosowania pirfenidonu</u> w terapii IPF;</li> <li>• <u>Silna negatywna rekomendacja dla stosowania antykoagulantów</u> w terapii IPF;</li> </ul> <p><u>Silna negatywna rekomendacja dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną</u> u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF.</p>
<p><b>SPP 2016 (Portugalia)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z IPF.</p> <p>Wskazuje się w nich, iż leczenie pacjentów z IPF powinno być zindywidualizowane.</p> <p><b>Nintedanib</b> oraz pirfenidon, są wskazane jako leki z udowodnioną skutecznością w spowalnianiu spadku funkcjonalnej sprawności oraz progresji choroby.</p>
<p><b>ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 (Świat)<sup>2</sup></b></p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r., dotycząca leczenia IPF</p> <p><b>Rekomendacje za użyciem</b> następujących substancji w leczeniu IPF są <b>warunkowe</b>, dlatego terapie te <b>powinny być</b> stosowane u większości chorych, ale mogą nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirfenidon (3)<sup>2</sup>, umiarkowana pewność szacowanych efektów;</li> <li>• <b>Nintedanib (3)</b>, umiarkowana pewność szacowanych efektów;</li> <li>• Leczenie przeciwko nadkwasocie (1).</li> </ul> <p><b>Rekomendacje przeciwko użyciu</b> następujących substancji w leczeniu IPF są <b>warunkowe</b>, dlatego terapie te <b>nie powinny być</b> stosowane u większości chorych, ale mogą być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia acetylocysteiną (2)</li> <li>• Podwójny antagonist receptoru endotelinowego – bosentan i macitentan (2:);</li> <li>• Inhibitor fosfodiesterazy-5 – sildenafil (3)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje przeciwko użyciu</b> następujących substancji w leczeniu IPF są silne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antykoagulanty – warfaryna (3)</li> <li>• Skojarzona terapia acetylocysteiną, azatiopryną oraz prednizonem (2)</li> <li>• Selektywny antagonist receptoru endoteliny – ambrisentan (2)</li> <li>• Inhibitor kinazy tyrozynowej – imatynib (3)</li> <li>• Monoterapia kortykosteroidami (1)</li> <li>• Kolchicyna (1)</li> <li>• Cyklosporyna A (1)</li> <li>• Skojarzona terapia kortykosteroidami i immunomodulatorami (2)</li> <li>• Interferon-γ-1b (4)</li> <li>• Etanercept (3)</li> </ul> <p>Silnie rekomendowane są również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• długotrwała terapia tlenem u chorych z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1)</li> <li>• przeprowadzenie przeszczepu płuc wśród odpowiednio dobranych pacjentów (1)</li> </ul> <p>Rekomendacja przeciwko mechanicznej wentylacji wśród pacjentów z niewydolnością oddechową w wyniku IPF jest słaba, dlatego terapia ta nie powinna być stosowana w większości przypadków, ale może być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych pacjentów (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania rehabilitacji układu oddechowego u pacjentów z IPF jest słaba, dlatego powinna ona być stosowana u większości chorych, ale niestosowanie rehabilitacji może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania kortykosteroidów u pacjentów z nagłym zaostrzeniem IPF jest słaba, dlatego powinny one być stosowane u większości chorych, ale niestosowanie ich może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (1)</p> <p>Dodatkowo w wytycznych wskazano na potrzebę dalszych długoterminowych badań w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności leków, które otrzymały warunkową pozytywną rekomendację, uwzględniając nintedanib oraz pirfenidon.</p> <hr/> <p>Stopnie jakości dowodów naukowych: Wysoki (4) – dalsze badania mają bardzo mały przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii; Średni (3) – dalsze badania są w stanie zmienić opinię o szacunkowych efektach terapii i mogą przyczynić się do zmiany stanowiska w przedmiotowym problemie; Niski (2) – dalsze badania mają bardzo duży przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii i jest wielce prawdopodobne, że zmienią stanowisko w przedmiotowym problemie; Bardzo niski (1) – istnieje bardzo duża niepewność co do szacunkowych efektów terapii;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
FNRC i NCCRLD 2014 (Francja)	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków francuskiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice:</p> <p><b>Nie rekomenduje się</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowania terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF. Wykazano wzrost śmiertelności wśród pacjentów stosujących powyższy schemat;</li> <li>• monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami. Wyjątek stanowią pacjenci z zaostrzeniem IPF;</li> <li>• terapii ambrisentanem;</li> <li>• terapii kolchicyną, cyklosporyną A, interferonem-c-1b oraz etanerceptem;</li> <li>• stosowania antagonistów witaminy k bez dodatkowych wskazań;</li> <li>• terapii bosentanem oraz macitentanem;</li> </ul> <p>Istnieje możliwość terapii acetylocysteiną u niektórych pacjentów, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka oraz preferencje pacjenta, jeżeli brak jest wskazań do leczenia lekiem zatwierdzonym w leczeniu IPF i rozważeniu możliwości przystąpienia do badania klinicznego.</p> <p>Zaleca się stosowanie pirfenidonu w terapii pacjentów z łagodnym i średnim stopniem zaawansowania IPF (FVC <math>\geq</math>50% i DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math>35%). Podczas terapii pirfenidonem pacjenci nie powinni palić papierosów.</p>

<sup>1</sup>Siła rekomendacji GRADE w ACCP: 1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody; 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.

<sup>2</sup> Stopnie jakości dowodów naukowych: Wysoki (4) – dalsze badania mają bardzo mały przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii; Średni (3) – dalsze badania są w stanie zmienić opinię o szacunkowych efektach terapii i mogą przyczynić się do zmiany stanowiska w przedmiotowym problemie; Niski (2) – dalsze badania mają bardzo duży przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii i jest wielce prawdopodobne, że zmienią stanowisko w przedmiotowym problemie; Bardzo niski (1) – istnieje bardzo duża niepewność co do szacunkowych efektów terapii;

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. Wszystkie rekomendacje wydane po 2015 roku (w tym roku nastąpiła rejestracja preparatu Ofev przez EMA) zalecają stosowanie nintedanibu. Ponadto wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie pirfenidonu u pacjentów z IPF.

W aktualizacji międzynarodowych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2015 r. nintedanib oraz pirfenidon otrzymały warunkową pozytywną rekomendację do stosowania w większości przypadków, z zastrzeżeniem, że mogą nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych. Niemal wszystkie pozostałe stosowane w IPF technologie lekowe otrzymały rekomendacje słabą negatywną lub silną negatywną.

Dodatkowo podczas wyszukiwania odnaleziono publikację Prescrire 2016. Autorzy tej pracy zaznaczają, iż stosowanie nintedanibu w leczeniu IPF jest związane z większą szkodą dla pacjenta, niż z uzyskiwanymi korzyściami leczniczymi. W publikacji wskazuje się, że nintedanib nie wpływa na przedłużenie przeżycia, zapobieganie procesowi włóknienia, poprawienie objawów choroby. Jednocześnie lek powoduje częste zdarzenia niepożądane ze strony układu żołądkowo-jelitowego, uszkodzenie wątroby, zakrzepicę, krwawienia oraz perforacje w układzie żołądkowo-jelitowym. Należy dodać, iż ocena pirfenidonu stosowanego w IPF, dokonana przez Prescrire również wskazuje na negatywną ocenę uzyskiwanych korzyści do ryzyka [Pirfenidone. First, do no harm" Prescrire <http://english.prescrire.org/en/81/168/48508/0/NewsDetails.aspx> data dostępu 27.09.2017].

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela grup pacjentów. Otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów klinicznych oraz 1 odpowiedź od przedstawiciela grup pacjentów. Poniżej w tabelach przedstawiono opinie otrzymane od ekspertów klinicznych.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: Prof. dr hab. med. Jan Kuś, Kierownik Kliniki Chorób Płuc Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Przeszczepienie płuc	< 1%		□	☒	

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<i>Whitson BA, Hayes D.: Indications and outcomes in adult lung transplantation. J Thoracic Dis 2014; 6: 1018 – 1023</i> <i>W Polsce w ciągu roku przeszczepia się płuca u zaledwie kilku chorych na idiopatyczne włóknienie płuc</i>					
Pirfenidon	<10% (szacunkowo)	Rozpoczęty program lekowy powoduje systematyczny wzrost liczby leczonych chorych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Opieka paliatywna (tlenoterapia, leki przeciwkaszlowe i łagodzące duszność, bez leków antyfibrotycznych)	Brak danych polskich*		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
*Leczenie paliatywne plus tlenoterapia i inne leki ale bez leków antyfibrotycznych (pirfenidon, nintedanib) jest stosowane u 50% chorych w Wielkiej Brytanii i 32% we Francji. Średnio w Europie u 26% chorych - Maher TM, Molina-Molina M, Russell AM i wsp. Unmet needs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis - insights from patient chart review in five European countries. BMC Pulm Med 2017; 17, 124. doi 10.1186/s12890-017-0468-5					

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski, Kierownik Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Pirfenidon	Brak danych, niewielki procent	Pirfenidon 50% i nintedanib 50%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jedyny obecnie refundowany lek antyfibrotyczny spowalniający postęp choroby
Przeszczepienie płuc	Ok. 35 osób/rok		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Jedyna metoda likwidująca chore tkanki

**Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: Prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel, Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Pirfenidon	Nie znam liczby aktualnie leczonych chorych. Szacuję, że obecnie liczba osób leczonych w programie lekowym pirfenidonu jest niewielka (około 80-100 osób)	Szacunkowo 300-400 rocznie i może wzrastać stopniowo wraz ze wzrostem populacji osób starszych, u których IPF występuje częściej niż w wieku młodszym oraz ze wzrostem świadomości lekarzy i społeczeństwa na skutek aktywnie prowadzonej od 2 lat akcji edukacyjnej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Raghu G. Rochweg B., Zhang Y., i wsp: An official ATS/ERS/JRS, ALAT, practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, Am. J. Respir, Crit. Care Med. 2015; 192: e3-e,19 An update of the 2011 clinical practice guideline .- Idiopatyczne włóknienie płuc,

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
					<i>E. Wiatr i J. Kus [red] W, Piotrowski 20,1 6, Gdańsk Via Medica. Monografia</i>
Transplantacja jednego lub obu płuc	<i>Chorzy na IPF, którzy zostali zakwalifikowani do transplantacji płuc na podstawie obowiązujących kryteriów</i>	<i>W 2014 wykonano 19 w Polsce przeszczepień płuc.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>-zalecenia ATs/ERs/JRS/ALAT 2011 -Idiopatyczne włóknienie płuc E. Wiatr i J. Kus [red] W. Piotrowski 2016, Gdańsk Via Medica. Monografia</i>
Inne metody leczenia: objawowe i paliatywne u każdego chorego np., rehabilitacja płucna, szczepienia, przewlekła tlenoterapia domowa u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową oraz edukacja.	<i>Wszyscy chorzy</i>	<i>Wszyscy chorzy</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>j.w.</i>

**Tabela 13. Opinia Dariusza Klimczaka, Prezesa Polskiego Towarzystwa Wspierania Chorych na Idiopatyczne Włóknienie Płuc – IPF**

Pytanie z formularza	Odpowiedź
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Duszność, głównie w czasie wysiłku, ale w miarę postępu choroby również w spoczynku; uporczywy, suchy kaszel, ograniczenie tolerancji wysiłku, brak możliwości normalnego funkcjonowania w życiu, nawet przy wykonywaniu podstawowych czynności, jak mycie się czy ubieranie, w zaawansowanym stadium choroby przykucie do łóżka i koncentratora tlenowego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie jest dostępny jedynie jeden lek na włóknienie płuc dla ograniczonej liczby pacjentów. W razie wystąpienia nietolerancji lub braku skuteczności tego leku nie ma żadnej alternatywy. Ok. 20 % leczonych może odczuwać silne objawy niepożądane tego leku, co powoduje konieczność jego odstawienia. Tacy chorzy pozostaną bez pomocy
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Po pierwsze – nieograniczony dostęp do obu zarejestrowanych w tym wskazaniu leków. Po drugie szerszy dostęp do przeszczepiania płuc dla chorych, którzy spełniają kryteria kwalifikacyjne. Po trzecie refundacja przenośnych koncentratorów tlenowych. Po czwarte szeroko dostępne programy rehabilitacji oddechowej zarówno stacjonarnej, jak i ambulatoryjnej.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Spowolnienie progresji choroby, wydłużenie czasu przeżycia, poprawa jakości życia (zmniejszenie duszności, kaszlu, poprawa tolerancji wysiłku).
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie widzimy istotnych problemów pod warunkiem, że leczenie będzie prowadzone przez doświadczonych specjalistów w tej dziedzinie

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1), są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie Idiopatycznego Włóknienia Płuc (ICD-10 J84.1)” dostępny bezpłatnie dla pacjentów - pirfenidon;
- w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – metylprednisolonum.

W przypadku substancji czynnej metyloprednisolon, zgodnie z ChPL Meprelon, jest on wskazany do stosowania w *śródmiąższowej chorobie płuc (...), zwłóknienie płuc*. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
<b>Pirfenidonum</b>							
Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	252 szt.	5902768001129	9 288,00	9 752,40	9 752,40	bezpłatny	0,00
Esbriet, kaps. twarda, 267 mg	63 szt.	5902768001112	2 322,00	2 348,10	2 438,10	bezpłatny	0,00
<b>Metylprednisolonum</b>							
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835539	21,55	22,63	28,99	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	5,40	5,67	8,03	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	11,34	15,41	ryczałt	3,41

Z danych uzyskanych od NFZ (Komunikat DGL) wynika, iż w okresie styczeń – lipiec 2017 zrefundowano 3 opakowania leku pirfenidum (Esbriet, kaps. twarda, 267 mg 63 szt.) w leczeniu IPF. Źródło: <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html> [data dostępu 26.10.2017].

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

**Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Pirfenidon</b></p> <p>Placebo (komparator na potrzeby porównania pośredniego)</p>	<p>„Według wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT 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 pirfenidonu oraz nintedanibu.</p> <p>Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. pirfenidon jest refundowany w programie lekowym leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.</p> <p>W związku z powyższymi, zasadnym jest, aby w przeglądzie systematycznym skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu porównać z pirfenidonem.”</p>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b> Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. dr hab. med. Jana Kusia do technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: przeszczep płuc &lt; 1%; pirfenidon &lt; 10% oraz opieka paliatywna (tlenoterapia, leki przeciwkaszlowe i łagodzące duszność, bez leków fibrynolitycznych). Natomiast wg prof. dr hab. n. med. Janusza Milanowskiego w Polsce w ramach BSC stosuje się pirfenidon oraz przeszczep płuc (35 osób/rok). Prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel, Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc wskazuje na: pirfenidon, transplantację jednego lub obu płuc oraz inne metody leczenia: objawowe i paliatywne u każdego chorego np., rehabilitacja płucna, szczepienia, przewlekła tlenoterapia domowa u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową oraz edukacja.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc	Niespełnienie kryteriów włączenia	Wnioskodawca zastosował szersze kryteria definicji populacji niż w populacji wnioskowanej, aby zapewnić jak najlepszą czułość wyszukiwania. Dodatkowo Wnioskodawca wykluczył badania, w których populację w większości stanowią przedstawiciele rasy azjatyckiej.
Interwencja	Nintedanib (stosowanie zgodne z ChPL)	Stosowanie nintedanibu niezgodne z ChPL	Zgodnie z UPL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirfenidon (stosowanie zgodne z ChPL)</li> <li>Placebo (na potrzeby porównania pośredniego)</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)</li> <li>Bezwzględna zmiana FVC</li> <li>Występowanie ostrych zaostrzeń</li> <li>Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia</li> <li>Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)</li> <li>Zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Wnioskodawca uwzględnił zarówno kliniczne punkty końcowe dot. śmiertelności i przeżycia, jakości życia, jak i inne charakterystyczne dla przedmiotowej jednostki chorobowej m.in. ocena FVC. Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia jednym z analizowanych punktów końcowych jest FVC, który jest zastępczym punktem końcowym. Szczegółową dyskusję dot. związku pomiędzy ww. parametrem, a punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym w przedmiotowej jednostce chorobowej zaprezentowano w rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</li> <li>Badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, seria przypadków (mniej niż 10 pacjentów).</li> <li>Artykuły przeglądowe i pogładowe.</li> </ul>	Wnioskodawca dla pirfenidonu uwzględnił jedynie próby kliniczne z randomizacją, wykluczyło to możliwość przedstawienia w analizie danych na temat efektywności praktycznej pirfenidonu.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych)</li> </ul>	Brak uwag.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		klinicznych) <ul style="list-style-type: none"> <li>raporty z badań klinicznych</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>	
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim.	Publikacje w językach innych niż angielski, polski.	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE przez PubMed;
- EMBASE (Embase.com);
- Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania badań dla nintedanibu podano 09.02.2017 r., natomiast badań dla pirfenidonu 13.02.2017 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia.

W celu odszukania niezależnych raportów oceny technologii medycznych, przeglądów systematycznych i metaanalizy korzystano z baz danych:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews);
- prowadzonych przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Data-base, Ongoing Reviews Database;
- na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE, NIHR, CADTH, HAS, PBAC.

Dokonano także przeglądu rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13 września 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii nintedanibem z PLC (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) oraz jedno badanie dot. oceny jedynie bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (Ogura 2014). Wyniki badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego uzupełniono o dane opublikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Dodatkowo włączono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017.

Do porównania pośredniego posłużyły 3 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii pirfenidonem z PLC (ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006).

#### 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe								
<p><b>INPULSIS-1, INPULSIS-2</b> (Richeldi 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wieloośrodkowe (205 ośrodków w 24 krajach);</li> <li>• liczba ramion: 2;</li> <li>• typ badania: RCT, faza III;</li> <li>• 3:2, randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu telefonicznego lub internetowego;</li> <li>• zaślepienie: tak, podwójne, zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i> NTB vs PLC;</li> <li>• okres obserwacji: 52 tyg. + 4 tyg. okres <i>follow-up</i>;</li> <li>• interwencja: NTB 150 mg BID, PLC;</li> <li>• Dozwolone było obniżenie dawki NTB do 100 mg BID w przypadku wystąpienia działań niepożądanych;</li> <li>• dozwolona terapia prednizonem <math>\leq 15</math> mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci &gt; 40 r. ż.;</li> <li>• diagnoza IPF stwierdzona max. 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>• TKWR klatki piersiowej wykonana mniej niż rok przed randomizacją, kryteria włączenia na podst. wyn ków badania TKWR (w przyp. niedostępnych wyn ków biopsji płuc) – konieczność spełnienia kryt. A i B i C; lub kryt. A i C; lub kryt. B i C;</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Obraz TKWR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FVC <math>\geq 50\%</math> war. przewidywanej;</li> <li>• DL<sub>CO</sub> 30-79% war. przewidywanej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne terapie IPF, w tym wysoka dawka prednizonu, azatiopryna, acetylocysteina, pirfenidon, cyklofosfamid, cyklosporyna A;</li> <li>• ciągła (&gt;15 godzin/d) suplementacja tlenem przed randomizacją;</li> <li>• nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (podwyższony poziom bilirubiny i aminotransferaz wątrobowych);</li> <li>• FEV1/FVC &lt; 0,7</li> <li>• ryzyko konieczności transplantacji płuc w czasie badania w opinii badacza;</li> <li>• predyspozycje do krwawień lub zakrzepicy;</li> <li>• przewidywane przeżycie &lt;2,5 roku z powodu innej choroby niż IPF (opinia oceniającego);</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 1066 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INPULSIS-1: 513 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>- NTB 150 mg BID: 309</li> <li>- PLC: 204</li> </ul> </li> <li>• INPULSIS-2: 551 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>- NTB 150 mg BID: 329</li> <li>- PLC: 219</li> </ul> </li> </ul>	Kryterium	Obraz TKWR	A	Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych	B	Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych	C	Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (ml/rok);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana jakości życia wg. kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ);</li> <li>• czas do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby;</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych oraz w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo.</li> </ul>
Kryterium	Obraz TKWR										
A	Obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych										
B	Zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych										
C	Nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych										

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>TOMORROW</b> (Richeldi 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wieloośrodkowe (92 ośrodki w 25 krajach);</li> <li>• liczba ramion: 5, oceniane: 3;</li> <li>• typ badania: RCT, faza II;</li> <li>• randomizacja: 1:1:1:1:1, przy użyciu IVRS (ang. interactive voice response system);</li> <li>• zaślepienie: tak, podwójne, zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu;</li> <li>• typ hipotezy: superiority NTB vs PLC;</li> <li>• okres obserwacji: 52 tyg.;</li> <li>• interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NTB 150 mg BID,</li> <li>- NTB 100 mg BID,</li> <li>- PLC,</li> <li>- NTB 50 mg BID – interwencja niepodlegająca ocenie,</li> <li>- NTB 50 mg QD – interwencja niepodlegająca ocenie;</li> </ul> </li> <li>• dozwolona terapia prednizonem ≤15 mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci &gt; 40 r. ż.;</li> <li>• diagnoza IPF w oparciu o kryteria ATS/ERS stwierdzona max. 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>• TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją;</li> <li>• FVC ≥ 50% war. przewidywanej;</li> <li>• DL<sub>CO</sub> 30-79% war. przewidywanej;</li> <li>• cząstkowe ciśnienie tętnicze tlenu przy oddychaniu powietrzem z otoczenia PaO<sub>2</sub> ≥ 55 mm Hg na wysokości do 1500 m lub ≥ 50 mm Hg powyżej 1500 m.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stany zdrowotne lub leczenie współtowarzyszące mogące wpływać na przebieg badania;</li> <li>• ciąża (&gt;15 godz./ dzień.) suplementacja tlenem przed randomizacją;</li> <li>• predyspozycje do krwawień lub zakrzepicy;</li> <li>• współtowarzyszące leczenie przeciwzakrzepowe;</li> <li>• podwyższony poziom enzymów wątrobowych;</li> <li>• prawdopodobieństwo przeszczepu płuc w czasie badania (opinia oceniającego);</li> <li>• przewidywane przeżycie &lt;2,5 roku z powodu innej choroby niż IPF (opinia oceniającego).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>432 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NTB 150 mg BID: 84</li> <li>- NTB 100 mg BID: 85</li> <li>- PLC: 83</li> </ul> <p>Pozostali pacjenci przyjmowali leczenie niepodlegające ocenie w ramach niniejszej AWA.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (l/rok)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek FVC i DLCO (odsetek wartości przewidywanej);</li> <li>• zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO<sub>2</sub>) i całkowitej pojemności płuc;</li> <li>• jakość życia wg. kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ);</li> <li>• czas do zaostrzenia choroby;</li> <li>• przeżycie po 52 tyg.;</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny lub z przyczyn oddechowych;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Opis badania Ogura 2014 nie został przedstawiony ze względu na fakt, iż w badaniu tym porównywano zastosowanie NTB w różnych dawkach w skojarzeniu, bądź też nie, z pirfenidonem, co stanowi odmienny schemat leczenia, niż oceniany w ramach niniejszej AWA. Ponadto badanie obejmowało populację japońską i obejmowało małą liczebnie próbę.

Dodatkowo, za autorami AWA do zlecenia Ofev 107/2015 AOTMiT, należy dodać, iż: „W badaniach INPULSIS zastosowano model hierarchiczny testowania hipotez dla pierwszorzędowego (wskaźnik rocznego spadku FVC) oraz dwóch głównych drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego zaostrzenia choroby, zmiana w całkowitym wyniku SGRQ). Dla obu badań INPULSIS uzyskano istotność statystyczną w stosunku do pierwszorzędowego punktu końcowego, co pozwoliło na testowanie dalszych warunków. W badaniu INPULSIS-2, różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla dwóch kolejnych kroków testowania hipotezy były również istotne statystycznie, natomiast w badaniu INPULSIS-1 dla obu nie osiągnięto istotności statystycznej. Oznacza to, że jedynie w badaniu INPULSIS-2 wykazano wyższą wnioskowaną technologię nad PLC. Autorom badania nie udało się określić przyczyn powyższych różnic.”

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 „Wyniki przeglądu badań pierwotnych” AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 „Wyniki przeglądu badań wtórnych” oraz 8.15 „Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy” AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badań w skali Jadad.

**Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych nintedanibu przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration**

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

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, w zakresie większości domen, metodyka badań klinicznych nintedanibu charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoki stopień kompletności wyników i pełną publikację wyników badania. Jedynie badanie Ogura 2014 cechuje nieznane ryzyko dla większości domen, jednakże wyniki tej próby nie zostały uwzględnione w ilościowej ocenie efektywności klinicznej nintedanibu.

Ocena w skali Jadad wykonana przez Wnioskodawcę pokazała, że badania INPULSIS 1 i 2 oraz TOMORROW są wysokiej jakości (5/5 pkt). Badanie Ogura 2014 otrzymało 3/5 pkt w skali Jadad, niższa liczba punktów wynikała z braku opisu metod randomizacji i podwójnego zaślepienia.

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Większość badań nintedanibu i pirfenidonu zakwalifikowanych do przeglądu charakteryzowało się wysoką jakością, niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane i otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Wyjątek stanowiło badanie Ogura 2014, które charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego i uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia.”
- „Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań dotyczących oceny nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, co wynika z faktu, iż IPF należy do chorób rzadkich. Łącznie w badaniach nintedanibu wzięło udział 1548 pacjentów z IPF w wieku powyżej 40 lat.,”
- „Protokoły badań nintedanibu zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii, które były zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi badaniami. Pacjenci stosowali szereg leków, które odpowiadały najlepszemu leczeniu podtrzymującemu w IPF. W badaniach INPULSIS do terapii towarzyszących należały: tlenoterapia, leki przeciwbiegunkowe, inhibitor glikoproteiny P, systemowe kortykoidy, inhibitor pompy protonowej lub inhibitor receptora H2, leki wykrztuśne, leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwkaszlowe. Jedynymi lekami zabronionymi były eksperymentalne terapie IPF, w tym pirfenidon, który w momencie rozpoczęcia badań nie był zarejestrowany w idiopatycznym włóknieniu płuc. W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: glikokortykoidy (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych w każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniu Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną.”
- „Zidentyfikowane badania różniły się czasem obserwacji. Czas obserwacji w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był taki sam i wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 – 28 dni. W związku z tym wyniki dla badań długookresowych przedstawiano łączne, natomiast wyniki z badania krótkookresowego podano oddzielnie.”
- „We wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci z IPF w wieku powyżej 40 lat, natomiast docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia). W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano jednak randomizowanych badań klinicznych dotyczących tej populacji.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:**

- W badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędownym punktem końcowym był punkt końcowy związany z oceną FVC. Wnioskodawca przedstawił pracę pogładową du Bois 2012, w której przedstawiono dane popierające użycie FVC jako punktu klinicznego spełniającego kryteria istotności zarówno dla pacjentów jak i klinicystów. Natomiast w przedstawionej pracy pogładowej Raghu 2012, jej autorzy prezentują opinię, iż w IPF istotnym punktem klinicznym jest zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacja z dowolnej przyczyny. Z kolei w wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 roku uznano, iż FVC jest wystandaryzowanym sposobem monitorowania progresji choroby.

W procesie rejestracyjnym porównywanych leków, dane dot. śmiertelności były szeroko i szczegółowo analizowane przez FDA. Badano zarówno wpływ stosowania leków na śmiertelność wśród pacjentów z IPF, jak i zależność pomiędzy wartością parametru FVC i śmiertelnością. Uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, jednakże obserwowano tendencję, wskazującą na niższą śmiertelność wśród pacjentów z lepszymi wynikami FVC. Nie określono minimalnej istotnej klinicznie różnicy wartości FVC, która wskazywałaby na postęp choroby. Brak jest walidacji związku pomiędzy FVC, a śmiertelnością, u pacjentów z IPF [Karimi-Shah 2015].

W przedstawionej przez jednego z ekspertów klinicznych pracy du Bois 2011 (praca finansowana przez InterMune – firma pierwotnie odpowiedzialna za lek Esbriet), oceniano istotność i wiarygodność FVC jako punktu końcowego oraz określono minimalną klinicznie istotną różnicę zmiany FVC. Ocena została dokonana na podstawie dwóch badań klinicznych na 1 156 pacjentach z IPF leczonych IFN- $\gamma$ 1b. Autorzy pracy ustalili, iż zmianę przewidywanego FVC o 2-6% należy uznać za minimalną klinicznie istotną różnicę oraz iż, spadek FVC w zakresie od 5% do 10% w okresie 24 tygodni wiąże się z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zgonu. Należy zauważyć, że spadek FVC dla nintedanibu oceniano w 52 tyg. badania, a spadek FVC dla pirfenidonu określono w 72 tyg. badania.

Ponadto w badaniach włączonych do analizy nintedanib wpływał na znamiennej statystycznie poprawę większości punktów końcowych związanych z FVC. Natomiast istnieje rozbieżność między wynikami wpływu nintedanibu na jakość życia i występowanie ostrych zaostrzeń ocenianych w badaniach INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2. Przyczyny tej zmienności nie zostały wyjaśnione. Heterogeniczność wyników dotyczy również badań CAPACITY 004 oraz CAPACITY 006, z tego względu FDA zaleciła producentowi leku Esbriet wykonanie dodatkowego badania potwierdzającego jego efektywność kliniczną (badanie ASCEND).

W związku z brakiem przedstawienia jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających wpływ zmniejszonego spadku FVC na przeżycie całkowite oraz inne istotne dla pacjenta punkty końcowe, istnieje niepewność co do wnioskowania na temat skuteczności terapii na podstawie oceny parametrów związanych z FVC.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AWA do zlecenia Ofev 107/2015 AOTMiT:**

- w badaniu INPULSIS-1 odsetek pacjentów rasy azjatyckiej wynosił ok. 20%, w INPULSIS-2 – ok. 40%, a w badaniu TOMORROW – ok. 16 – 30% (w zależności od grupy). Zgodnie z ChPL Ofev „Średnia geometryczna ekspozycji na nintedanib była o 33% większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii, natomiast o 22% mniejsza u pacjentów z Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy białej (skorygowana o masę ciała) (...)”. W związku z faktem, iż rasa pacjentów ma wpływ na farmakokinetykę wnioskowanej technologii, w ramach niniejszej AWA nie uwzględniono badania Ogura 2014 jako części głównej analizy bezpieczeństwa, natomiast w przypadku badań INPULSIS i TOMORROW należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność zewnętrzną tych badań;

**Komentarz analityka:**

W badaniach dla pirfenidonu powyżej 90% (badanie ASCEND) oraz powyżej 97% (badania CAPACITY) pacjentów uczestniczących w badaniach było rasy białej. Wskazuje to na heterogeniczność populacji badań uwzględnionych w metaanalizie Wnioskodawcy.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „Brak badań porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem w leczeniu IPF wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera (1997) oraz Songa (2003). Do porównania pośredniego włączono wszystkie badania nintedanibu i pirfenidonu ujęte w analizie, z wyjątkiem badania Ogura 2014, ze względu na krótki okres terapii. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. W badaniach włączonych

do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą w niewielkim stopniu. Do badań pirfenidonu kwalifikowano osoby w wieku 40-80 lat z IPF, natomiast w badaniach nintedanibu brak jest górnej granicy wiekowej. Inne były również kryteria włączenia dotyczące parametrów oddechowych: w badaniach nintedanibu FVC  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej i DLCO na poziomie 30-79% wartości przewidywanej, natomiast w badaniach pirfenidonu FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, a DLCO 30-90% (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006). Autorzy badania ASCEND podają, iż nieznacznie zmodyfikowali kryteria włączenia pacjentów do badania w stosunku do badań CAPACITY, aby pozwolić na włączenie chorych ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela (FEV1/FVC  $< 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życio-wej płuc oraz DLCO.”

#### Komentarz Analityka:

Wnioskodawca prawidłowo wskazuje, iż badania dotyczące nintedanibu oraz pirfenidonu cechowały odmienne kryteria włączenia pod względem przewidywanej wartości FVC%, DLco% oraz wieku. Natomiast dane na temat wyjściowej charakterystyki pacjentów uczestniczących w omawianych badaniach, pod względem ww. parametrów, są zbliżone. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Charakterystyki pacjentów - FVC % (SD), DLCO % (SD), wiek**

Parametr	Badanie		
	INPULSIS-1	INPULSIS-2	TOMORROW
<b>Nintedanib/Placebo</b>			
FVC % (SD)	79,5 (17,0) / 80,5 (17,3)	80 (18,1) / 78,1 (19,0)	Me 78,1 / Me 77,6
DLCO % (SD)	47,8 (12,3) / 47,5 (11,7)	47,0 (14,5) / 46,4 (14,8)	-
Średni wiek (SD)	66,9 (8,4) / 66,9 (8,2)	66,4 (7,9) / 67,1 (7,5)	65,1 (8,6), 65,4 (7,8)* / 64,8 (8,6)
<b>Pirfenidon/Placebo</b>	CAPACITY 004	CAPACITY 006	ASCEND
FVC % (SD)	74,5 (14,5) / 76,2 (15,5)	74,9 (13,2) / 73,1 (14,2)	67,8 (11,2) / 68,6 (10,9)
DLCO % (SD)	46,4 (9,5) / 46,1 (10,2)	47,8 (9,8) / 47,4 (9,2)	43,7 (10,5) / 44,2 (12,5)
Średni wiek (SD)	65,7 (8,2) / 66,3 (7,5)	66,8 (7,9) / 67,0 (7,8)	68,4 (6,7) / 67,8 (7,3)

\*średni wiek odpowiednio dla dawki 100 mg BID oraz 150 mg BID

- „Także liczebność populacji dla poszczególnych punktów końcowych była różna w grupie nintedanibu i pirfenidonu. Dodatkowo badania różniły się czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie. Z powodu różnic dotyczących populacji w badaniach nintedanibu i pirfenidonu oraz różnic w długości badań, wyniki porównania pośredniego należy oceniać z odpowiednią ostrożnością.”
- „Istotny jest także wpływ założenia przyjętego w badaniach pirfenidonu, iż wartość FVC jest równa 0 ml dla pacjentów, w przypadku których brakuje danych dotyczących natężonej pojemności życiowej płuc z powodu zgonu. Założenie to skutkuje dużym spadkiem FVC w przypadku śmierci pacjenta. Wpływ tego założenia na średnią zmianę FVC został stwierdzony przez ekspertów FDA w dokumencie z 12 lutego 2010 (dot. badania ASCEND) oraz w raporcie EMA (dot. badań CAPACITY). Eksperti wskazują, iż analiza wyników bez wspomnianego założenia powoduje zmniejszenie wielkości efektu leczenia.”
- „Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na odmienną definicję punktów końcowych w badaniu lub brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach (głównie dotyczących jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego oraz ostrych zaostrzeń).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wnioskodawca w metaanalizie uwzględnił wyniki dla dawki nintedanibu 100 mg BID z badania TOMORROW. Zgodnie z ChPL Ofev „zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach”, natomiast „dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę”. Ponadto w badaniach INPULSIS-1,-2 oraz TOMORROW możliwa była redukcja dawki w celu zmniejszenia działań niepożądanych. Tym samym wyniki dla dawki 150 mg BID z badań INPULSIS oraz TOMORROW są najbardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej. Nie należało włączać do metaanalizy wyników dla dawki 100 mg BID.

Uwzględnienie w analizach niezgodnej z ChPL dawki 100 mg BID budzi wątpliwości, gdyż wpływa ona na uzyskanie istotności statystycznej ważnego klinicznie punktu końcowego jakim jest redukcja

ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. Dodatkowo włączenie wyników dla dawki 100 mg z badania TOMMOROW wpływa na zmniejszenie wiarygodności wyników analizy klinicznej Wnioskodawcy dla punktów końcowych, w których została ona uwzględniona.

W metaanalizie przedstawionej w analizie klinicznej do raportu HTA Ofev (nintedanib) – zlecenie 107/2015 AOTMiT nie uwzględniono wyników dla dawki 100 mg BID badania TOMORROW. Wyniki metaanalizy ze zlecenia 107/2015 AOTMiT wskazują, iż stosowanie nintedanidu nie wiąże się z istotnie statystyczną różnicą w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny [OR=0,70 (95% CI: 0,45; 1,09), p=0,12] oraz szansy wystąpienia zgonu z przyczyn oddechowych [OR=0,62 (95% CI: 0,36; 1,08), p=0,09] w porównaniu do grupy stosującej placebo. Również we wniosku przedstawionym brytyjskiej agencji NICE, ocenianym przez ERG, uwzględniono wyłącznie wyniki zdrowotne dla dawki nintedanibu wynoszącej 150 mg BID.

W pracy Richeldi 2016, autora publikacji dla badań INPULSIS oraz TOMORROW, zawierającej połączone dane z ww. badań nintedanibu również nie uwzględniono wyników dla dawki 100 mg z próby klinicznej TOMORROW. W pracy wskazano, iż nintedanib nie wpływa w sposób istotny statystycznie na redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo [HR=0.70 (95% CI:0.46, 1.08); p = 0.0954].

Dodatkowo w metaanalizie przedstawionej w analizie klinicznej do raportu HTA Ofev (nintedanib) – zlecenie 107/2015 AOTMiT wyniki bezpieczeństwa dla porównania NTB vs PLC wskazują, iż stosowanie nintedanibu wiąże się z istotnie statystyczną większą szansą przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych [OR=1,52 (95% CI: 1,12; 2,07) p=0,07]. Wyniki niniejszej analizy wskazują, iż nie osiągnięto istotności statystycznej dla ww. punktu końcowego. Dane wykorzystane w metaanalizie do raportu HTA Ofev (nintedanib) – zlecenie 107/2015 AOTMiT charakteryzują się mniejszą heterogenicznością, niż uwzględnione w obecnie ocenianej analizie ( $I^2=38\%$  vs  $I^2=68\%$ ).

Uwzględniając powyższe należy uznać, iż Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi nintedanibu nad placebo pod względem punktu końcowego zgon z dowolnej przyczyny.

Pierwotnie zaplanowana analiza statystyczna wyników badań CAPACITY, a także badania ASCEND również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy wpływu terapii pirfenidonem na ryzyko zgonu. Istotny statystycznie wynik redukcji ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii pochodzi z połączonych wyników badania ASCEND oraz wyników badań CAPACITY. Wyjściowe wyniki badań CAPACITY, z 72 tyg. okresu obserwacji, zostały poddane cenzorowaniu do okresu jednego roku.

- Wyniki metaanalizy wskazują, iż stosowanie nintedanibu nie wpływa w sposób znamieny statystycznie na jakość życia pacjentów (ocenianą wg kwestionariusza św. Jerzego).
- Badania uwzględnione w analizie Wnioskodawcy cechuje heterogeniczność odnośnie: uwzględnionych populacji (różnice w odsetku uczestniczących badaniu pacjentów rasy białej; różnice w średnich masach ciał pacjentów badań dla nintedanibu - masa ciała pacjenta wg ChPL Ofev, wpływa na farmakokinetykę leku), projektów badań klinicznych (odmienne okresy obserwacji pacjentów, różna analiza statystyczna, możliwość stosowania dodatkowego leczenia). W metaanalizie Wnioskodawcy duży odsetek wyników uzyskano przy zastosowaniu modelu z efektami losowymi, wskazuje to na heterogeniczność wyników uwzględnionych w analizie.
- W raporcie ERG 2016 przedstawiono porównanie nintedanibu z pirfenidonem pod względem występowania ostrych zaostrzeń idiopatycznego włóknienia płuc. W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie przedstawiono ww. porównania dla punktu końcowego ostre zaostrzeń idiopatycznego włóknienia płuc. Należy dodać, że w przedstawionym w raporcie ERG porównaniu, nie wskazano na istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami pod względem ww. punktu końcowego.
- Nie wszystkie wartości uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy pochodziły z recenzowanych publikacji naukowych, przy określaniu wyników dla szeregu punktów końcowych wykorzystano dane pochodzące ze strony internetowej [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo (badań typu head to head) stosowania nintedanibu oraz pirfenidonu Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie nintedanibu z pirfenidonem poprzez wspólny komparator placebo.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością i należy je interpretować z ostrożnością ze względu na: heterogeniczność populacji i heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz uwzględnienie w analizie wyników uzyskanych dla dawki 100 mg BID nintedanibu z badania TOMORROW.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie: placebo – badanie INPULSIS 1 i 2 oraz TOMORROW;
- porównanie pośrednie: pirfenidon – badanie CAPACITY 004 i 006 oraz ASCEND;

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

#### Porównanie bezpośrednie nintedanibu (NTB) vs placebo (PLC)

Parametry otrzymane na podstawie pomiaru FVC

We wszystkich 3 RCT włączonych do przeglądu, stosowanie nintedanibu wiązało się z istotnie statystycznie poprawą rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (pierwszorzędowy punkt końcowy badania INPULSIS-1, -2 oraz TOMORROW) oraz bezwzględną zmianą natężonej pojemności życiowej płuc.

Metaanaliza danych wykazała mniejszy roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc o średnio 106,6 ml/rok (95% CI: 74,45; 138,75) u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo oraz średnio o 3,2% wartości przewidywanej FVC (95% CI: 2,46; 4,00).

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC. Parametry otrzymane na podstawie pomiaru FVC**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD) [ml]				Różnica (95% CI) [ml]
		NTB	N	PLC	N	
Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc [ml]	INPULSIS-1	-114,7 (268,6)	309	-239,9 (268,6)	204	<b>125,20 (77,71; 172,69)</b>
	INPULSIS-2	-113,6 (286,1)	329	-207,3 (286,1)	219	<b>93,70 (44,80; 142,60)</b>
	TOMORROW*	-110,3 (371,1)	169	-190,0 (364,4)	83	79,70 (-17,38; 176,78)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%					<b>106,60 (74,45; 138,75)</b> p<0,0001
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc [ml]	INPULSIS-1	-95,1 (218,03)	307	-205 (218,0)	204	<b>109,90 (71,31; 148,49)</b>
	INPULSIS-2	-95,3 (226,1)	327	-205 (226,1)	217	<b>109,70 (70,90; 148,50)</b>
	TOMORROW*	-95,2 (369,4)	169	-230 (364,4)	83	<b>134,80 (37,86; 231,74)</b>
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%					<b>111,65 (85,31; 137,98)</b> p<0,0001
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc [%]	INPULSIS-1	-2,8 (6,2)	307	-6,0 (6,2)	204	<b>3,20 (2,10; 4,30)</b>
	INPULSIS-2	-3,1 (7,0)	327	-6,2 (7,0)	217	<b>3,10 (1,90; 4,30)</b>
	TOMORROW*	-2,1 (9,2)	169	-6,0 (9,3)	83	<b>3,90 (1,47; 6,33)</b>
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%					<b>3,23 (2,46; 4,00)</b> p<0,0001

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

#### Odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC ≤5% lub spadek %FVC ≤10%

W badaniu TOMORROW stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia punktu końcowego „spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml” względem placebo (wynik ten wykorzystano do porównania pośredniego). W badaniach INPULSIS-1,-2 badano szansę uzyskania spadku FVC mniejszego niż 5% wartości przewidywanej. W obu badaniach szansa ta była istotnie statystycznie większa dla spadku FVC poniżej 5%. Natomiast dla spadku mniejszego niż 10% wynik dla badania INPULSIS 2 był nieistotny statystycznie. Wynik metaanalizy obu badań, dla parametru spadek FVC poniżej 10%, był istotny statystycznie na korzyść nintedanibu.



**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC. Odsetek pacjentów reagujących na leczenie zgodnie z definicją – spadek %FVC ≤5% lub spadek %FVC ≤10%**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml	TOMORROW*	50/169 (29,6)	37/84 (44,0)	<b>0,53 (0,31; 0,92)</b> p=0,02	<b>-0,14 (-0,27; -0,02)</b> p=0,03
Spadek %FVC ≤ 5%	INPULSIS-1	163/309 (52,8)	78/204 (38,2)	<b>1,80 (1,26; 2,59)</b>	-
	INPULSIS-2	175/329 (53,2)	86/219 (39,3)	<b>1,76 (1,24; 2,49)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%				<b>1,78 (1,39; 2,28)</b> p<0,001
Spadek %FVC ≤ 10%	INPULSIS-1	218/309 (70,6)	116/204 (56,9)	<b>1,82 (1,26; 2,63)</b>	-
	INPULSIS-2	229/329 (69,6)	140/219 (63,9)	1,29 (0,90; 1,86)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =40%				<b>1,53 (1,18; 1,98)</b> p=0,001

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

#### Komentarz analityka

Punkt końcowy badań INPULSIS „spadek %FVC ≤10%” zawiera informację o ilości pacjentów, u których spadek natężonej pojemności życiowej płuc był większy niż 10%. Różnica wszystkich pacjentów w grupie (N) oraz liczby pacjentów, u których spadek %FVC ≤ 10%, jest ilością pacjentów, u których spadek natężonej pojemności życiowej płuc był większy niż 10%. Uwzględnienie w analizie wyłącznie danych z badania TOMORROW (II fazy) do porównania pośredniego wpływa na zmniejszenie wiarygodności analizy.

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

W badaniach oceniających efektywność terapii nintedanibem w porównaniu do placebo, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza św. Jerzego, który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Im mniejszy uzyskany wynik, tym lepsza jest jakość życia pacjenta. Wnioskodawca wskazał, iż zmiana w wyniku kwestionariusza o 4 pkt jest zmianą istotnie kliniczną.

W badaniu TOMORROW oraz INPULSIS-1 wykazano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia podczas terapii nintedanibem w porównaniu do placebo. W badaniu INPULSIS-2 wynik był nieistotny statystycznie, także metaanaliza danych ze wszystkich badań wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi nintedanibem a pacjentami z grupy placebo pod względem szansy osiągnięcia omawianego punktu końcowego (dane charakteryzowały się heterogenicznością I<sup>2</sup>=78%).

Metaanaliza całkowitego wyniku SGRQ oraz dla domeny wpływ na życie wykazała nieistotny statystycznie trend w kierunku poprawy jakości życia. Istotną statystycznie zmianę wyniku kwestionariusza SGRQ na korzyść terapii nintedanibem uzyskano dla domeny objawy oraz aktywność. Dane dla całkowitego wyniku SGRQ oraz dla poszczególnych domen charakteryzują się heterogenicznością (I<sup>2</sup> dla poszczególnych domen mieści się w zakresie od 22% do 60%). W żadnej z badanych domen nie osiągnięto istotnej klinicznie zmiany w wyniku (różnica większa niż 4 pkt.).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC. Jakość życia**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz OR (95% CI)
		NTB	PLC	
Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty)	INPULSIS-1*	63/309 (20,4)	49/204 (24,0)	0,81 (0,53; 1,24)
	INPULSIS-2*	83/329 (25,2)	37/219 (16,9)	<b>1,66 (1,08; 2,56)</b>
	TOMORROW**	53/172 (30,8)	14/87 (16,1)	<b>2,32 (1,20; 4,48)</b>
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =78%			

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

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC. Jakość życia**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana wyniku SGRQ (SD)				Różnica MD (95% CI)
		NTB	N	PLC	N	
Całkowity wyn k SGRQ	INPULSIS-1	4,34 (13,59)	289	4,39 (13,59)	200	-0,05 (-2,50; 2,40)
	INPULSIS-2	2,8 (13,10)	320	5,48 (13,10)	213	<b>-2,68 (-4,95; -0,41)</b>
	TOMORROW*	0,42 (15,62)	171	5,46 (16,14)	87	<b>-5,04 (-9,16; -0,92)</b>
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =59%					-2,23 (-4,78; 0,31) p=0,09
Domena: objawy	INPULSIS-1	1,56 (19,12)	300	3,89 (19,20)	202	-2,33 (-5,75; 1,09)
	INPULSIS-2	2,03 (19,07)	323	3,43 (18,97)	214	-1,40 (-4,68; 1,88)
	TOMORROW*	-0,39 (22,13)	171	6,45 (22,85)	87	<b>-6,84 (-12,68; -1,00)</b>
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =22%					<b>-2,55 (-4,75; -0,36)</b> p=0,02
Domena: aktywność	INPULSIS-1	4,62 (15,56)	295	5,81 (15,60)	200	-1,19 (-3,99; 1,61)
	INPULSIS-2	3,89 (15,49)	322	7,2 (15,39)	214	<b>-3,31 (-5,98; -0,64)</b>
	TOMORROW*	1,67 (17,25)	171	7,48 (17,82)	87	<b>-5,81 (-10,36; -1,26)</b>
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =35%					<b>-2,84 (-4,61; -1,16)</b> p=0,002
Domena: wpływ na życie	INPULSIS-1	4,87 (15,75)	291	4,01 (15,82)	202	0,86 (-1,97; 3,69)
	INPULSIS-2	2,85 (15,24)	320	5,93 (15,19)	215	<b>-3,08 (-5,71; -0,45)</b>
	TOMORROW*	0,33 (17,94)	171	4,21 (18,56)	87	-3,88 (-8,62; 0,86)
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =60%					-1,79 (-4,77; 1,19) p=0,24

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

### Zgony

We wszystkich 3 badaniach włączonych do przeglądu zastosowanie nintedanibu nie wiązało się ze znamiennej statystyczną redukcją ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu do placebo. Znamiennej statystycznie redukcję ryzyka zgonu z przyczyn oddechowych wykazano wyłącznie dla dawki 100 mg BID w badaniu TOMORROW. Dodatkowo w badaniu INPULSIS analizowano ryzyko wystąpienia zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo. Nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu dla tego punktu końcowego.

Metaanaliza danych, dla punktu końcowego zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych, wykazała znamiennej statystycznie redukcję ryzyka zgonu w czasie 52 tyg. wśród pacjentów stosujących nintedanib w porównaniu do grupy stosującej placebo. Dla punktu końcowego zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo metaanaliza danych z badań INPULSIS nie wskazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC - Zgony**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz HR (95% CI)
		NTB	PLC	
Zgon z dowolnej przyczyny	INPULSIS-1*	13/309 (4,2)	13/204 (6,4)	0,63 (0,29; 1,36)
	INPULSIS-2*	22/329 (6,7)	20/219 (9,1)	0,74 (0,40; 1,35)
	TOMORROW 100 mg BID*	4/86 (4,7)	9/87 (10,3)	0,350 (0,106; 1,154)
	TOMORROW 150 mg BID*	7/86 (8,1)	9/87 (10,3)	0,732 (0,271; 1,977)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW			
Zgon z przyczyn oddechowych	INPULSIS-1*	10/309 (3,2)	10/204 (4,9)	0,61 (0,25; 1,47)
	INPULSIS-2*	14/329 (4,3)	11/219 (5,0)	0,86 (0,39; 1,90)
	TOMORROW 100 mg BID*	2/86 (2,3)	8/87 (9,2)	<b>0,190 (0,040; 0,911)</b>

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz HR (95% CI)
		NTB	PLC	
	TOMORROW 150 mg BID*	2/86 (2,3)	8/87 (9,2)	0,225 (0,048; 1,065)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW			<b>0,56 (0,33; 0,93)</b> p=0,027
Zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo	INPULSIS-1*	8/309 (2,6)	9/204 (4,4)	0,68 (0,26; 1,82)
	INPULSIS-2*	16/329 (4,9)	17/219 (7,8)	0,68 (0,34; 1,35)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2			0,68 (0,39; 1,19) p=0,179

\*Dane pochodzą z clinicaltrials.gov

### Ostre zaostrzenia

Metaanaliza wykazała nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń oraz mniejszą szansę wystąpienia co najmniej jednego ostrego zaostrzenia u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. Uwzględnione w metaanalizie dane charakteryzowały się heterogenicznością ( $I^2=60\%$ ;  $I^2=69\%$ ).

Wyniki połączonych danych badań INPULSIS wskazują na nieistotny statystycznie trend w kierunku zmniejszenia czasu do pierwszego zaostrzenia oraz na istotne statystycznie zmniejszenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PLC – Ostre zaostrzenia**

Punkt końcowy	Badanie	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat				Iloraz RR* (95% CI)
		NTB	N	PLC	N	
Częstość występowania ostrych zaostrzeń	INPULSIS-1	6,6	309	5,6	204	1,17 (0,56; 2,46)
	INPULSIS-2	3,9	329	10,2	219	<b>0,38 (0,19; 0,77)</b>
	TOMORROW 100 mg BID	b.d.	86	15,7	87	0,48 (0,18; 1,27)
	TOMORROW 150 mg BID	2,4	86	15,7	87	<b>0,16 (0,03; 0,70)</b>
	Metaanaliza (Random Effects) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; $I^2=60\%$					0,50 (0,24; 1,03) p=0,062
Co najmniej jedno ostre zaostrzenie		n/N (%)				Iloraz OR (95% CI)
	Badanie	NTB	PLC			
	INPULSIS-1	19/309 (6,1)	11/204 (5,4)			1,15 (0,54; 2,47)
	INPULSIS-2	12/329 (3,6)	21/209 (9,6)			<b>0,36 (0,17; 0,74)</b>
	TOMORROW**	8/172 (4,7)	12/87 (13,8)			<b>0,30 (0,12; 0,78)</b>
Metaanaliza (Random Effects) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; $I^2=69\%$					0,51 (0,22; 1,17) p=0,11	
Punkt końcowy	Badanie		HR (95% CI)*			
Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia	INPULSIS-1, INPULSIS-2		0,64 (0,39; 1,05), p=0,08			
Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia	INPULSIS-1, INPULSIS-2		<b>0,32 (0,16; 0,65), p=0,001</b>			

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

### Porównanie pośrednie nintedanib (NTB) vs pirfenidon (PIR)

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

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany przewidywanej natężonej pojemności życiowej płuc dla 52 tyg. terapii nintedanibem oraz 72 tyg. terapii pirfenidonem.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PIR - Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC)**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie NTB vs PIR
	NTB vs PLC			PIR vs PLC			
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%FVC)	MD (95% CI)	N	Liczba badań	MD (95% CI)	N	Liczba badań	MD (95% CI)
		<b>3,23 (2,46; 4,00)</b>	1307	3	2,70 (-0,04; 5,44)	692	2

Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej

W wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pod względem spadku FVC o więcej niż 10% wartości przewidywanej pomiędzy nintedanibem w 52 tyg. obserwacji a pirfenidonem w 72 tyg. obserwacji.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PIR - Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie NTB vs PIR
	NTB vs PLC			PIR vs PLC			
Spadek FVC >10% wartości przewidywanej.	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)
		<b>0,53 (0,31; 0,92)</b>	253	1	<b>0,54 (0,37; 0,80)</b>	1247	3

Zgony

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic, pod względem poszczególnych punktów końcowych dla parametru zgony, między terapią nintedanibem a pirfenidonem.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności terapii NTB vs PIR - Zgony**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie NTB vs PIR
	NTB vs PLC			PIR vs PLC			
	HR (95% CI)	N	Liczba badań	HR (95% CI)	N	Liczba badań	HR (95% CI)
Zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania	<b>0,65 (0,43; 0,97)</b>	1320	3	0,69 (0,46; 1,05)	1247	3	0,94 (0,53; 1,68)
Zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii	<b>0,65 (0,43; 0,97)</b>	1320	3	<b>0,51 (0,29; 0,89)</b>	1247	3	1,27 (0,64; 2,53)
Zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo	0,68 (0,39; 1,19)	1061	2	0,65 (0,36; 1,16)	692	2	1,05 (0,47; 2,34)
Zgon z przyczyn oddechowych na końcu badania	<b>0,56 (0,33; 0,93)</b>	1307	3	0,62 (0,35; 1,13)	692	2	0,9 (0,41; 1,98)
Zgon z przyczyn oddechowych po 52 tyg. terapii	<b>0,56 (0,33; 0,93)</b>	1307	3	<b>0,33 (0,14; 0,77)</b>	1247	3	1,7 (0,63; 4,56)

**4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa****Porównanie bezpośrednie nintedanib (NTB) vs placebo (PLC)**Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych metaanaliza danych wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego z wyjątkiem progresji IPF (pogorszenie choroby i wystąpienie zaostrzenia – ocena w badaniach INPULSIS-1, -2) u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo.

Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo.

**Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PLC**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	INPULSIS-1	298/309 (96,4)	181/204 (88,7)	<b>3,44 (1,64; 7,23)</b>	-
	INPULSIS-2	311/329 (94,5)	198/219 (90,4)	1,83 (0,95; 3,53)	-
	TOMORROW*	162/171 (94,7)	77/85 (90,6)	1,87 (0,69; 5,03)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>2,32 (1,50; 3,58)</b> p=0,0002	<b>0,06 (0,03; 0,0)</b> p=0,0003
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF	INPULSIS-1	296/309 (95,8)	179/204 (88,7)	<b>3,18 (1,59; 6,37)</b>	-
	INPULSIS-2	311/329 (94,5)	197/219 (90,0)	<b>1,93 (1,01; 3,69)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =6%			<b>2,44 (1,53; 3,92)</b> p=0,0002	<b>1,07 (1,03; 1,11)</b> p<0,001
Poważne zdarzenia niepożądane	INPULSIS-1	81/309 (26,2)	37/204 (18,1)	<b>1,60 (1,04; 2,48)</b>	-
	INPULSIS-2	93/329 (28,3)	62/219 (28,3)	1,00 (0,68; 1,46)	-
	TOMORROW*	38/171 (22,2)	20/85 (23,5)	0,93 (0,50; 1,72)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =38%			1,17 (0,90; 1,52) p=0,23	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	INPULSIS-1	96/309 (31,1)	55/204 (27,0)	1,22 (0,83; 1,81)	-
	INPULSIS-2	98/329 (29,8)	72/219 (32,9)	0,87 (0,60; 1,25)	-
	TOMORROW*	41/171 (24,0)	26/85 (30,6)	0,72 (0,40; 1,28)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =27%			0,96 (0,75; 1,22) p=0,73	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	INPULSIS-1	12/309 (3,9)	10/204 (4,9)	0,78 (0,33; 1,85)	-
	INPULSIS-2	25/329 (7,6)	21/219 (9,6)	0,78 (0,42; 1,42)	-
	TOMORROW*	6/171 (3,5)	12/85 (14,1)	<b>0,22 (0,08; 0,61)</b>	-
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =58%			0,55 (0,27; 1,14) p=0,11	-

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

#### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W obrębie analizy przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki metaanalizy Wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą nintedanibu a placebo.

Wykazano istotnie większe ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego oraz wyników badań u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Dla prawdopodobieństwa rezygnacji z leczenia z powodu zaburzeń układu oddechowego, związanych z kłatką piersiową i śródpiersiem, zaburzeń serca oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych, różnice między grupą nintedanibu a placebo były istotnie statystycznie niższe na korzyść nintedanibu. Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą nintedanibu a placebo.

**Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PLC – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

Przyczyna przerwania leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Działania niepożądane	INPULSIS-1	65/309 (21,0)	22/204 (10,8)	<b>2,20 (1,31; 3,71)</b>	-
	INPULSIS-2	58/329 (17,6)	33/219 (15,1)	1,21 (0,76; 1,92)	-
	TOMORROW*	38/171 (22,2)	22/85 (25,9)	0,82 (0,45; 1,50)	-
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =68%			1,31 (0,77; 2,25) p=0,32	-
Zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia związane z kłatką piersiową i śródpiersiem	INPULSIS-1	12/309 (3,9)	10/204 (4,9)	0,78 [0,33; 1,85]-	-
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	18/219 (8,2)	<b>0,28 [0,12; 0,65]-</b>	-
	TOMORROW*	7/171 (4,1)	10/85 (11,8)	<b>0,32 [0,12; 0,87]-</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =38%			<b>0,42 (0,25; 0,69)</b> p=0,0008	<b>-0,04 (-0,08; 0,00)</b> p=0,04; I <sup>2</sup> =54%

Przyczyna przerwania leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Zaburzenia układu pokarmowego	INPULSIS-1	26/309 (8,4)	3/204 (1,5)	<b>6,16 [1,84, 20,62]</b>	-
	INPULSIS-2	21/329 (6,4)	2/219 (0,9)	<b>7,40 [1,72, 31,88]</b>	-
	TOMORROW*	16/171 (9,4)	2/85 (2,4)	4,28 [0,96, 19,08]	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>5,94 (2,70; 13,07)</b> p<0,0001	<b>0,06 (0,04; 0,08)</b> p<0,0001
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	5/309 (1,6)	4/204 (2,0)	0,82 (0,22; 3,10)	-
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	3/219 (1,4)	0,44 (0,07; 2,66)	-
	TOMORROW*	1/171 (0,6)	6/85 (7,1)	<b>0,08 (0,01; 0,65)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =43%			<b>0,37 (0,16; 0,90)</b> p=0,03	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,25, I <sup>2</sup> =60%
Wyniki badań**	INPULSIS-1	10/309 (3,2)	1/204 (0,5)	6,79 (0,86; 53,45)	-
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	1/219 (0,5)	5,43 (0,67; 43,75)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			<b>6,11 (1,41; 26,47)</b> p=0,02	<b>0,02 (0,01; 0,04)</b> p=0,001
Zaburzenia ogólne związane ze stosowaną terapią***	INPULSIS-1	8/309 (2,6)	3/204 (1,5)	1,78 (0,47; 6,79)	-
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	1/219 (0,5)	1,33 (0,12; 14,79)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS; I <sup>2</sup> =0%			1,67 (0,52; 5,36) p=0,39	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOMORROW*	2/171 (1,2)	6/85 (7,1)	<b>0,16 (0,03; 0,79)</b> p=0,02	<b>-0,06 (-0,12; 0,00)</b> p=0,04
Biegunka	TOMORROW*	10/171 (5,8)	0/87 (0)	11,38 (0,66; 196,49) p=0,09	-

\*połączone dane dla grupy nintedanibu 150 mg BID i 100 mg BID; \*\*wyniki badań radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych, fizykalnych; \*\*\*ból w klatce piersiowej, zmęczenie, osłabienie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia

#### Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W przedstawionej analizie, jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przyjęto te zdarzenia, które występowały u co najmniej 10% pacjentów z IPF w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW.

Wyniki metaanalizy wskazują na znamienne większe ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, bólu głowy, wymiotów oraz bólu w nadbrzuszu w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Natomiast ryzyko wystąpienia duszności oraz progresji IPF było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Dla pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PLC – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Biegunka	INPULSIS-1	190/309 (61,5)	38/204 (18,6)	<b>6,97 (4,58; 10,62)</b>	-
	INPULSIS-2	208/329 (63,2)	40/219 (18,3)	<b>7,69 (5,11; 11,59)</b>	-
	TOMORROW*	84/171 (49,1)	13/85 (15,3)	<b>5,35 (2,76; 10,37)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>6,94 (5,30; 9,07)</b> p<0,0001	<b>0,42 (0,37; 0,47)</b> p<0,0001
Kaszel	INPULSIS-1	47/309 (15,2)	26/204 (12,7)	1,23 (0,73; 2,06)	-
	INPULSIS-2	38/329 (11,6)	31/219 (14,2)	0,79 (0,48; 1,32)	-
	TOMORROW*	28/171 (16,3)	17/85 (20,0)	0,78 (0,40; 1,53)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			0,94 (0,68; 1,29) p=0,69	-
Nudności	INPULSIS-1	70/309 (22,7)	12/204 (5,9)	<b>4,69 (2,47; 8,90)</b>	-
	INPULSIS-2	86/329 (26,1)	16/219 (7,3)	<b>4,49 (2,55; 7,90)</b>	-
	TOMORROW*	37/171 (21,6)	8/85 (9,4)	<b>2,66 (1,18; 6,00)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>4,10 (2,82; 5,97)</b> p<0,0001	<b>0,17 (0,13; 0,21)</b> p<0,0001
Zapalenie oskrzeli	INPULSIS-1	36/309 (11,7)	28/204 (13,7)	0,83 (0,49; 1,41)	-
	INPULSIS-2	31/329 (9,4)	17/219 (7,8)	1,24 (0,67; 2,29)	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
	TOMORROW*	16/171 (9,4)	11/85 (12,9)	0,69 (0,31; 1,57)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			0,92 (0,64; 1,32) p=0,66	-
Duszność	INPULSIS-1	22/309 (7,1)	23/204 (11,3)	0,60 (0,33; 1,11)	-
	INPULSIS-2	27/329 (8,2)	25/219 (11,4)	0,69 (0,39; 1,23)	-
	TOMORROW*	19/171 (11,1)	11/85 (12,9)	0,84 (0,38; 1,86)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>0,69 (0,48; 0,99)</b> p=0,05	<b>-0,03 (-0,07; 0,00)</b> p=0,05
Zapalenie nosogardła	INPULSIS-1	39/309 (12,6)	34/204 (16,7)	0,72 (0,44; 1,19)	-
	INPULSIS-2	48/329 (14,6)	34/219 (15,5)	0,93 (0,58; 1,50)	-
	TOMORROW*	21/171 (12,3)	11/85 (12,9)	0,94 (0,43; 2,06)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			0,84 (0,62; 1,15) p=0,29	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	INPULSIS-1	28/309 (9,1)	18/204 (8,8)	1,03 (0,55; 1,91)	-
	INPULSIS-2	30/329 (9,1)	24/219 (11,0)	0,82 (0,46; 1,44)	-
	TOMORROW*	20/171 (11,7)	13/85 (15,3)	0,73 (0,35; 1,56)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			0,86 (0,60; 1,24) p=0,43	-
Progresja IPF	INPULSIS-1	31/309 (10,0)	21/204 (10,3)	0,97 (0,54; 1,74)	-
	INPULSIS-2	33/329 (10,0)	40/219 (18,3)	<b>0,50 (0,30; 0,82)</b>	-
	TOMORROW*	13/171 (7,6)	11/85 (12,9)	0,55 [0,24, 1,29]	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =34%			<b>0,64 (0,46; 0,91)</b> p=0,01	<b>-0,05 (-0,08; -0,01)</b> p=0,01
Ból głowy	INPULSIS-1**	21/309 (6,8)	12/204 (5,9)	1,17 (0,56; 2,43)	-
	INPULSIS-2**	22/329 (6,7)	7/219 (3,2)	2,17 (0,91; 5,17)	-
	TOMORROW*	19/171 (11,1)	5/85 (5,9)	2,00 (0,72; 5,56)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>1,64 (1,01; 2,66)</b> p=0,05	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> p=0,03
Zmęczenie	INPULSIS-1**	14/309 (4,5)	13/204 (6,4)	0,70 [0,32, 1,52]	-
	INPULSIS-2**	26/329 (7,9)	20/219 (9,1)	0,85 [0,46, 1,57]	-
	TOMORROW*	17/171 (9,9)	7/85 (8,2)	1,23 [0,49, 3,09]	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			0,87 (0,57; 1,33) p=0,53	-
Wymioty	INPULSIS-1	40/309 (12,9)	4/204 (2,0)	<b>7,43 (2,62; 21,12)</b>	-
	INPULSIS-2	34/329 (10,3)	7/219 (3,2)	<b>3,49 (1,52; 8,02)</b>	-
	TOMORROW*	22/171 (12,9)	4/85 (4,7)	<b>2,99 (1,00; 8,97)</b>	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>4,36 (2,50; 7,59)</b> p<0,0001	<b>0,09 (0,06; 0,12)</b> p<0,0001
Ból w nadbrzuszu	INPULSIS-1**	23/309 (7,4)	9/204 (4,4)	1,74 (0,79; 3,85)	-
	INPULSIS-2**	18/329 (5,5)	6/219 (2,7)	2,05 (0,80; 5,26)	-
	TOMORROW*	12/171 (7,0)	3/85 (3,5)	2,06 (0,57; 7,52)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>1,90 (1,10; 3,29)</b> p=0,02	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> p=0,01
Zmniejszenie apetytu	INPULSIS-1	26/309 (8,4)	14/204 (6,9)	1,25 (0,63; 2,45)	-
	INPULSIS-2	42/329 (12,8)	10/219 (4,6)	<b>3,06 (1,50; 6,24)</b>	-
	TOMORROW*	17/171 (9,9)	0/85 (0,0)	<b>19,37 (1,15; 326,09)</b>	-
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =67%			2,47 (0,90; 6,82) p=0,08	-
Spadek masy ciała	INPULSIS-1	25/309 (8,1)	13/204 (6,4)	1,29 (0,65; 2,59)	-
	INPULSIS-2	37/329 (11,2)	2/219 (0,9)	<b>13,75 (3,28; 57,66)</b>	-
	TOMORROW**	11/171 (6,4)	0/85 (0)	12,25 (0,71; 210,46)	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
	Metaanaliza (Random Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =83%			5,07 (0,66; 38,68) p=0,12	-

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

### Podwyższony poziom enzymów wątrobowych

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu zastosowanie nintedanibu w porównaniu do placebo wiązało się z co najmniej 3-krotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz alaninowych (ALT) i/lub asparaginianowych (AST). Wyniki metaanalizy wskazują na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego. Dodatkowo metaanaliza danych z badań INUPLISIS wskazuje na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia co najmniej 5-krotnego podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą nintedanibu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych parametrów związanych z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PLC – podwyższony poziom enzymów wątrobowych**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		NTB	PLC		
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	15/309 (4,9)	1/204 (0,5)	<b>10,36 (1,36; 79,03)</b>	-
	INPULSIS-2	17/329 (5,2)	2/219 (0,9)	<b>5,91 (1,35; 25,85)</b>	-
	TOMORROW*	7/171 (4,1)	0/85 (0)	7,80 (0,44; 138,14)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; TOMORROW; I <sup>2</sup> =0%			<b>7,46 (2,48; 22,43)</b> p=0,0003	<b>0,04 (0,03; 0,06)</b> p<0,0001
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 5 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	6/309 (1,9)	0/204 (0)	8,76 (0,49; 156,34)	-
	INPULSIS-2	8/329 (2,4)	1/219 (0,5)	5,43 (0,67; 43,75)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			<b>6,55 (1,21; 35,34)</b> p=0,03	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> p=0,003
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	2/309 (0,6)	0/204 (0)	3,33 (0,16; 69,62)	-
	INPULSIS-2	3/329 (0,9)	1/219 (0,5)	2,01 (0,21; 19,41)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			2,45 (0,40; 14,95) p=0,33	-
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	5/309 (1,6)	1/204 (0,5)	3,34 (0,39; 28,79)	-
	INPULSIS-2	10/329 (3,0)	2/219 (0,9)	3,40 (0,74; 15,68)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			3,38 (0,97; 11,75) p=0,06	-
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	1/309 (0,3)	0/204 (0)	1,99 (0,08; 49,06)	-
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	2/219 (0,9)	0,66 (0,09; 4,75)	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			0,93 (0,18; 4,74) p=0,93	-

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

### Zaburzenia serca

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami serca, analizowanych w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą nintedanibu a grupą placebo.

**Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PLC – zaburzenia serca**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		NTB	PLC	
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	30/309 (9,7)	19/204 (9,3)	1,05 (0,57; 1,92)
	INPULSIS-2	34/329 (10,3)	26/219 (11,9)	0,86 (0,50; 1,47)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			0,94 (0,63; 1,40) p=0,75
Ciężkie zaburzenia serca	INPULSIS-1	14/309 (4,5)	11/204 (5,4)	0,83 (0,37; 1,87)
	INPULSIS-2	18/329 (5,5)	12/219 (5,5)	1,00 (0,47; 2,12)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			0,92 (0,53; 1,59) p=0,76



Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		NTB	PLC	
Zgon z powodu zaburzeń serca	INPULSIS-1	1/309 (0,3)	2/204 (1,0)	0,33 (0,03; 3,64)
	INPULSIS-2	2/329 (0,6)	4/219 (1,8)	0,33 (0,06; 1,81)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			0,33 (0,08; 1,32) p=0,12
Choroba niedokrwienna serca	INPULSIS-1	13/309 (4,2)	10/204 (4,9)	0,85 (0,37; 1,98)
	INPULSIS-2	14/329 (4,3)	7/219 (3,2)	1,35 (0,53; 3,39)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			1,05 (0,57; 1,96) p=0,87
Ciężka choroba niedokrwienna serca	INPULSIS-1	8/309 (2,6)	7/204 (3,4)	0,75 (0,27; 2,10)
	INPULSIS-2	7/329 (2,1)	3/219 (1,4)	1,57 (0,40; 6,12)
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS-1,-2; I <sup>2</sup> =0%			0,99 (0,44; 2,23) p=0,99

### Porównanie pośrednie nintedanibu (NTB) vs pirfenidonu (PIR)

Porównanie pośrednie wykazało, iż stosowanie nintedanibu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zmęczenia w porównaniu do pirfenidonu. Dla pozostałych parametrów analiza nie wykazała znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka ich występowania.

Dodatkowo specyficznymi dla pirfenidonu zdarzeniami niepożądanymi niewystępującymi u pacjentów leczonych nintedanibem jest wysypka oraz nadwrażliwość na światło (wyspkę obserwowano u pacjentów leczonych nintedanibem w badaniu TOMORROW oraz INPULSIS-1, lecz u nie więcej niż 5% uczestników). W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych aktywnie w porównaniu z placebo.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii NTB vs PIR

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie NTB vs PIR
	NTB vs PLC			PIR vs PLC			
	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	<b>2,32 (1,50; 3,58)</b>	1317	3	1,60 (0,52; 4,96)	692	2	1,45 (0,43; 4,87)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	0,96 (0,75; 1,22)	1317	3	0,93 (0,72; 1,19)	1247	3	1,03 (0,73; 1,46)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,31 (0,77; 2,25)	1317	3	<b>1,61 (1,14; 2,27)</b>	1247	3	0,81 (0,43; 1,54)
Biegunka	<b>6,94 (5,30; 9,07)</b>	1317	3	1,33 (0,83; 2,14)	1247	3	<b>5,22 (3,02; 9,01)</b>
Kaszel	0,94 (0,68; 1,29)	1317	3	0,80 (0,55; 1,16)	555	1	1,18 (0,72; 1,91)
Nudności	<b>4,10 (2,82; 5,97)</b>	1317	3	<b>3,07 (2,34; 4,03)</b>	1247	3	1,34 (0,84; 2,12)
Zapalenie oskrzeli	0,92 (0,64; 1,32)	1317	3	1,09 (0,67; 1,78)	555	1	0,84 (0,46; 1,55)
Duszności	<b>0,69 (0,48; 0,99)</b>	1317	3	0,80 (0,51; 1,27)	555	1	0,86 (0,48; 1,55)
Zapalenie nosogardła	0,84 (0,62; 1,15)	1317	3	1,11 (0,66; 1,87)	555	1	0,76 (0,41; 1,39)
Progresja IPF	<b>0,64 (0,46; 0,91)</b>	1317	3	<b>0,47 (0,28; 0,78)</b>	555	1	1,36 (0,73; 2,52)
Ból głowy	<b>1,64 (1,01; 2,66)</b>	1317	3	1,16 (0,79; 1,71)	555	1	1,41 (0,76; 2,63)
Zmęczenie	0,87 (0,57; 1,33)	1317	3	<b>1,49 (1,14; 1,96)</b>	1247	3	<b>0,58 (0,35; 0,97)</b>
Wymioty	<b>4,36 (2,50; 7,59)</b>	1317	3	<b>2,32 (1,06; 5,08)</b>	1247	3	1,88 (0,72; 4,91)
Spadek masy ciała	5,07 (0,66; 38,68)	1317	3	<b>1,96 (1,27; 3,03)</b>	1247	3	-*

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie NTB vs PIR
	NTB vs PLC			PIR vs PLC			
	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)	N	Liczba badań	OR (95% CI)
Zmniejszenie apetytu	2,47 (0,90; 6,82)	1317	3	<b>3,21 (1,54; 6,67)</b>	692	2	0,77 (0,22; 2,69)

\*nie przeprowadzono porównania pośredniego nintedanibu i pirfenidonu ze względu na bardzo dużą heterogeniczność danych z badań nintedanibu ( $I^2=83\%$ )

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

W wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień klinicznych Wnioskodawca odnalazł 3 badania dotyczące efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego u pacjentów z IPF: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017. Charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Charakterystyka badań efektywności praktycznej i bezpieczeństwie nintedanibu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności**

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

#### Bonella 2016

Badanie Bonella 2016 było badaniem prospektywnym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki przedstawiono jako zmiana FVC i były dostępne dla 48 pacjentów po 6 miesiącach obserwacji oraz dla 36 pacjentów na końcu okresu obserwacji (po  $8 \pm 0,5$  miesiącach).

Po 6 miesiącach obserwacji u 37,5% pacjentów leczonych nintedanibem, stwierdzono progresję choroby. Natomiast u 67,5% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby, zdefiniowaną jako spadek %FVC  $<5\%$ . Średnia zmiana %FVC u pacjentów ze stabilną chorobą wynosiła  $3,1 \pm 1,2\%$ , natomiast u pacjentów z progresją  $-17 \pm 2\%$  ( $p < 0,01$ ). Podobne wyniki uzyskano na końcu okresu obserwacji – stabilizację choroby stwierdzono u 64% pacjentów (zmiana %FVC wynosiła  $1,6 \pm 1,2\%$ ), a progresję IPF u 36% pacjentów (zmiana %FVC wynosiła  $-13,3 \pm 1,8\%$ ). Zdarzenia niepożądane raportowano u 76% pacjentów. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Bonella 2016**

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów, n (%)
Zdarzenie niepożądane wymagające redukcji dawki leku	21 (34)
Biegunka	19 (31)

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

Badania Hughes 2016 i Ikeda 2017 miały charakter retrospektywny, a ich celem była ocena bezpieczeństwa nintedanibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

Biegunkę stwierdzono u 57% chorych przyjmujących nintedanib, w tym biegunkę pro-wadzącą do redukcji dawki nintedanibu u 22% pacjentów, a biegunkę prowadzącą do zaprzestania leczenia (czasowego lub stałego) u 7% pacjentów. Leczenie nintedanibem przerwano u 32 pacjentów (26%), przy czym w przypadku 23 pacjentów (19%) odnotowano trwałe zaprzestanie leczenia, a w przypadku 9 pacjentów (7%) jedynie przerwę w leczeniu. W badaniu odnotowano zgon 17 pacjentów (14%). Profil bezpieczeństwa nintedanibu w badaniu Hughes 2016 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych nintedanibu.

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

Tabela 37. Wyniki bezpieczeństwa badania Ikeda

Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych, n (%)					Dni od podania leku (dla $\geq 2$ st. nasilenia)
	0	1	2	3	4	
Aminotransferaza asparaginianowa	9 (28,1)	13 (40,6)	6 (18,8)	4 (12,5)	0	5,5 (3,25; 13,5)
Aminotransferaza alaninowa	13 (40,6)	11 (34,4)	6 (18,8)	2 (6,2)	0	5,0 (3,0; 10,5)
Fosfataza alkaliczna	19 (59,4)	12 (37,5)	1 (3,1)	0	0	16,0
Bilirubina całkowita	29 (90,6)	1 (3,1)	0	2 (6,2)	0	36,5 (23,3; 49,8)
Transpeptydaza gamma-glutamylowa	15 (46,9)	6 (18,8)	10 (31,2)	1 (3,1)	0	15,0 (8,00; 41,5)
Przebieg leczenia (N=32)						Liczba pacjentów (%)
Brak zmian w dawkowaniu oraz przerw w leczeniu						13 (40,6)
Redukcja dawki nintedanibu						3 (9,4)
Przerwa w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych						16 (50,0)
Podwyższony poziom AST i/lub ALT (stopień $\geq 2$ )						11 (34,4)
Biegunka						3 (9,4)
Nudności						2 (6,2)
Leczenie po przerwie wyn kającej z hepatotoksyczności (N=11)						
Wznowienie leczenia i redukcja dawki nintedan bu						6 (54,5)

Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych, n (%)					Dni od podania leku (dla ≥ 2 st. nasilenia)
	0	1	2	3	4	
	Kontynuowanie leczenia					5 (45,5)
	Kolejna przerwa w leczeniu					1 (9,1)
	Zaprzestanie leczenia					5 (45,5)

### Wyniki innych analiz

Wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki fazy przedłużonej badań INPULSIS – INPULSIS-ON, opublikowane w formie doniesień konferencyjnych.

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

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

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

Wstępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono po średnio 11,8 miesiąca (SD 4,5) przyjmowania nintedanibu dla pacjentów kontynuujących leczenie oraz 11,2 miesiąca (SD 4,9) dla pacjentów przyjmujących wcześniej placebo. Całkowita długość leczenia dla 430 pacjentów leczonych nintedanibem (w ramach badaniach INPULSIS oraz INPULSIS-ON) wynosiła 23,8 miesiąca (SD 4,5).

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

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

### Wyniki fazy przedłużonej badania TOMORROW

W formie doniesienia konferencyjnego opublikowano także wyniki fazy przedłużonej badania TOMORROW. Celem fazy przedłużonej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu u pacjentów leczonych IPF w okresie dłuższym niż 52 tygodnie. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli główną część badania TOMORROW. W fazie przedłużonej pacjenci kontynuowali przyjmowanie dawki nintedanibu ustalonej w głównej części badania, natomiast chorzy z grupy placebo otrzymywali nintedanib w dawce 50 mg QD. Spośród 316 pacjentów, którzy ukończyli główną część badania TOMORROW, do fazy przedłużonej włączono 286 pacjentów.

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

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

Proporcje pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane lub ciężkie zdarzenie niepożądane były podobne w grupie nintedanibu 150 mg BID i w grupie placebo/nintedanibu 50 mg QD.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należała biegunka (64,7% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg BID vs 20% pacjentów z gr. komparatora).

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

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku prowadzonych prac analitycy Agencji odnaleźli pracę Richeldi 2017, opublikowaną po złożeniu przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego, w której przedstawiono wyniki długoterminowe badania TOMORROW oraz jego przedłużonej fazy open-label. W pracy przedstawiono wyniki dla pacjentów przypisanych do grupy nintedanibu (przypisanych pierwotnie do dawki nintedanidu 150 mg BID) oraz dla grupy komparatora, do której włączono pacjentów otrzymujących placebo w początkowych 52 tyg. trwania badania; pacjentów otrzymujących nintedanib w dawce 50 mg QD w drugiej fazie badania, po pierwszych 52 tyg. badania oraz pacjentów otrzymujących nintedanib w dawce między 50 mg a 150 mg BID w przedłużonej fazie badania.

Średni czas ekspozycji na nintedanib wyniósł 27,6 miesięcy w grupie nintedanibu oraz 28,1 miesięcy dla grupy komparatora. Faza open-label obejmowała okres od powyżej 76 tygodnia badania, w ramach tej fazy leczonych było 35 pacjentów leczonych pierwotnie nintedanibem w dawce 150 mg BID oraz 37 pacjentów z grupy komparatora.

Nie zaobserwowano zmian w bezpieczeństwie lub tolerancji nintedanibu. Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu przedstawionego w pracy dotyczącej przedłużonej fazy badań INPULSIS (INPULSIS-ON). Jako ograniczenia autorzy wymieniają: niską liczebnie próbę oraz możliwość zmiany dawki nintedanibu na 150 mg BID przez pacjentów przypisanych pierwotnie do pozostałych dawek nintedanibu po pierwszych 52 tyg. leczenia. Z tej przyczyny nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.

Autorzy badania wnioskują, iż przedstawione wyniki potwierdzają utrzymanie przez nintedanib działania zmniejszającego progresję IPF w okresie dłuższym niż 52 tygodnie. Nie zidentyfikowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa do 86 miesięcy terapii. Wybrane wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Wybrane wyniki badania Richeldi 2017**

Grupa	Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc	Co najmniej jedno ostre zaostrzenie	Zgon z dowolnej przyczyny
Nintedanib 150 mg BID	-125,4 ml/rok 95%CI (-168,1; -82,7)	12.9%	22 (25,9%)
Komparatora	-189.7 ml/rok 95% CI (-229.8 to -149.6)	25.9%	34 (40,0%)

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 38. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania (ChPL Ofev)

Klasyfikacja układów i narządów / Częstość	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 < 1/100)	Częstość Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Małopłytkowość	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwawienie	Nadciśnienie	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, bóle brzucha	Wymioty	Zapalenie trzustki	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT)	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej (ALP)	Polekowe uszkodzenie wątroby

Źródło: ChPL Ofev

#### Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronach internetowych polskiego URPL nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego nintedanib (Ofev).

#### Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informację, że zalecane jest badanie oceniające wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę nintedanibu. Wykazano, że nintedanib wpływa na niewydolność wątroby. Celem badania jest dostarczenie informacji dotyczących dostosowania dawki w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Obecnie nintedanib nie jest zalecany pacjentom z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000MedR.pdf) [data dostępu 10.10.2017]

Ponadto odnaleziono informację, że do najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem nintedanibu należą: nieprawidłowości w tętnicach, zakrzep z zatorami i zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak biegunki, nudności, bóle brzucha, wymioty.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf) [data dostępu 10.10.2017]

#### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie EMA odnaleziono dokument z informacjami dotyczącymi planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla nintedanibu (Ofev). W dokumencie podano informacje, iż do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z przyjmowaniem nintedanibu należą: biegunka i podniesienie stężenia enzymów wątrobowych (bilirubiny). W obu przypadkach pacjenci stosujący Ofev wykazywali zwiększone ryzyko wystąpienia wymienionych działań nieporządkanych w stosunku do pacjentów stosujących placebo. W przypadku silnych objawów konieczne jest zmniejszenie dawki nintedanibu lub przerwanie leczenia (postępowanie zgodnie z ChPL Ofev). Poziom enzymów wątrobowych, bilirubiny powinien zostać zbadany przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem oraz powinien być okresowo monitorowany w czasie trwania terapii. Jako potencjalne zagrożenie związane ze stosowaniem produktu Ofev wskazano także: zakrzepy w żyłach i tętnicach, krwawienie, perforację przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, działanie teratogenne, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT.

Ponadto na stronie internetowej EMA odnaleziono dokument, w którym przedstawiono wyniki i wnioski z raportu komitetu ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczącego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. periodic safety update report). W raporcie podkreślono, że stosowanie leków, które blokują receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR), taki jak nintedanib wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień. W dwóch głównych badaniach porównujących nintedanib z placebo większy odsetek krwawień odnotowano w grupie stosującej nintedanib w porównaniu do placebo (10,3% vs 7,8%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano 91 przypadków wystąpienia krwotoku u pacjentów

stosujących nintedanib (w tym 74 zgłoszenia w ramach programu wsparcia pacjentów oraz 17 zgłoszeń z innych źródeł). Jako poważne określono 29 zdarzeń (31,9%), w tym jedno zdarzenie doprowadziło do zgonu pacjenta (1,1%). Spośród 29 poważnych krwawień, najczęściej raportowano krwawienie z nosa. Spośród 91 zgłoszonych przypadków, 29 chorych przyjmowało jednocześnie antykoagulanty lub leczenie przeciwzakrzepowe, 14 pacjentów przyjmowało dodatkowo inne terapie, które mogą powodować krwawienie, a w przypadku 48 chorych nie podano żadnych danych na temat tego rodzaju terapii.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management\\_plan\\_summary/human/003821/WC500177380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management_plan_summary/human/003821/WC500177380.pdf)  
[data dostępu 10.10.2017]

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003821/WC500177380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003821/WC500177380.pdf)  
[data dostępu 10.10.2017]

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF Wnioskodawca przedstawił 5 przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii stosowanych u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, wraz z metaanalizami: Rogliani 2016, Rochweg 2016, Canestaro 2016, Loveman 2015 i Loveman 2014 oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy: Keating 2015, w którym analizowano skuteczność oraz właściwości farmakologiczne nintedanibu w leczeniu IPF.

Badania wtórne zostały ocenione wg skali AMSTAR. Badania: Rogliani 2016, Rochweg 2016 i Loveman 2015 uzyskały 9-10 punktów i charakteryzowały się wysoką; badania Canestaro 2016 i Loveman 2014 uzyskały po 8 pkt i charakteryzowały się umiarkowaną jakością; przegląd systematyczny Keating 2015 charakteryzował się niską jakością i uzyskał <5 punktów w skali AMSTAR. Charakterystykę, włączone badania i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawionych analiz wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

**Tabela 39. Charakterystyka badań przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF Wnioskodawcy**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania i wnioski
Rogliani 2016 źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu, pirfenidonu i NAC w leczeniu IPF Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (limit czasowy): PubMed, Google Scholar (29.02.2016), clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry, język angielski	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym IPF Porównane interwencje: nintedanib, pirfenidon, NAC, placebo Punkty końcowe: zmiana natężonej pojemności płuc, spadek %FVC > 10%, zaostrzenia, zgon z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn oddechowych, bezpieczeństwo, zmiana w teście 6-min. marszu Metodyka badań: RCT, czas obserwacji w badaniach ≥ 6 miesięcy	Włączone badania: Do analizy zakwalifikowano 12 randomizowanych badań klinicznych, w tym 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), 5 badań pirfenidonu, 4 badania NAC. Wnioski: Zarówno nintedanib, jak i pirfenidon są skuteczne pod względem redukcji ryzyka progresji IPF wyrażonej jako spadek FVC, jednak jedynie nintedanib redukuje ryzyko ostrych zaostrzeń wśród pacjentów z IPF.
Rochweg 2016 źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena wpływu różnych terapii stosowanych w leczeniu IPF na śmiertelność oraz występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa, analiza SUCRA, ang. surface under the cumulative ranking curve) Przeszukane bazy danych (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment (aktualizacja wyszukiwania)	Populacja: pacjenci w wieku powyżej 18 lat z IPF Porównane interwencje: ambrisentan, bosentan, imatynib, macitentan, NAC, nintedanib, pirfenidon, sildenafil, antagoniści wit. K, prednizon/azatiopryna/NAC Punkty końcowe: śmiertelność, poważne zdarzenia niepożądane Metodyka badań: RCT, wykluczono badania przeprowadzone metodą grup naprzemiennych i quasi-randomizowane	Włączone badania: Do analizy zakwalifikowano 19 publikacji, w tym 1 badanie warfaryny, 1 badanie NAC/azatiopryny/prednizonu, 4 badania NAC, 4 badania pirfenidonu, 2 badania bosentanu, 1 badanie macitentanu, 1 badanie ambrisentanu, 1 badanie imatynibu i 3 Wnioski autorów przeglądu: Analiza SUCRA wykazała, iż nintedanib, pirfenidon, a dla krótszego okresu obserwacji także sildenafil wydłużają przeżycie pacjentów z IPF. Profil poważnych zdarzeń niepożądanych dla tych interwencji jest zbliżony i obejmuje głównie objawy dermatologiczne i związane z układem pokarmowym.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania i wnioski
	przeprowadzonego na potrzeby formułowania wytycznych ATS/ERS, RS/ALAT 2011, aktualizacja obejmowała okres od maja 2010 do sierpnia 2015), brak ograniczeń językowych		
Canestaro 2016 źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczności terapii stosowanych w IPF Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa, analiza SUCRA) Przeszukane bazy danych (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials (październik 2014), język angielski	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym IPF Porównane interwencje: interwencje stosowane u pacjentów z IPF (z wyjątkiem terapii steroidowych) Punkty końcowe: zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych, parametry oceniające czynność płuc (FVC) Metodyka badań: RCT (nie wprowadzono ograniczenia co do czasu trwania badania, jednak główny punkt końcowy oceniany był po roku leczenia)	Włączone badania: Do analizy zakwalifikowano 30 badań randomizowanych (16 różnych terapii: macitentan, warfaryna, NAC/azatiopryna, NAC, bosentan, kolchicina, imatynib, nintedanib (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), etanercept, interferon gamma-1B, ambrisentan, sildenafil, pirfenidon, everolimus, azatiopryna, placebo). Wnioski: Spośród analizowanych terapii, stosowanie nintedanibu lub pirfenidonu wiąże się z największymi korzyściami dla pacjentów z IPF. Autorzy analiz wskazują jednak, że żaden z leków nie ma potwierdzonego wpływu na przeżycie chorych.
Loveman 2015 źródło finansowania: Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Uniwersytet Southampton	Cel: ocena skuteczności terapii stosowanych w IPF Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa) Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (maj 2014)	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włókniem płuc Porównane interwencje: N-acetylocysteina, pirfenidon, nintedanib Punkty końcowe: czynność płuc, pojemność płuc, jakość życia, zdarzenia niepożądane Metodyka badań: RCT	Włączone badania: 11 badań RCT, w tym 5 badań pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005, ASCEND), 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), 3 badania NAC Wnioski: Zarówno nintedanib, jak i pirfenidon wykazały korzystny wpływ na FVC u pacjentów z IPF. Porównanie pośrednie wskazało na przewagę nintedanibu nad pirfenidone, jednak ze względu na ograniczenia takiego porównania, wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.
Loveman 2014 źródła finansowania: National Institute for Health Research Health Technology Assessment (NIHR HTA) programme	Cel: ocena skuteczności i efektywności kosztowej leczenia IPF Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (limit czasowy): 11 baz danych m.in.: Cochrane library, MEDLINE, EMBASE (data odcięcia lipiec 2013), brak ograniczeń językowych	Populacja: pacjenci chorzy na IPF Porównane interwencje: dowolny lek, placebo, najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC) Punkty końcowe: parametry oceniające: przeżycie, objawy choroby (duszność, kaszel), czynność płuc; jakość życia zależna od zdrowia oceniona kwestionariuszem SGRQ; zdarzenia niepożądane; miary kosztów i opłacalności terapii Metodyka badań: badania RCT, CCT, badania oceniające jakość życia, badania dotyczące zużycia zasobów	Włączone badania: 14 badań dot. skuteczności leków, w tym 1 badanie nintedanibu (Richeldi 2011) i 4 badania pirfenidonu (Noble 2011 (2 badania), Taniguchi 2010, Azuma 2005); jakość badań oceniono jako dobrą Wnioski autorów przeglądu: Z analizowanych terapii tylko nintedanib oraz pirfenidon wykazały statystycznie istotną skuteczność w IPF w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.
Keating 2015 źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczności oraz właściwości farmakologicznych nintedanibu w leczeniu IPF Synteza wyników: jakościowa Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy):	Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włókniem płuc, którzy przyjmowali nintedanib Porównane interwencje: nintedanib, placebo Punkty końcowe: parametry	Włączone badania: analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta na badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW Wnioski: Nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu IPF.



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania i wnioski
	MEDLINE (od 1946), EMBASE (1996-27 maja 2015), rejestry badań klinicznych	oceniające czynności płuc, zaostrzenia, jakość życia Metodyka badań: duże, poprawnie zaprojektowane, badania kliniczne z opisanymi metodami statystycznymi, badania farmakodynamiki I farmakokinetyki leku	

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania nintedanibu (Ofev®) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). Analizę kosztów terapii preparatem Ofev® przeprowadzono na tle kosztów terapii pirfenidonem (Esbriet®), refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji nintedanibu jest stosowanie pirfenidonu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Ofev:

- Ofev 150 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206444,
- Ofev 100 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206468

Na podstawie danych z badań INPULSIS wykonano oszacowanie odsetka pacjentów stosujących dawkę 150 mg. W oszacowaniu pominięto występowanie czasowych przerw w leczeniu. Oszacowany odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg to [REDACTED].

Komparatorem dla nintedanibu jest stosowanie pirfenidonu. Refundowane są dwa opakowania leku:

- Esbriet 267 mg x 63 kapsułki twarde, EAN 5902768001112,
- Esbriet 267 mg x 252 kapsułki twarde, EAN 5902768001129.

We wstępnym okresie leczenia dawkę pirfenidonu 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.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Technika analityczna

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę, w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa, nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy

##### Model

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. Ponadto, ponieważ efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie efektu zdrowotnego pacjentów z IPF przeprowadzono bazując na wartości użyteczności w stanie braku progresji oraz na dekrementie użyteczności związanym z wystąpieniem zaostrzenia. Wartości te przyjęto na podstawie wyników przeglądu systematycznego użyteczności chorych z IPF przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej pirfenidonu. W przeglądzie wyodrębniono badania, w których użyteczności szacowano metodą pośrednią z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. Wnioskodawca zdecydował się wykorzystać wartości użyteczności z analizy ekonomicznej Loveman 2014.

**Tabela 40. Użyteczności wykorzystane w analizie na podstawie Loveman 2014**

Stan zdrowia	Użyteczność bazowa (SD, 95%CI)	Dekrement użyteczności
Brak progresji (dotyczy FVC~72%)	0,80 (0,20)	-
Zaostrzenie objawów	-	0,20

Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. Wykorzystano wyniki związane z punktem końcowym: częstość występowania ostrych zaostrzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat w grupie leczonej nintedanibem. Wykorzystano odsetki z trzech badań nintedanibu porównywanego z placebo (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW). Z oszacowań wynika, że w ciągu roku częstość zaostrzeń wynosiłaby [redacted]

Szacując wielkość efektu w postaci wartości QALY przyjęto, że odsetek [redacted] chorych doświadczy spadku wartości użyteczności związanego z zaostrzeniem, natomiast pozostali będą mieli użyteczność dla braku progresji (założono, że pacjenci włączani do programu lekowego mają bazową wartość użyteczności bez progresji). Na podstawie powyższych założeń oszacowano wielkość efektu wynoszącą 0,790 QALY.

**Tabela 41. Zestawienie parametrów wejściowych analizy podstawowej**

Parametr		Wartość
Ogólne		
Perspektywa analizy		p. NFZ
Horyzont czasowy		Rok
Dyskontowanie		Brak
Efekt kliniczny		
Użyteczność: brak progresji		0,80
Dekrement użyteczności: zaostrzenie objawów		0,20
Częstość zaostrzeń w ciągu roku		[redacted]
Koszty nintedanibu		
Cena zbytu netto: nintedan b	Bez RSS: 150 mg	[redacted]
	Bez RSS: 100 mg	[redacted]
	Z RSS: 150 mg	[redacted]
	Z RSS: 100 mg	[redacted]
Odsetek stosujących dawkę 150 mg		[redacted]
Liczba porad ambulatoryjnych w PL w roku		8
Koszt porady ambulatoryjnej		104,00
Roczny koszt kwalifikacji i diagnostyki w PL		[redacted]
Koszty pirfenidonu		
Koszt NFZ za kapsułkę		38,70 zł
Dawkowanie (liczba kapsułek na dobę)	1-7 dni	3 kapsułki
	8-14 dni	6 kapsułek
	kolejne dni	9 kapsułek
Liczba porad ambulatoryjnych w PL B.87. w roku		8
Koszt porady ambulatoryjnej		104,00
Roczny koszt kwalifikacji i diagnostyki w PL B.87.		1612,00

## Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- zakup leków (nintedanib, pirfenidon),
- kwalifikacja do programu lekowego,
- monitorowanie leczenia w programie lekowym.

Nie analizowano kosztów podania leków z uwagi na fakt, że są one podawane doustnie i, w związku z tym, nie wymagają porady ambulatoryjnej ani hospitalizacji. W analizie nie uwzględniono także kosztów leczenia w zależności od %FVC, kosztów zaostrzeń, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, tlenoterapii, przeszczepu płuc oraz opieki paliatywnej z uwagi na fakt, że przy założeniu jednakowej skuteczności i bezpieczeństwa obu porównywanych terapii koszty te nie będą stanowiły kosztów różnicujących.

### Koszty leków

#### 1) Koszt nintedanibu

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Ofev w ramach nowego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)” i w ramach nowej grupy limitowej.

Wniosek refundacyjny obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Ofev:

- Ofev 150 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206444,
- Ofev 100 mg x 60 kapsułek miękkich, EAN 5909991206468.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Ofev dla poszczególnych opakowań jest równa odpowiednio [redacted] i [redacted] za opakowanie z dawką 150 mg i 100 mg. Wnioskodawca ponadto przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). [redacted]

W toku badania klinicznego INPULSIS obserwowano zdarzenia powodujące zmniejszenie intensywności stosowanej dawki, tj.:

- zmniejszenie dawki 150 mg 2x dziennie do 100 mg 2x dziennie;
- czasowe przerwanie stosowania nintedanibu.

Na podstawie danych z badania INPULSIS wykonano oszacowanie odsetka pacjentów stosujących dawkę 150 mg. W oszacowaniu pominięto występowanie czasowych przerw w leczeniu. Oszacowany odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg to [redacted]

#### 2) Koszt pirfenidonu

Pirfenidon (Esbriet®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.87. „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” (refundacja od stycznia 2017 r.). Refundowane są dwa opakowania leku:

- Esbriet® 267 mg x 63 kapsułki twarde, EAN 5902768001112,
- Esbriet® 267 mg x 252 kapsułki twarde, EAN 5902768001129.

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.

Na podstawie obwieszczenia MZ Wnioskodawca oszacował średni koszt NFZ za kapsułkę. Oszacowanie zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Koszt NFZ za kapsułkę pirfenidonu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.**

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit [PLN]	Koszt NFZ za kapsułkę [PLN]
Esbriet® 267 mg x 63 kaps. twarde	2322,00	2438,10	2438,10	38,70
Esbriet® 267 mg x 252 kaps. twarde	9288,00	9752,40	9752,40	38,70
<b>Średni koszt NFZ za kapsułkę [PLN]</b>				<b>38,70</b>

#### 3) Koszty leczenia we wnioskowanym programie lekowym nintedanibu

##### Koszt porad w PL

Przyjęto, że choremu udzielane są porady ambulatoryjne w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań w programie lekowym, tj. 8 porad. Ustalenie liczby porad wymagało założenia częstości przeprowadzania badania czynności wątroby (w treści programu widnieje, że badanie należy wykonywać przy

każdej wizycie). Przyjęto, że częstość przeprowadzania badania czynności wątroby będzie taka sama jak w refundowanym programie lekowym pirfenidonu.

**Tabela 43. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL nintedanibu**

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL	8
Koszt porady w PL	104,00 PLN
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL nintedanibu</b>	<b>832,00 PLN</b>

#### Kwalifikacja i diagnostyka w PL

Koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym dla idiopatycznego włóknienia płuc nie jest obecnie wyceniony. Wnioskodawca wykonał wycenę diagnostyki w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Harmonogram programu lekowego przyjęto na podstawie zaproponowanej treści programu oraz założeń Wnioskodawcy co do częstości wykonywania badania czynności wątroby. W zapisie programu widnieje, że w ramach monitorowania leczenia należy wykonywać przy każdej wizycie badanie czynności wątroby (ocena aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny). Brak jest informacji o optymalnej liczbie wizyt w roku pacjentów leczonych nintedanibem. Założono, że częstość przeprowadzania badania czynności wątroby u pacjentów leczonych nintedanibem będzie taka sama jak ustalona w refundowanym programie pirfenidonu: co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące, łącznie 7 badań w roku w ramach monitorowania leczenia.

Kwalifikacja do programu wymaga wykonania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), jeśli nie była wykonana w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Badanie to jest stosowane przy rozpoznaniu IPF. Część pacjentów będzie mieć zapewne aktualne (nie starsze niż wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy) badanie przed włączeniem do programu lekowego. Odsetek pacjentów, który będzie wymagał wykonania TKWR w ramach programu jest trudny do ustalenia. W celu wykonania oszacowania kosztu kwalifikacji konieczne było założenie odsetka pacjentów, który będzie wymagał wykonania TKWR w ramach programu lekowego. Na potrzeby analizy założono, że powyższe badanie będzie wykonane u 50% chorych w ramach programu.

**Tabela 44. Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym nintedanibu na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ**

Badania	Świadczenie	Koszt [PLN]
Badania przy kwalifikacji		
1. Badania przy kwalifikacji		
2. Monitorowanie leczenia		
2 miesiąc		
3 miesiąc		
4 miesiąc		
5 miesiąc		
6 miesiąc		
9 miesiąc		
12 miesiąc		
<b>Roczny całkowity koszt diagnostyki</b>		

Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

#### Podsumowanie oszacowania kosztów

**Tabela 45. Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla nintedanibu**

Rodzaj kosztu	Roczny koszt [PLN]
Porady w programie lekowym	832,00
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym	
<b>Łączne koszty</b>	

## 4) Koszty leczenia w PL pirfenidonu

Koszt porad w PL pirfenidonu (B.87)

Założono, że choremu udzielane są porady ambulatoryjne w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań w programie lekowym, tj. 8 porad.

Tabela 46. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL pirfenidonu

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL	8
Koszt porady w PL (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)	104,00 PLN
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL pirfenidonu</b>	<b>832,00 PLN</b>

Kwalifikacja i diagnostyka w PL pirfenidonu (B.87)

Koszt diagnostyki w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Koszt diagnostyki w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1) zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2017/DGL

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [PLN]*
5.08.08.0000096	Diagnostyka w programie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (J84.1)	31	1612

\* 1 punkt =52 zł; Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

Podsumowanie oszacowania kosztów

Tabela 48. Oszacowanie kosztów leczenia w programie lekowym pirfenidonu

Nazwa kosztu	Roczny koszt [PLN]
Porady w programie lekowym	832,00
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym	1612,00
<b>Łączne koszty</b>	<b>2444,00</b>

**Dyskontowanie**

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskutowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS

Analiza minimalizacji kosztów			
Lek	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty
Nintedanib			
Pirfenidon	124 691,40 PLN	2 444,00 PLN	127 135,40 PLN
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Analiza ilorazu kosztu i efektu			
Lek	Łączne koszty	QALY	CER
Nintedanib			
Pirfenidon	127 135,40 PLN	0,790	160 863,39 PLN /QALY
<b>Wyniki inkrementalne</b>			

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej w wariancie bez RSS

Analiza minimalizacji kosztów			
Lek	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty
Nintedan b			
Pirfenidon	124 691,40 PLN	2 444,00 PLN	127 135,40 PLN
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Analiza ilorazu kosztu i efektu			
Lek	Łączne koszty	QALY	CER
Nintedan b			
Pirfenidon	127 135,40 PLN	0,790	160 863,39 PLN /QALY
<b>Wyniki inkrementalne</b>			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [ ] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [ ] w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [ ] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [ ] .

W wariancie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [ ] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [ ] . W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [ ] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [ ] .

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę nintedanibu nad pirfenidonem w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ofev, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia z zastosowaniem preparatu Esbriet.

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy dwóch opakowań preparatu Ofev progowe ceny zbytu netto Wnioskodawca szacował przy założeniu proporcji cen zbytu netto obu opakowań w ramach analizy podstawowej.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Ofev, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] dla Ofev 150 mg i [redacted] dla Ofev 100 mg.

Tabela 51. Cena progowa dla preparatu Ofev

Cena progowa Ofev 150 mg	Cena progowa Ofev 100 mg
[redacted]	[redacted]

Ponadto Wnioskodawca przedstawił obliczenia analizy progowej w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 52. Obliczenia analizy progowej w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
MIN	[redacted]	[redacted]
MAX	[redacted]	[redacted]
TKWR	[redacted]	[redacted]

Oszacowana cena progowa jest wyższa od zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ oszacowania kosztu monitorowania w PL nintedanibu (koszty pirfenidonu i monitorowania w PL pirfenidonu bazują na stałych danych NFZ). W ramach analizy scenariuszowej Wnioskodawca przyjął trzy alternatywne założenia dotyczące oszacowania kosztów kwalifikacji i diagnostyki we wnioskowanym PL dla nintedanibu:

- scenariusz MIN – wartość minimalna (różnica 10% względem analizy podstawowej);
- scenariusz MAX – wartość maksymalna (różnica 10% względem analizy podstawowej);
- scenariusz TKWR – oszacowanie rocznego kosztu diagnostyki, przy założeniu, że 100% pacjentów podczas kwalifikacji będzie miało wykonane badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielności.

Tabela 53. Koszt monitorowania w PL nintedanibu wykorzystany w analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Roczny koszt kwalifikacji i diagnostyki w PL nintedanibu	[redacted]	Scenariusz MIN:	[redacted]
		Scenariusz MAX	[redacted]
		Scenariusz TKWR:	[redacted]

W ramach analizy wrażliwości przyjęto oszacowanie efektu na podstawie wartości użyteczności bazowej w stanie braku progresji oraz użyteczności bazowej w stanie progresji wynikającej ze spadku %FVC. Wartości te, podobnie jak w analizie podstawowej, przyjęto na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej pirfenidonu. Wykorzystano użyteczności z odnalezionej w przeglądzie analizy Loveman 2014.

Tabela 54. Użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości oszacowania efektu zdrowotnego

Stan zdrowia	Użyteczność bazowa (SD, 95%CI)
Brak progresji (dotyczy FVC~72%)	0,80 (0,20)
Progresja (dotyczy FVC~59%)	0,74 (0,19)

Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. W wariacie analizie wrażliwości wykorzystano wyniki związane z punktem końcowym: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w grupie leczonej pirfenidonem na podstawie wyników badania ASCEND po 52 tygodniach obserwacji. Szacując wielkość efektu w postaci wartości QALY przyjęto, że odsetek 26,6% chorych doświadczy progresji po 52 tyg., natomiast pozostali pacjenci będą mieli użyteczność dla braku progresji (założenie jak w analizie podstawowej). Na podstawie powyższych założeń oszacowano wielkość efektu wynoszącą 0,784 QALY.



Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS [PLN]

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>											
Analiza podstawowa				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
MIN				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
MAX				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
TKWR				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
<b>Analiza ilorazu kosztu i efektu</b>											
Analiza podstawowa				127 135,40	0,79	160 863,39					
Wariant QALY				127 135,40	0,78	162 154,23					
MIN				127 135,40	0,79	160 863,39					
MAX				127 135,40	0,79	160 863,39					
TKWR				127 135,40	0,79	160 863,39					

Tabela 56. Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości z uwzględnieniem mechanizmu RSS

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>											
MIN				0,00%	0,00%	0,00%					
MAX				0,00%	0,00%	0,00%					
TKWR				0,00%	0,00%	0,00%					
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
<b>Analiza ilorazu kosztu i efektu</b>											
Wariant QALY				0,00%	-0,80%	0,80%					
MIN				0,00%	0,00%	0,00%					
MAX				0,00%	0,00%	0,00%					
TKWR				0,00%	0,00%	0,00%					

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS [PLN]

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>											
Analiza podstawowa				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
MIN				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
MAX				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
TKWR				124 691,40	2 444,00	127 135,40					
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
<b>Analiza ilorazu kosztu i efektu</b>											
Analiza podstawowa				127 135,40	0,790	160 863,39					
Inne QALY				127 135,40	0,78	162 154,23					
MIN				127 135,40	0,79	160 863,39					
MAX				127 135,40	0,79	160 863,39					
TKWR				127 135,40	0,79	160 863,39					

Tabela 58. Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości bez uwzględnienia mechanizmu RSS

Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Koszty inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Koszty nintedanibu	Koszty w PL nintedanibu	Łączne koszty nintedanibu	Koszty pirfenidonu	Koszty w PL pirfenidonu	Łączne koszty pirfenidonu	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty		
<b>Analiza minimalizacji kosztów</b>											
MIN	0,00%	-4,98%	-0,07%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,46%	0,76%	0,07%	0,07%
MAX	0,00%	4,98%	0,07%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-10,46%	-0,76%	-0,07%	-0,07%
TKWR	0,00%	7,59%	0,11%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-15,96%	-1,15%	-0,10%	-0,10%
Scenariusz	Nintedanib			Pirfenidon			Wyniki inkrementalne			Cena progowa 150 mg	Cena progowa 100 mg
	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER	Łączne koszty	QALY	CER		
<b>Analiza ilorazu kosztu i efektu</b>											
Wariant QALY	0,00%	-0,80%	0,80%	0,00%	-0,80%	0,80%	0,00%	nd	0,80%	0,00%	0,00%
MIN	-0,07%	0,00%	-0,07%	0,00%	0,00%	0,00%	0,76%	nd	0,76%	0,07%	0,07%
MAX	0,07%	0,00%	0,07%	0,00%	0,00%	0,00%	-0,76%	nd	-0,76%	-0,07%	-0,07%
TKWR	0,11%	0,00%	0,11%	0,00%	0,00%	0,00%	-1,15%	nd	-1,15%	-0,10%	-0,10%

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych ( ). Oszacowane w wariantach scenariuszy łączne koszty programu lekowego nintedanibu wyniosły odpowiednio dla scenariusza MIN, MAX i TKWR. Nintedanib pozostaje terapią tańszą od pirfenidonu.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu z uwzględnieniem RSS, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER ( ). Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER ( ).

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów bez uwzględniania RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych (zmiany < 1,5%). Oszacowane w wariantach scenariuszy łączne koszty nintedanibu programu lekowego wyniosły odpowiednio dla scenariusza MIN, MAX i TKWR. Nintedanib pozostaje terapią tańszą od pirfenidonu.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu w wariantach bez RSS, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER (zmiany < 1,5%). Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER (zwiększenia o mniej niż 1,0%).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu nintedanibu są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W opinii analityków Agencji wybrany przez Wnioskodawcę komparator, tj. pirfenidon jest zasadny. Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Jednakże brak wiarygodnych dowodów naukowych w postaci badań typu head to head potwierdzających równorzędność skuteczności i bezpieczeństwa powoduje, iż uzyskane wyniki charakteryzują się niepewnością.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku współpłaceni świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem pochodzą z porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator placebo, w którym nie wykazano przewagi nintedanibu. Wykonano analizę minimalizacji kosztów oraz przedstawiono założenia analizy ilorazu kosztu i efektu. Efekt kliniczny szacowano w oparciu o wartości użyteczności dla stanów zdrowia: brak progresji i zaostrzenia objawów z publikacji Loveman 2014 oraz w oparciu o dane kliniczne związane z częstością występowania ostrych zaostrzeń z badań klinicznych nintedanibu. Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	W analizie ekonomicznej przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, jednakże nie testowano alternatywnych długości horyzontu czasowego: dożywnego (długość leczenia w uzgodnionym programie lekowym trwa do momentu wystąpienia progresji, w związku z tym w przypadku braku wystąpienia progresji choroby pacjenci mają możliwość pozostania w programie w czasie dłuższym niż 12 mies.).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Loveman 2014.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ oszacowania kosztu monitorowania w PL nintedanibu.

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

„Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ofev® w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii preparatem Esbriet®, wykonano analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące tj. koszty nabycia leków oraz kwalifikacji i monitorowania w programach lekowych. W analizie nie uwzględniono innych kosztów terapii, w tym kosztów leczenia zaostrzeń, tlenoterapii, przeszczepu płuc, opieki paliatywnej, co może stanowić jej pewne ograniczenie. W analizie minimalizacji kosztów oceniano jednak różnicę w kosztach obu terapii, a przy założonej jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie pozostałe nieuwzględnione koszty stanowiłyby jednakowe tło dla obu terapii i tym samym nie miałyby wpływu na końcowe wyniki i wnioski.”

„Analiza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem wskazała na dwa zdarzenia niepożądane tj. biegunkę oraz zmęczenie, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę. W związku z tym, pewnym ograniczeniem analizy może być brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych. Zdecydowano się jednak przyjęc takie założenie, ponieważ wyniki te dotyczą działań niepożądanych ogółem, natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnoszących się do zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia, które to w związku ze swoim stopniem nasilenia kwalifikowałyby się do podjęcia terapii. Ponadto zarówno biegunka, jak i zmęczenie nie są zdarzeniami kosztochłonnymi, a więc prawdopodobnie nie wiązałyby się z istotnie wysokim kosztem leczenia.”

„Pewnym ograniczeniem analizy może być także przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. Idiopatyczne włóknienie płuc może być leczone znacznie dłużej, co zostało uwzględniane w dożywnych horyzontach analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Z uwagi jednak na brany pod uwagę w analizie rodzaj kosztów, w tym harmonogramy programów lekowych, horyzont roczny wydaje się w wystarczający sposób odzwierciedlać różnice w kosztach monitorowania terapii dla obu PL.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu nintedanibu (Ofev) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Analizę kosztów terapii preparatem Ofev® przeprowadzono na tle kosztów terapii pirfenidonem (Esbriet), refundowanego w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem, wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

### Struktura modelu

W toku przeglądu systematycznego analizy skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w populacji chorych z IPF nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego nintedanib z pirfenidonem. Dlatego Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie leków metodą zaproponowaną przez Buchera oraz Songa.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością ze względu na: heterogeniczność populacji i heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano:

- bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej),
- spadek natężonej pojemności życiowej płuc o >10%,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zgon z przyczyn oddechowych.

W żadnym z wymienionych punktów końcowych nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie jego wystąpienia pomiędzy grupami nintedanibu i pirfenidonu. Również analiza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia większości ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Oszacowanie efektu zdrowotnego pacjentów z IPF przeprowadzono bazując na wartości użyteczności w stanie braku progresji oraz na dekremencie użyteczności związanym z wystąpieniem zaostrzenia. Wartości te przyjęto na podstawie wyników przeglądu systematycznego użyteczności chorych z IPF przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej pirfenidonu. W przeglądzie wyodrębniono badania, w których użyteczności szacowano metodą pośrednią z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. W analizie zdecydowano się wykorzystać wartości użyteczności z analizy ekonomicznej Loveman 2014.

W ramach analizy brano pod uwagę wyłącznie koszty związane z wykonywaniem programów lekowych (PL) nintedanibu i pirfenidonu, z uwagi na fakt, że tylko one stanowiły koszty różnicujące. Analizowano bezpośrednie koszty medyczne zakupu leków, kwalifikacji do PL oraz monitorowania leczenia w PL.

### Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

### Dodatkowe uwagi

Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”.

Wnioskodawca do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii – tj. pirfenidonu, przyjął cenę preparatu Esbriet z Obwieszczenia MZ. W przypadku istnienia instrumentu podziału ryzyka wpływającego na obniżenie ceny pirfenidonu, przyjęcie ceny leku pirfenidon z Obwieszczenia MZ, może wpływać na zawyżenie jego kosztów w analizach.

Przy obliczaniu kosztu terapii nintedanibu Wnioskodawca założył, że [ ] pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, natomiast pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg. Jednocześnie w przypadku komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce (tj. 9 kapsułek dziennie bez zmniejszenia dawki). Brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidon i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania z ChPL dla obu leków jest mało realistyczne, ponieważ w praktyce u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Należy również wziąć pod uwagę, że nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%). Niemniej w ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 6.3.3.) w celu wykazania maksymalnych kosztów porównywanych terapii, przyjęto maksymalne dawkowanie dla obu leków.

## **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

W związku z brakiem badań, w których bezpośrednio porównano nintedanib z pirfenidonem, wykonano porównanie pośrednie leków. Mając na uwadze fakt, że w zakresie analizy ilorazu kosztu i efektu jedynym czynnikiem różnicującym jest koszt, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ oszacowania kosztu monitorowania w PL nintedanibu (koszty pirfenidonu i monitorowania w PL pirfenidonu bazują na stałych danych NFZ). W ramach analizy scenariuszy przyjęto trzy alternatywne założenia dotyczące oszacowania kosztów kwalifikacji i diagnostyki we wnioskowanym PL dla nintedanibu.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto oszacowanie efektu na podstawie wartości użyteczności bazowej w stanie braku progresji oraz użyteczności bazowej w stanie progresji wynikającej ze spadku %FVC. Wartości te, podobnie jak w analizie podstawowej, przyjęto na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej pirfenidonu. Wykorzystano użyteczności z odnalezionej w przeglądzie analizy Loveman 2014.

Ze względu na porównywalną skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. W wariancie analizy wrażliwości wykorzystano wyniki związane z punktem końcowym: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w grupie leczonej pirfenidonem na podstawie wyników badania ASCEND po 52 tygodniach obserwacji.

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS i bez uwzględniania RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych ( ). W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu w wariancie z RSS i bez RSS odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER ( ). Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER ( ).

#### Dodatkowe uwagi

W analizie wrażliwości nie testowano alternatywnych długości horyzontu czasowego: dożywnotnego (długość leczenia w uzgodnionym programie lekowym trwa do momentu wystąpienia progresji, w związku z tym w przypadku braku wystąpienia progresji choroby pacjenci mają możliwość pozostania w programie w czasie dłuższym niż 12 mies.).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji modelu. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nintedanibu w leczeniu IPF. W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia, w tym 3 analizy ekonomiczne (Rinciog 2016, Loveman 2015 **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**, Loveman 2014) oraz rekomendację agencji NICE **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** W niniejszej analizie Wnioskodawca zdecydował się wykorzystać wartości użyteczności z analizy ekonomicznej Loveman 2014.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przy obliczaniu kosztu terapii nintedanibu Wnioskodawca założył, że [ ] pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, natomiast pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg. Jednocześnie w przypadku komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce (tj. 9 kapsułek dziennie bez zmniejszenia dawki). Brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidonu i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania z ChPL dla obu leków jest mało realistyczne, ponieważ w praktyce u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Należy również wziąć pod uwagę, że nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%). Niemniej w ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 6.3.3.) w celu wykazania maksymalnych kosztów porównywanych terapii, przyjęto maksymalne dawkowanie dla obu leków.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg). Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę.

**Tabela 60. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem mechanizmu RSS : oszacowania AOTMiT [PLN]**

Analiza minimalizacji kosztów					
Lek	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty	Cena progowa Ofev 150 mg	Cena progowa Ofev 100 mg
Nintedanib					
Pirfenidon	124 691,40	2 444,00	127 135,4		
<b>Koszty inkrementalne</b>					

**Tabela 61. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem mechanizmu RSS : oszacowania AOTMiT [PLN]**

Analiza ilorazu kosztu i efektu					
Lek	Łączne koszty	QALY	CER [PLN /QALY]	Cena progowa Ofev 150 mg	Cena progowa Ofev 100 mg
Nintedanib					
Pirfenidon	127 135,40	0,790	160 863,39		
<b>Wyniki inkrementalne</b>					

**Tabela 62. Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia mechanizmu RSS : oszacowania AOTMiT [PLN]**

Analiza minimalizacji kosztów					
Lek	Koszty leków	Koszty w PL	Łączne koszty	Cena progowa Ofev 150 mg	Cena progowa Ofev 100 mg
Nintedanib					
Pirfenidon	124 691,40	2 444,00	127 135,40		
<b>Koszty inkrementalne</b>					

**Tabela 63. Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia mechanizmu RSS : oszacowania AOTMiT [PLN]**

Analiza ilorazu kosztu i efektu					
Lek	Łączne koszty	QALY	CER [PLN /QALY]	Cena progowa Ofev 150 mg	Cena progowa Ofev 100 mg
Nintedanib					
Pirfenidon	127 135,40	0,790	160 863,39		
<b>Wyniki inkrementalne</b>					

Koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted] w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted].

W wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted]. W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted].

Przyjęcie powyższych założeń w ramach obliczeń własnych AOTMiT nie wpływa na zmianę wniosku w sprawie analizy Wnioskodawcy.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu nintedanib (Ofev) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). Analizę kosztów terapii preparatem Ofev przeprowadzono na tle kosztów terapii pirfenidonem (Esbriet), refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił porównywalną skutecznością nintedanibu i pirfenidonu. Ponieważ efekt

zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted] w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted]. W wariancie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted]. W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted]. Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami leczenia pirfenidonem dla ceny zbytu netto wynoszącej [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla opakowań preparatu Ofev® zawierających dawkę 150 mg i 100 mg. Z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty, oszacowana cena progowa będzie taka sama dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miał zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz niższe koszty związane z leczeniem.

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych ([redacted]). Nintedanib pozostaje terapią tańszą od pirfenidonu. W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu w wariancie z i bez RSS, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER. Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER.

Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”.

Wnioskodawca do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii – tj. pirfenidonu, przyjął cenę preparatu Esbriet z Obwieszczenia MZ. W przypadku istnienia instrumentu podziału ryzyka wpływającego na obniżenie ceny pirfenidonu, przyjęcie ceny leku pirfenidon z Obwieszczenia MZ, może wpływać na zawyżenie jego kosztów w analizach.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych nintedanibu (Ofev) w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2018-2021).

Ponadto w celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów z IPF w ramach scenariusza istniejącego, uwzględniono również rok 2017. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono okres 5 lat (od objęcia refundacją leku Esbriet w ramach programu lekowego leczenia IPF).

##### Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji leku Ofev (nintedanib) w leczeniu IPF (brak kosztów) oraz stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC) i pirfenidonu w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym założono refundację leku Ofev (nintedanib) w leczeniu IPF oraz stosowanie pirfenidonu (lek finansowany w ramach programu B.87).

Wnioskodawca prognozuje, że udział nintedanibu w populacji z IPF leczonych w ramach programów lekowych będzie rósł liniowo od [ ] w pierwszym roku refundacji do [ ] w 4. roku refundacji. Zakładane jest wejście do refundacji nintedanibu z początkiem roku 2018 (rok po objęciu refundacją pirfenidonu). Wnioskodawca założył, że obie substancje czynne mają podobny potencjał, dlatego w stanie równowagi nastąpi równy podział rynku między nimi.

Tabela 64. Udział nintedanibu wśród leczonych w programach lekowych IPF

Parametr	2018	2019	2020	2021
Odsetek pacjentów leczonych nintedanibem wśród pacjentów leczonych w ramach programów lekowych dedykowanych IPF	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

##### Warianty analizy

W wariantcie minimalnym BIA oszacowano wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej przy uwzględnieniu najmniejszej prognozowanej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym nintedanibu. Natomiast w wariantcie maksymalnym BIA oszacowano wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej przy uwzględnieniu największej prognozowanej liczby pacjentów leczonych nintedanibem.

W wariantach skrajnych testowano:

- [ ]

- włączenie wszystkich pacjentów z populacji docelowej do programów lekowych leczenia IPF (na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że w 5. roku trwania programu leczenia IPF będzie w nim leczonych 90% osób kwalifikujących się do leczenia),
- mniejszy udział nintedanibu w populacji leczonych w programach IPF niż zakładany w scenariuszu podstawowym.

Tabela 65. Parametry testowane w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego oraz przyjęte wartości

Wariant analizy	Procentowy wzrost rocznej liczby pacjentów leczonych w programach IPF w latach 2018-2020	Udział leczonych nintedanibem i pirfenidonem w populacji docelowej w roku 2021 (4. rok trwania programu lekowego nintedanibu)	Udział nintedanibu w populacji leczonych w programach IPF
Podstawowy	10%	90%	
Minimalny		90%	
Maksymalny	15%	100%	

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem IPF na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) z natężoną pojemnością życiową (FVC) powyżej 50% wartości należnej oraz zdolnością dyfuzyjną gazów w płucach (DLco) powyżej 30%.

Wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej dla leku nintedanib, posłużył się danymi z AWA dla leku Esbriet (pirfenidon) w ramach programu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. W AWA dla leku Esbriet przedstawiono oszacowanie liczebności populacji z IPF, na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach niniejszej analizy przyjęto, za danymi przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla pirfenidonu, że liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego nintedanibu wynosi 636 rocznie, w tym liczba pacjentów nowozdiagnozowanych wynosi 178-179 rocznie.

Zgodnie z prognozą marketingową Wnioskodawca założył, że w 3. pierwszych latach trwania programu lekowego nintedanibu zostanie odnotowany 10% wzrost liczby pacjentów leczonych w programach lekowych leczenia IPF. Według Wnioskodawcy wzrost liczby pacjentów leczonych w programach będzie związany z refundacją 2 cząsteczek w leczeniu IPF, co przełoży się na łatwiejszy dostęp do leczenia.

Powołując się na rekomendację Prezesa AOTMiT dla wniosku o refundację pirfenidonu w IPF z 2016 r. i zawartymi w niej danymi eksperckimi, Wnioskodawca w ramach scenariusza nowego przyjął, że łączna liczba pacjentów leczonych w programach lekowych IPF w 2021 roku (4. roku trwania programu lekowego nintedanibu i 5. roku trwania programu lekowego pirfenidonu) wyniesie 90% populacji docelowej.

Tabela 66. Liczba pacjentów leczonych nintedanibem lub pirfenidonem w ramach programów lekowych IPF

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów leczonych nintedanibem lub pirfenidonem				

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku wynika z podziału rynku pomiędzy refundowanym od stycznia 2017 roku pirfenidonem a wnioskowanym nintedanibem.

Ostatecznie Wnioskodawca oszacował, że nintedanib będzie stosowało **87** pacjentów w I roku refundacji, **150** pacjentów w II roku refundacji, **226** pacjentów w III roku refundacji i **286** pacjentów w IV roku refundacji.

#### Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków stosowanych w programach lekowych (koszt nintedanibu i pirfenidonu),
- koszty programu lekowego nintedanibu i pirfenidonu (koszt porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki),
- koszty terapii wspomagającej (leczenie farmakologiczne, tlenoterapia).

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 67. Podsumowanie kosztów uwzględnionych przez Wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet**

Kategoria kosztów		Koszt [PLN]
Dzienny koszt terapii nintedanib [opakowanie; dawka dobową]	100 mg x 60; 2 x 100 mg	
	150 mg x 60; 2 x 150 mg	
	średnia ważona	
Dzienny koszt terapii pirfenidonem [okres leczenia; dawka dobową]	1. tydzień; 3 x 267 mg	116,1
	2. tydzień; 3 x 2 x 267 mg	232,2
	≥3. Tydzień; 3 x 3 x 267 mg	348,3
Roczny koszt diagnostyki w programie	nintedan b	
	pirfenidon	1 612,00
Koszt porady ambulatoryjnej w programie <sup>1</sup>	nintedan b	104,00
	pirfenidon	104,00
Łączny koszty terapii wspomagającej u pacjentów nieleczonych w ramach PL <sup>2</sup> [roczny koszt terapii jednego pacjenta]	z perspektywy NFZ	460,43
	z perspektywy wspólnej	738,42
Łączny koszty terapii wspomagającej u pacjentów leczonych w ramach PL <sup>3</sup> [roczny koszt terapii jednego pacjenta]	z perspektywy NFZ	460,43
	z perspektywy wspólnej	563,71

<sup>1</sup> Liczba porad w roku: 8; <sup>2</sup> w tym: n-acetylocysteina, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy, azatiopryna, tlenoterapia; <sup>3</sup> w tym: n-acetylocysteina, inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy, tlenoterapia.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	636 osób rocznie			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	87 (60-92)	150 (108-157)	226 (168-236)	286 (228-318)

**Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty Nintedanibu	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	20 507 362	30 678 194	38 941 995	45 934 442				
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	21 368 455	31 573 057	38 988 080	40 801 884				
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	861 093	894 862	46 085	-5 132 558				

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4 roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 861 093 PLN w 1. roku; 894 862 PLN w 2. roku; 46 085 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 5 132 558 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 70. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych nintedanibem na podstawie szacowanej liczby pacjentów z IPF leczonych nintedanibem lub pirfenidonem w ramach programów lekowych [redacted]</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku są zgodne z oszacowaniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku wynika z podziału rynku pomiędzy refundowanym od stycznia 2017 roku pirfenidonem a wnioskowanym nintedanibem.</p> <p>Wnioskodawca prognozuje, że udział nintedanibu w populacji z IPF leczonych w ramach programów lekowych będzie rósł liniowo od [redacted] w pierwszym roku refundacji do [redacted] w 4. roku refundacji.</p> <p>Wnioskodawca oszacował, że nintedanib będzie stosowało 87 pacjentów w 1. roku refundacji, 150 pacjentów w 2. roku refundacji, 226 pacjentów w 3. roku refundacji i 286 pacjentów w 4. roku refundacji.</p> <p>Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem J84.1 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2015 – 2016 wyniosła odpowiednio 5 985 i 6 702. Ponadto wg danych NFZ 19 pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) było leczonych pirfenidonem w programie</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		lekowym „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” – dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń – sierpień. Oszacowania Wnioskodawcy są przeszacowane w porównaniu do danych NFZ w przypadku szacowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych pirfenidonem (■ w 1. roku refundacji).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2018-2021). Ponadto w celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów z IPF w ramach scenariusza istniejącego, uwzględniono rok 2017.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca prognozuje, że udział nintedanibu w populacji z IPF leczonych w ramach programów lekowych będzie rósł liniowo od ■ w pierwszym roku refundacji do ■ w 4. roku refundacji. Zakładane jest wejście do refundacji nintedanibu z początkiem roku 2018 (rok po objęciu refundacją pirfenidonu). Wnioskodawca założył, że obie cząsteczki mają podobny potencjał, dlatego w stanie równowagi nastąpi równy podział rynku między nimi. Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w AKL, AE jak i AWB Wnioskodawcy jako komparator dla nintedanibu przyjęto pirfenidon. Jest to lek dostępny w Polsce w ramach programu lekowego B.87.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W BIA Wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz testowano wpływ na wydatki NFZ innej wyceny diagnostyki w ramach programu lekowego nintedanibu.

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

„Jednym z ograniczeń analizy jest niepewność dotycząca oszacowania populacji docelowej dla nintedanibu (Ofev®). Wielkość populacji docelowej przyjęto równą liczbie pacjentów kwalifikujących się do obecnie realizowanego programu leczenia IPF pirfenidonem, którą podano w Analizie weryfikacyjnej dla wniosku o objęcie refundacją leku Esbriet® (pirfenidon) z maja 2016 r. Do obu programów kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem IPF na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) z natężoną pojemnością życiową (FVC) powyżej 50% wartości należnej oraz zdolnością dyfuzyjną gazów w płucach (DLco) powyżej 30%. W ramach BIA dla leku Esbriet® szacowanie wielkość populacji docelowej oparto na wskazaniach polskich ekspertów w dziedzinie pneumologii i alergologii.”

„W niniejszej analizie nie uwzględniono ryzyka przerywania terapii z powodu progresji choroby oraz zgonu zarówno podczas terapii nintedanibem jak i pirfenidonem. Tym samym oszacowane w ramach BIA wydatki całkowite na leczenie pacjentów z populacji docelowej są wyższe od spodziewanych wydatków dla analizowanej wielkości populacji.”

„Pewnym ograniczeniem analizy jest brak wyceny diagnostyki dla zaproponowanego programu lekowego. W ramach niniejszej analizy koszt ten został oszacowany na podstawie cenników ambulatoryjnej opieki zdrowotnej. Całkowity koszt diagnostyki i monitorowania w programie stanowi niewielką część całkowitych kosztów programu lekowego, stąd niepewność wyceny diagnostyki we wnioskowanym programie nie ma dużego wpływu na wyniki BIA. Wpływ zmiany wyceny diagnostyki w programie na wydatki NFZ przetestowano w analizie wrażliwości.”

„Innym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowania kosztów leczenia poza programem lekowym. Częstość stosowania interwencji w ramach najlepszej, dostępnej terapii wspomagającej przyjęto na podstawie danych z rejestru EMPIRE. W ramach najlepszej terapii wspomagającej uwzględniono tylko te świadczenia, dla których oszacowanie kosztu nie wiązało się z dużym ryzykiem popełnienia błędu ze względu na brak danych. Ponadto w przypadku terapii wspomagającej pacjentów leczonych nintedanibem i pirfenidonem nie uwzględniono azatiopryny, gdyż lek ten nie był stosowany jednocześnie z nintedanibem w odnalezionych badaniach klinicznych i obserwacyjnych.”

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populacje docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem IPF na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) z natężoną pojemnością życiową (FVC) powyżej 50% wartości należnej oraz zdolnością dyfuzyjną gazów w płucach (DLco) powyżej 30%.

Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych nintedanibem na podstawie szacowanej liczby pacjentów z IPF leczonych nintedanibem lub pirfenidonem w ramach programów lekowych ( ).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku wynika z podziału rynku pomiędzy refundowanym od stycznia 2017 roku pirfenidonem a wnioskowanym nintedanibem.

Wnioskodawca prognozuje, że udział nintedanibu w populacji z IPF leczonych w ramach programów lekowych będzie rósł liniowo od ( ) w pierwszym roku refundacji do ( ) w 4. roku refundacji. Zakładane jest wejście do refundacji nintedanibu z początkiem roku 2018 (rok po objęciu refundacją pirfenidonu). Wnioskodawca założył, że obie substancje czynne mają podobny potencjał, dlatego w stanie równowagi nastąpi równy podział rynku między nimi.

Wnioskodawca oszacował, że nintedanib będzie stosowało 87 pacjentów w 1. roku refundacji, 150 pacjentów w 2. roku refundacji, 226 pacjentów w 3. roku refundacji i 286 pacjentów w 4. roku refundacji.

Według danych NFZ 19 pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) było leczonych pirfenidonem w programie lekowym „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” – dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń – sierpień. Oszacowania Wnioskodawcy są przeszacowane w porównaniu z danymi NFZ w przypadku szacowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych pirfenidonem (114 w 1. roku refundacji).

Według najnowszego komunikatu DGL NFZ dot. wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, w szczególności dot. liczby pacjentów oraz wielkości sprzedaży leków w danym wskazaniu, w okresie styczeń - lipiec 2017 zrefundowano 3 opakowania leku pirfenidum (Esbriet, kaps. twarda, 267 mg 63 szt.) w leczeniu IPF.

W związku ze znikomą refundacją produktu pirfenidon w leczeniu IPF, pomimo jego dostępności na wykazie leków refundowanych od stycznia 2017 roku, należy stwierdzić, że założenia Wnioskodawcy odnośnie przeszłej sprzedaży leku porównywalnego do pirfenidonu pod względem efektywności klinicznej, tj. nintedanibu stanowią niewiadomą.

Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”.

Wnioskodawca do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii – tj. pirfenidonu, przyjął cenę preparatu Esbriet z Obwieszczenia MZ. W przypadku istnienia instrumentu podziału ryzyka wpływającego na obniżenie ceny pirfenidonu, przyjęcie ceny leku pirfenidon z Obwieszczenia MZ, może wpływać na zawyżenie jego kosztów w analizach.

Przy obliczaniu kosztu terapii nintedanibu Wnioskodawca założył, że ( ) pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, natomiast pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg. Jednocześnie w przypadku komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce (tj. 9 kapsułek dziennie bez zmniejszenia dawki). Brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidon i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania z ChPL dla obu leków jest mało realistyczne, ponieważ w praktyce u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Należy również wziąć pod uwagę, że nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%). Niemniej w ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 6.3.3.) w celu wykazania maksymalnych kosztów porównywanych terapii, przyjęto maksymalne dawkowanie dla obu leków.

Pomimo wnioskowania o refundację leku w ramach nowej grupy limitowej, autorzy BIA Wnioskodawcy nie wskazali dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, a jedynie odnieśli się do barku spełnienia kryteriów utworzenia wspólnej grupy limitowej zawartych w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W ramach uzupełnienia analiz przedstawili wyjaśnienie, mówiące że „Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Zatem art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest podrzędny (warunkowany) art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji – tj. ma znaczenie tylko w kontekście spełnienia warunków art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Ponieważ warunki zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu, odnośnienie się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest bezprzedmiotowe”.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – zestawienie scenariuszy skrajnych [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
<b>Scenariusz podstawowy</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	861 093	894 862	46 085	-5 132 558				
<b>Scenariusz minimalny</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	279 083	-53 821	-702 653	-3 980 120				
<b>Scenariusz maksymalny</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	1 725 634	2 257 032	1 897 415	-584 741				

Scenariusz minimalny

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 279 083 PLN w 1. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 53 821 PLN w 2. roku; 702 653 PLN w 3. roku 3 980 120 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

Scenariusz maksymalny

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 1 725 634 PLN w 1. roku; 2 257 032 PLN w 2. roku; 1 897 415 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 584 741 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wydatki NFZ innej wyceny diagnostyki w ramach programu lekowego nintedanibu. Do szacowania kosztu diagnostyki w analizie wrażliwości przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię nintedanibem będą mieli wykonane TKWR w ramach programu. Roczny koszt diagnostyki w programie uwzględniając powyższe założenie oszacowano na [redacted].

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
<b>Scenariusz nowy, podstawowy</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty Nintedanibu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty programu lekowego pirfenidonu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia wspomagającego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>21 374 363</b>	<b>31 585 249</b>	<b>39 004 924</b>	<b>40 821 744</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty terapii pacjentów z IPF, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym analizy wrażliwości na [bez RSS (z RSS)]: 21 374 363 PLN [redacted] w 1. roku; 31 585 249 PLN [redacted] w 2. roku; 39 004 924 PLN [redacted] w 3. roku i 40 821 744 PLN [redacted] w 4 roku.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg).

Niniejsze założenie wynika z ograniczeń do analizy Wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMiT w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.

Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.



Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty Nintedanibu	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	20 507 362	30 678 194	38 941 995	45 934 442				
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	21 626 118	32 104 830	39 722 695	41 668 071				
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty programu lekowego nintedanibu								
Koszty Nintedanibu								
Koszty programu lekowego pirfenidonu								
Koszty leczenia wspomagającego								
Koszty sumaryczne	1 118 756	1 426 636	780 700	-4 266 371				

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: w 1. roku; w 2. roku; w 3. roku i w 4 roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 1 118 756 PLN w 1. roku; 1 426 636 PLN w 2. roku; 780 700 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 4 266 371 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: w 1. roku; w 2. roku; w 3. roku i w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

Przyjęcie powyższych założeń w ramach obliczeń własnych AOTMiT nie wpływa na zmianę wniosku w sprawie analizy Wnioskodawcy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych nintedanibu (Ofev) w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4 roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 861 093 PLN w 1. roku; 894 862 PLN w 2. roku; 46 085 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 5 132 558 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg).

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4 roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 1 118 756 PLN w 1. roku; 1 426 636 PLN w 2. roku; 780 700 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 4 266 371 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

Wnioskodawca założył, że obie substancje czynne mają podobny potencjał, dlatego w stanie równowagi nastąpi równy podział rynku między nimi.

Oszczędności po stronie płatnika publicznego wynikają z niższych kosztów nintedanibu oraz proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [redacted]

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmów, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji terapii nintedanibem (Ofev) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku adalimumab (Humira). Wybór leku wynika z rejestracji w Europie leku biopodobnego do leku Humira. Lek Solymbic zawierający substancję czynną adalimumab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 marca 2017 r.

Lek Humira jest stosowany w ramach programów lekowych, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej adalimumabu.

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet wykazał, że wprowadzenie refundacji terapii nintedanibem we wnioskowanym wskazaniu, przy braku uwzględnienia RSS, generuje dodatkowe koszty dla płatnika publicznego podczas 3 pierwszych lat refundacji co wykazano w scenariuszy podstawowym i maksymalnym, bądź podczas pierwszego roku refundacji co wykazano w scenariuszu minimalnym.

W scenariuszu minimalnym przyjęto, że koszty refundacji adalimumabu ulegną redukcji o 25% z kwoty 96 688 891 (refundacja adalimumabu w 2014 roku), a w scenariuszu maksymalnym założono 25% redukcję z kwoty 115 404 548 (refundacja adalimumabu w 2015 roku).

Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania wyniesie 24 172 223 PLN (scenariusz minimalny) oraz 28 851 137 (scenariusz maksymalny).

**Tabela 74. Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji terapii nintedanibem (Ofev) przy braku uwzględnienia proponowanego RSS**

Rok	1. rok Refundacji [PLN]	2. rok Refundacji [PLN]	3. rok Refundacji [PLN]
<b>Scenariusz podstawowy BIA</b>			
Koszty inkrementalne	<b>861 093</b>	<b>894 862</b>	<b>46 085</b>
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna	23 311 130	23 277 361	24 126 138
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna	27 990 044	27 956 275	28 805 052
<b>Scenariusz minimalny BIA</b>			
Koszty inkrementalne	<b>279 083</b>	-	-
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna	23 893 140	-	-
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna	28 572 054	-	-
<b>Scenariusz maksymalny BIA</b>			
Koszty inkrementalne	<b>1 725 634</b>	<b>2 257 032</b>	<b>1 897 415</b>
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna	22 446 589	21 915 191	22 274 808
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna	27 125 503	26 594 105	26 953 722

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi do zapisów projektu programu lekowego

- Zgodnie z uwagami Wnioskodawcy „We wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu, populację stanowili pacjenci z IPF w wieku powyżej 40 lat, natomiast docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia)”. Jednakże średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi 66 lat [Szczeklik 2015], i dlatego rozszerzenie populacji o młodszych pacjentów nie stanowi istotnego ograniczenia. Ponadto zgodnie z ChPL Ofev, nintedanib jest wskazany u pacjentów u osób dorosłych ( $\geq 18$  r.ż.).
- W uzgodnionym projekcie programu lekowego wskazano, iż rozpoznania IPF dokonuje lekarz specjalista chorób płuc. W Internie Szczeklika 2015 oraz w opinii eksperta prof. dr. n. med Jana Kusia rozpoznania powinien dokonywać wielodyscyplinarny zespół ekspertów złożony z pulmonologa, radiologa i patomorfologa.
- Kryterium włączenia do badań INPULSIS oraz TOMORROW była pojemność dyfuzyjna płuc ( $DL_{CO}$ ) w zakresie 30-79% wartości przewidywanej. W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z pkt. 1 lit. e, określono iż, pojemność dyfuzyjna płuc  $DL_{CO}$  powinna wynosić powyżej 30% bez określenia górnej granicy przewidywanej wartości.
- Jednym z kryteriów wyłączenia badań INPULSIS oraz TOMORROW było wysokie prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu przez pacjenta w opinii badacza, jednakże obecność na liście osób oczekujących na przeszczep była dopuszczalna. W kryteriach kwalifikacji do UPL brak jest informacji o możliwości otrzymania przez pacjenta przeszczepu.
- Należy rozważyć połączenie uzgodnionego projektu programu lekowego z obowiązującym już programem „Leczenie Idiopatycznego Włóknienia Płuc (ICD-10 J84.1)” (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) obejmującym finansowane w IPF pirfenidonu. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów oraz określenia, czy pacjent po niepowodzeniu lub wystąpieniu objawów nietolerancji leczenia jednym lekiem może rozpocząć terapię kolejną substancją czynną w ramach programu lekowego.

Ponadto w toku prac nad AWA otrzymano trzy opinie ekspertów praktyki klinicznej. Dwóch ekspertów nie miało uwag do UPL. Natomiast prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski wskazał, iż:

- w przypadku wykonywania biopsji zaleca się zastosowanie TBLB lub kriobiopsji oraz do rozważania jest wykonanie niezalecanej otwartej biopsji płuca;
- monitorowanie leczenia należy wykonywać co 6 miesięcy uwzględniając – badanie pojemności dyfuzyjnej płuc, spirometrię, oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;
- do kryteriów wyłączenia z programu należy dodać: zgon, przeszczep płuc, aktywną chorobę nowotworową;
- dodatkowo ekspert wskazuje, iż w przypadku rozpoczęcia procedury kwalifikacji do przeszczepu płuc, lek powinien być podawany do czasu przeszczepienia płuc.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ofev / nintedanib we wskazaniu „w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF)” 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.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.09.-02.10.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Ofev/nintedanib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zastosowanie nintedanibu uwarunkowane jest takim samym lub niższym kosztem niż koszt terapii pirfenidonem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej nintedanibu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Ponadto odnaleziono informacje, że G-BA (Niemcy) 2015 nadała nintedanibowi status leku sierocznego związanego z niewielką dodatkową korzyścią. G-BA zleciła IQWiG oszacowanie liczby pacjentów w populacji docelowej i kosztów leczenia.

Tabela 75. Rekomendacje refundacyjne dla Ofev / nintedanib

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
NICE (Anglia) 2016	Pozytywna	NICE <b>rekomenduje</b> finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc u pacjentów z <b>FVC 50%-80% wartości przewidywanej i pod warunkiem utrzymania ceny nintedanibu ustalonej w ramach PAS</b> . Terapia powinna zostać wstrzymana jeżeli nastąpi spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia.
AWMSG (Szkocja) 2016	Pozytywna	W związku z <b>pozytywną rekomendacją</b> NICE nintedan b uzyskał również pozytywną rekomendację AWMSG.
PHARMAC (Nowa Zelandia) 2016	Pozytywna	PHARMAC <b>rekomenduje</b> finansowanie nintedanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc pod warunkiem, że <b>koszt leczenia będzie taki sam lub niższy niż leczenia pirfenidonem</b> ze względu na porównywalną efektywność kliniczną obydwóch leków. Terapia powinna zostać wstrzymana jeżeli nastąpi spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia.
NCPE (Irlandia) 2016	Negatywna	NCPE <b>nie rekomenduje</b> finansowania nintedanibu we wskazaniu: idiopatyczne włóknienie płuc ze względu na brak efektywności kosztowej terapii przy wnioskowanej cenie leku.
HAS (Francja) 2015	Pozytywna	HAS <b>rekomenduje finansowanie nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u pacjentów z potwierdzonym klinicznie IPF z FVC <math>\geq 50\%</math> wartości przewidywanej i DLCO <math>\geq 30\%</math></b> . Finansowanie jest ograniczone do refundacji szpitalnej i aptecznej, po spełnieniu przez chorego określonych kryteriów: Jednocześnie HAS nadmienia, iż dowody z badań klinicznych wskazują na umiarkowaną korzyść z stosowania leku przez pacjentów. Preparat OFEV może być stosowany jako alternatywa dla pirfenidonu u pacjentów, u których rozpoznano IPF. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu IPF.

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
CADTH (Kanada) 2015	Pozytywna	CADTH <b>rekomenduje</b> finansowanie nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc pod następującymi warunkami: - FVC pacjenta wynosi $\geq 50\%$ wartości przewidywanej, - terapia powinna zostać wstrzymana jeżeli nastąpi spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej w okresie 12 miesięcy leczenia, - leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu IPF, - <b>koszty leczenia nintedanibem nie mogą przekroczyć kosztów leczenia pirfenidonem.</b>
SMC (Szkocja) 2015	Pozytywna	SMC <b>rekomenduje</b> finansowanie nintedan bu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych pacjentów z FVC $\leq 80\%$ wartości przewidywanej pod warunkiem <b>utrzymania ceny nintedanibu ustalonej w ramach PAS na tym samym bądź niższym poziomie.</b>
TLV (Szwecja) 2015	Pozytywna	TLV <b>rekomenduje</b> finansowanie nintedan bu w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. TLV zaznacza, że istnieje wiele niepewności związanych z wpływem leczenia nintedanibem pacjentów z IPF. Jednakże w związku z potrzebą pozyskania większej liczby opcji leczenia i zwiększenia możliwość znalezienia skutecznego leczenia indywidualnego dla IPF pacjentów finansowanie nintedanibu wydaje się uzasadnione. Ponadto <b>cena nintedanibu zaproponowana przez Wnioskodawcę jest niższa od ceny pirfenidonu.</b>
ZiN (Holandia) 2015	Pozytywna	Nintedanib uzyskał <b>pozytywną rekomendację</b> w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Jednakże <b>zastosowanie nintedanibu uwarunkowane jest maksymalnie takim samym lub niższym kosztem niż koszt terapii pirfenidonem</b> ze względu na jednakową wartość terapeutyczną w stosunku do pirfenidonu. Leczenie nintedanbem powinno być przeprowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu IPF.
PBAC (Australia) 2015	Negatywna	PBAC <b>nie rekomenduje</b> finansowania nintedanibu we wskazaniu: idiopatyczne włóknienie płuc. Wyniki dot. porównywalnej efektywności nintedanibu, ocenianej przy zastosowaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, obejmujących ostre zaostrzenia choroby oraz przeżywalność, są niepewne. <b>Efektywność kosztowa nintedanibu jest również bardzo niepewna i równocześnie wysoka.</b>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 76. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	100%	FVC $\geq$ 50% oraz FVC $\leq$ 80 %	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	67%	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	40%	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 20.10.2017]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Chorwacji finansowanie preparatu Ofev jest ograniczone do pacjentów, u których przewidywany FVC mieści się w zakresie od 50% do 80 %. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 77. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA –Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	100%	FVC $\geq$ 50% oraz FVC $\leq$ 80 %	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	85%	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	40%	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy	nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 20.10.2017]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsułek jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Chorwacji finansowanie preparatu Ofev jest ograniczone do pacjentów, u których przewidywany FVC mieści się zakresie od 50% do 80 %. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.08.2017, znak PLR.4600.356.2017.3.RM, PLR.4600.357.2017.3.RM (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ofev (nintedanib), 150 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206468;
- Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206444.

W ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”, przy poziomie odpłatności – bezpłatny. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Ofev (nintedanib) został zarejestrowany 15.01.2015 r. przez EMA. Posiada status leku sierociego i jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).

### Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący.

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc, a dokładniej – do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/ 100 tys./ rok.

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należy: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1), są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie Idiopatycznego Włóknienia Płuc (ICD-10 J84.1)” dostępny bezpłatnie dla pacjentów - pirfenidon;
- w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym - metyloprednisolonum

W przypadku substancji czynnej metyloprednisolon, zgodnie z ChPL Meprelon, jest on wskazany do stosowania w *śródmiąższowe choroby płuc (...), zwłóknienie płuc*.

Wszystkie rekomendacje wydane po 2015 roku (w tym roku nastąpiła rejestracja preparatu Ofev przez EMA) zalecają stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu u pacjentów z IPF

Eksperci dodatkowo, jako alternatywne technologie medyczne, wskazują na: przeszczep płuc; opiekę paliatywną (tlenoterapia, leki przeciwkaszlowe i łagodzące duszność, bez leków fibrynolitycznych), rehabilitację płucną, szczepienia, przewlekłą tlenoterapię domową oraz edukację.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii nintedanibem z PLC (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) oraz jedno badanie dot. oceny jedynie bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (Ogura 2014). Wyniki badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego uzupełniono o dane opublikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Dodatkowo włączono 3 badania efektywności praktycznej i/lub bezpieczeństwa: Bonella 2016, Hughes 2016 i Ikeda 2017.

Do porównania pośredniego posłużyły 3 badania pierwotne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii pifrenidonem z PLC (ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006).

#### Porównanie bezpośrednio nintedanib (NTB) vs placebo (PLC)

We wszystkich 3 RCT włączonych do przeglądu stosowanie nintedanibu wiązało się z istotnie statystycznie poprawą rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (pierwszorzędowy punkt końcowy badania INPULSIS-1, -2 oraz TOMORROW) oraz bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc. Metaanaliza danych wykazała mniejszy roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc o średnio 106,6 ml/rok (95% CI: 74,45; 138,75) u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo oraz średnio o 3,2% wartości przewidywanej FVC (95% CI: 2,46; 4,00).

W badaniu TOMORROW stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia punktu końcowego „spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% lub większy niż 200 ml” względem placebo (wynik ten wykorzystano do porównania pośredniego). W badaniach INPULSIS-1,-2 badano szansę uzyskania spadku FVC mniejszego niż 5% wartości przewidywanej. W obu badaniach szansa ta była istotnie statystycznie większa dla spadku FVC poniżej 5%. Natomiast dla spadku mniejszego niż 10% wynik dla badania INPULSIS 2 był nieistotny statystycznie. Wynik metaanalizy obu badań, dla parametru spadek FVC poniżej 10%, był istotny statystycznie na korzyść nintedanibu.

Metaanaliza całkowitego wyniku SGRQ oraz dla domeny wpływ na życie wykazała nieistotny statystycznie trend w kierunku poprawy jakości życia. Istotną statystycznie zmianę wyniku kwestionariusza SGRQ na korzyść terapii nintedanibem uzyskano dla domeny objawy oraz aktywność

Metaanaliza wykazała nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń oraz mniejszą szansę wystąpienia co najmniej jednego ostrego zaostrzenia u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. Uwzględnione w metaanalizie dane charakteryzowały się heterogenicznością

Metaanaliza danych, dla punktu końcowego zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych, wykazała znamiennej statystycznie redukcje ryzyka zgonu w czasie 52 tyg. wśród pacjentów stosujących nintedanib w porównaniu do grupy stosującej placebo. Dla punktu końcowego zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo metaanaliza danych z badań INPULSIS nie wskazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu.

Wnioskodawca w metaanalizie uwzględnił wyniki dla dawki nintedanibu 100 mg BID z badania TOMORROW. Zgodnie z ChPL Ofev „zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach”, natomiast „dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę”. Ponadto w badaniach INPULSIS-1,-2 oraz TOMORROW możliwa była redukcja dawki w celu zmniejszenia działań niepożądanych. Tym samym wyniki dla dawki 150 mg BID z badań INPULSIS oraz TOMORROW są najbardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej. Nie należało włączać do metaanalizy wyników dla dawki 100 mg BID.

Uwzględnienie w analizach niezgodnej z ChPL dawki 100 mg BID budzi wątpliwości, gdyż wpływa ona uzyskanie istotności statystycznej ważnego klinicznie punktu końcowego jakim jest redukcja ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. Dodatkowo włączenie wyników dla dawki 100 mg z badania TOMORROW wpływa na zmniejszenie wiarygodności wyników analizy klinicznej Wnioskodawcy dla punktów końcowych, w której zostały one uwzględnione.

Biorąc po uwagę powyższe należy uznać, iż Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi nintedanibu nad placebo pod względem punktu końcowego zgon z dowolnej przyczyny

### Porównanie pośrednie nintedanib (NTB) vs pirfenidon (PIR)

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany przewidywanej natężonej pojemności życiowej płuc dla 52 tyg. terapii nintedanibem oraz 72 tyg. terapii pirfenidonem; spadku FVC o więcej niż 10% wartości; a także pod względem poszczególnych punktów końcowych dla parametru zgon, między terapią nintedanibem a pirfenidonem.

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo (badań typu head to head) stosowania nintedanibu oraz pirfenidonu Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie nintedanibu z pirfenidonem poprzez wspólny komparator placebo.

Wyniki porównania pośredniego charakteryzują się niepewnością i należy je interpretować z ostrożnością ze względu na: heterogeniczność populacji, heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (odmienne projekty badań, kryteria włączenia oraz różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz uwzględnienie w analizie wyników uzyskanych dla dawki 100 mg BID nintedanibu z badania TOMORROW.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Porównanie bezpośrednie nintedanib (NTB) vs placebo (PLC)

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych metaanaliza danych wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego z wyjątkiem progresji IPF (pogorszenie choroby i wystąpienie zaostrzenia – ocena w badaniach INPULSIS-1, -2) u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo.

Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo.

W obrębie analizy przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniki metaanalizy Wnioskodawcy wskazują, iż brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą nintedanibu a placebo.

Analogicznie do uwag przytoczonych dla punktu końcowego zgon z dowolnej przyczyn, nieuwzględnienie w analizie wyników dla dawki 100 mg z badania TOMORROW powoduje, iż wyniki bezpieczeństwa dla porównania NTB vs PLC wskazują, iż stosowanie nintedanidu wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Wykazano istotnie większe ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego oraz wyników badań u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Dla prawdopodobieństwa rezygnacji z leczenia z powodu zaburzeń układu oddechowego, związanych z kłatką piersiową i śródpiersiem, zaburzeń serca oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych różnice między grupą nintedanibu a placebo były istotnie statystycznie niższe na korzyść nintedanibu. Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą nintedanibu a placebo.

Wyniki metaanalizy wskazują na znamienne większe ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, bólu głowy, wymiotów oraz bólu w nadbrzuszu w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Natomiast ryzyko wystąpienia duszności oraz progresji IPF było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Dla pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu zastosowanie nintedanibu w porównaniu do placebo wiązało się z co najmniej 3-krotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST). Wyniki metaanalizy wskazują na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego. Dodatkowo metaanaliza danych z badań INUPLISIS wskazuje na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia co najmniej 5-krotnego podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST).

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami serca, analizowano w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą nintedanibu a grupą placebo.

#### Porównanie pośrednie nintedanib (NTB) vs pirfenidon (PIR)

Porównanie pośrednie wykazało, iż stosowanie nintedanibu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zmęczenia w porównaniu do pirfenidonu. Dla pozostałych parametrów analiza nie wykazała znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka ich występowania.

Dodatkowo specyficznymi dla pirfenidonu zdarzeniami niepożądanymi niewystępującymi u pacjentów leczonych nintedanibem jest wysypka oraz nadwrażliwość na światło (wyspkę obserwowano u pacjentów leczonych

nintedanibem w badaniu TOMORROW oraz INPULSIS-1, lecz u nie więcej niż 5% uczestników). W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych w porównaniu z placebo.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu nintedanib (Ofev) w ramach nowego programu lekowego dla dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF). Analizę kosztów terapii preparatem Ofev przeprowadzono na tle kosztów terapii pirfenidonem (Esbriet), refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił porównywalną skutecznością nintedanibu i pirfenidonu. Ponieważ efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted] w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS. W przypadku nieuwzględniania mechanizmu RSS koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [redacted] i były niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem o [redacted]. W wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted]. W przypadku braku uwzględniania RSS współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [redacted] i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [redacted]. Analiza progowa wykazała, że koszty terapii nintedanibem zrównają się z kosztami leczenia pirfenidonem dla ceny zbytu netto wynoszącej [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla opakowań preparatu Ofev® zawierających dawkę 150 mg i 100 mg. Z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty, oszacowana cena progowa będzie taka sama dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miał zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz niższe koszty związane z leczeniem.

Analiza wrażliwości w przypadku analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS wykazała, że zmiany wyceny rocznego kosztu diagnostyki w PL nintedanibu nie wpłyną znacząco na końcowe wyniki kosztów inkrementalnych ([redacted]). Nintedanib pozostaje terapią tańszą od pirfenidonu. W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu w wariantcie z i bez RSS, z uwagi na fakt, że w scenariuszach MIN, MAX i TKWR jedynie koszty były czynnikiem różnicującym odnotowano taką samą nieznaczną różnicę w wynikach CER. Testowany wariant innego oszacowania wartości QALY nie wpłynął znacząco na wyniki współczynnika CER.

Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”.

Wnioskodawca do obliczeń kosztów komparatora dla wnioskowanej technologii – tj. pirfenidonu, przyjął cenę preparatu Esbriet z Obwieszczenia MZ. W przypadku istnienia instrumentu podziału ryzyka wpływającego na obniżenie ceny pirfenidonu, przyjęcie ceny leku pirfenidon z Obwieszczenia MZ, może wpływać na zawyżenie jego kosztów w analizach.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych nintedanibu (Ofev) w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4 roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 861 093 PLN w 1. roku; 894 862 PLN w 2. roku; 46 085 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 5 132 558 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;

- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto, że podobnie jak w przypadku komparatora (pirfenidonu) 100% pacjentów przyjmuje maksymalną dawkę preparatu nintedanibu (150 mg).

Koszt stosowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku.

Wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 1 118 756 PLN w 1. roku; 1 426 636 PLN w 2. roku; 780 700 PLN w 3. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: 4 266 371 PLN w 4. roku – w przypadku braku RSS;
- oszczędnościami NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1. roku; [redacted] w 2. roku; [redacted] w 3. roku i [redacted] w 4. roku – w przypadku stosowania RSS.

Wnioskodawca założył, że obie substancje czynne mają podobny potencjał, dlatego w stanie równowagi nastąpi równy podział rynku między nimi.

Oszczędności po stronie płatnika publicznego wynikają z niższych kosztów nintedanibu oraz proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [redacted]

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz rozdział 8. AWA „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zastosowanie nintedanibu uwarunkowane jest takim samym lub niższym kosztem niż koszt terapii pirfenidonem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej nintedanibu.

Ponadto odnaleziono informacje, że GBA (Niemcy) 2015 nadała nintedanibowi status leku sierociego związanego z niewielką dodatkową korzyścią. GBA zleciła IQWiG oszacowanie liczby pacjentów w populacji docelowej i kosztów leczenia.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 78. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano alternatywnych długości horyzontu czasowego: dożywotniego (długość leczenia w uzgodnionym programie lekowym trwa do momentu wystąpienia progresji, w związku z tym w przypadku braku wystąpienia progresji choroby pacjenci mają możliwość pozostania w programie w czasie dłuższym niż 12 mies.)	Nie	W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych nie testowano wpływu wskazanych parametrów na wyniki analizy wrażliwości.
Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.	Nie	Patrz rozdział 6.3.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie wykazano jednoznacznego związku przyjętych zastępczych punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Nie przedstawiono jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających wpływ zmniejszonego spadku FVC na przeżycie całkowite oraz inne istotne dla pacjenta punktu końcowe.

### Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych nieznacznie różni się od populacji docelowej z wniosku. Zgodnie z uwagami Wnioskodawcy „We wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci z IPF w wieku powyżej 40 lat, natomiast docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia)”. Jednakże średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi 66 lat [Szczeklik 2015], i dlatego rozszerzenie populacji o młodszych pacjentów nie stanowi istotnego ograniczenia.
- Nie przedstawiono wyniki testu heterogeniczności zgodnie z metodami Cochrane Handbook dla wyników metaanalizy porównania skuteczności nintedanibu z placebo dla punktów końcowych związanych ze zgonem.

### Analiza ekonomiczna:

- W analizie ekonomicznej przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, jednakże nie testowano alternatywnych długości horyzontu czasowego: dożywotniego (długość leczenia w uzgodnionym programie lekowym trwa do momentu wystąpienia progresji, w związku z tym w przypadku braku wystąpienia progresji choroby pacjenci mają możliwość pozostania w programie w czasie dłuższym niż 12 mies.).
- Przy obliczaniu kosztu terapii nintedanibu Wnioskodawca założył, że [redacted] pacjentów przyjmuje dawkę 150 mg, natomiast pozostała część pacjentów przyjmuje dawkę 100 mg. Jednocześnie w przypadku komparatora założono, iż wszyscy pacjenci będą przyjmować pirfenidon w maksymalnej dawce (tj. 9 kapsułek dziennie bez zmniejszenia dawki). Brak jednolitego podejścia w przypadku obu leków wpływa na zawyżenie kosztów terapii preparatem pirfenidon i w konsekwencji zwiększenie kosztów inkrementalnych.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że przyjęcie maksymalnego dawkowania z ChPL dla obu leków jest mało realistyczne, ponieważ w praktyce u części chorych może dojść do zredukowania dawki w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Należy również wziąć pod uwagę, że nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (adherence < 100%). Niemniej w ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 6.3.3.) w celu wykazania maksymalnych kosztów porównywanych terapii, przyjęto maksymalne dawkowanie dla obu leków.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>ASCEND</b>	King J, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;370:2083-2092.
<b>Bonella 2016</b>	Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L et al. Insights from the German Compassion-ate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fi-brosis. <i>Respiration</i> 2016;92:98-106.
<b>Canestaro 2016</b>	Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis systematic review and network meta-analysis. <i>Chest</i> 2016;149:756-766.
<b>CAPACITY 004, CAPACITY 006</b>	Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two random-ised trials. <i>Lancet</i> 2011;377:1760-1769.
<b>Hughes 2016</b>	Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experienc-es: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>J Clin Med</i> 2016;5.
<b>Ikeda 2017</b>	Ikeda S, Sekine A, Baba T et al. Hepatotoxicity of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-center experience. <i>Respir Investig</i> 2017;55:51-54.
<b>INPULSIS-1, INPULSIS-2</b>	Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Fla-herty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2014 May
<b>INPULSIS-ON</b>	Crestani B, Ogura T, Pelling K, Quaresma M, Coeck C, Kaye M. Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with IPF: Interim Analysis from an Open-Label Extension of The INPULSIS® Trials (INPULSIS®-ON). 2015. Poster Crestani B, Ogura T, Pelling K, Coeck C, Quaresama M, Kreuter M, Kaye M. P7 Interim analysis of nintedanib in an open-label extension of the INPULSIS® trials (INPULSIS®-ON) <i>Thorax</i> 2015;70:Suppl 3 A77-A78.
<b>Keating 2015</b>	Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Drugs</i> . 2015 Jul;75(10):1131-40
<b>Loveman 2014</b>	Loveman E, Copley VR, Colquitt JL et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2014;15:63.
<b>Loveman 2015</b>	Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. <i>BMC Pulm Med</i> . 2015 Apr 18;15:37.
<b>Ogura 2014</b>	Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2014
<b>Richeldi 2017</b>	Richeldi L, Kreuter M, Selman M, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. <i>Thorax</i> Published Online First: 09 October 2017. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209701
<b>Rochweg 2016</b>	Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. <i>BMC Med</i> . 2016 Feb 3;14:18.
<b>Rogliani 2016</b>	Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2016;40:95-103.
<b>TOMORROW</b>	Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglic h M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Sep 22;365(12):1079-87
<b>Przedłużona faza badania TOMORROW</b>	Richeldi L, Costabel U, Selman M, Xu Z, Kimura T, Stowasser S, Hallmann C, du Bois R. Efficacy and safety of nintedanib in patients with IPF beyond week 52: data from the phase II TOMORROW trial. 2015. Poster.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ATS/ERS/JRS/ALAT 2011</b>	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. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 2011;183(6):788-824
------------------------------	---



<b>ATS/ERS/JRS/ ALAT 2015</b>	Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015 Jul 15;192(2):e3-19 <a href="https://www.thoracic.org/statements/resources/interstitial-lung-disease/IPF-Full-length.pdf">https://www.thoracic.org/statements/resources/interstitial-lung-disease/IPF-Full-length.pdf</a> [data dostępu 28.09.2017 r.]
<b>AWMSG 2016</b>	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) nintedanib (Ofev®). Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1082">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1082</a> [data ostatniego dostępu: 27 września 2017]
<b>CADTH 2015</b>	CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION NINTEDANIB (Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf</a> [data dostępu 2 października 2017r.]
<b>DGP/AWMF 2013</b>	Behr J, Günther A, Ammenwerth W German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Pneumologie.</i> 2013 Feb;67(2):81-111.
<b>DGP/AWMF 2017</b>	Behr J, Günther A, Bonella F et al. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. <i>Pneumologie.</i> 2017 Jul;71(7):460-474. doi: 10.1055/s-0043-106160. Epub 2017 May 30.
<b>FNRC i NCCRLD 2014</b>	Cottin V, Crestani B, Valeyre D Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. <i>Eur Respir Rev.</i> 2014 Jun;23(132):193-214
<b>G-BA 2015</b>	Nintedanib –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. <a href="https://www.igwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g15-03-nintedanib-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6640.html">https://www.igwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g15-03-nintedanib-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6640.html</a> [data dostępu 27 września 2017r.]
<b>HAS 2015</b>	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. OFEV (nintedanib), inhibitor of tyrosine kinases. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ofev_summary_ct14162.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ofev_summary_ct14162.pdf</a> [data dostępu 2 października 2017r.]
<b>NCPE 2016</b>	Cost-effectiveness of nintedanib (Ofev®) for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/nintedanib-ofev">http://www.ncpe.ie/drugs/nintedanib-ofev</a> [data dostępu 27 września 2017r.]
<b>NICE 2016</b>	Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis.Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597">https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597</a> Data ostatniego dostępu: 27 września 2017
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. Clinical guideline.Published: 12 June 2013. Aktualizacja 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/qs79/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-pdf-2098856506309">https://www.nice.org.uk/guidance/qs79/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-pdf-2098856506309</a> [data dostępu 28.09.2017 r.]
<b>PBAC 2015</b>	Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting NINTEDANIB 100 mg capsule, 60; 150 mg capsule, 60 Ofev®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. <a href="http://studyres.com/doc/216071/public-summary-document-psd--november-2015-pbac">http://studyres.com/doc/216071/public-summary-document-psd--november-2015-pbac</a> [data dostępu 2 października 2017r.]
<b>PHARMAC 2016</b>	PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf</a> [data dostępu 27 września 2017r.]
<b>SEPAR 2013</b>	Xaubet A, Ancochea J, Bollo E Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, <i>Arch Bronconeumol.</i> 2013;49(8):343–353.
<b>SEPAR 2017</b>	Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2017;53:263–269. <a href="http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/S1579212917300782/S300/">www.archbronconeumol.org/en/pdf/S1579212917300782/S300/</a> [data dostępu 28.09.2017 r.]
<b>SMC 2015</b>	Nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev® ) SMC No. (1076/15). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib_Ofev_FINAL_September_2015_Am_ended_06.10.15_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib_Ofev_FINAL_September_2015_Am_ended_06.10.15_for_website.pdf</a> [data dostępu 2 października 2017r.]
<b>SPP 2016</b>	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. <i>Rev Port Pneumol,</i> 2016;22(2):112-122.
<b>TLV 2015</b>	Ofev ingår i högkostnadsskyddet. <a href="https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/Ofev-ingar-i-hogkostnadsskyddet/">https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/Ofev-ingar-i-hogkostnadsskyddet/</a> . [data dostępu 27 września 2017r.]
<b>ZiN 2015</b>	Nintedanib (Ofev) bij idiopathische pulmonale fibrose <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/22/nintedanib-ofev-bij-idiopathische-pulmonale-fibrose">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/22/nintedanib-ofev-bij-idiopathische-pulmonale-fibrose</a> . [data dostępu 27 września 2017r.]

**Pozostałe publikacje**

- ChPL Ofev** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev. Data ostatniej aktualizacji: 22.08.2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf) [Data dostępu 13.09.2017]
- ChPL Vargatef** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef. Data ostatniej aktualizacji: 19.09.2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf) [Data dostępu 12.10.2017]
- du Bois 2011** du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15;184(12):1382-9. doi: 10.1164/rccm.201105-0840OC. Epub 2011 Sep 22.
- du Bois 2012** 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.
- Karimi-Shah 2015** Banu A. Karimi-Shah, Badrul A. Chowdhury. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. N Engl J Med 2015;372(13):1189-1191.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
- Prescrire 2016** Nintedanib and idiopathic pulmonary fibrosis. More harmful than beneficial. Prescrire International 2016 ; 25 (173) : 177.
- Raghu 2012** 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.
- Szczeklik 2015** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2015
- Ziora 2010** Ziora D. Samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc i zapalenia oskrzelików. W: Antczak A. red. Wielka interna. Pulmunologia. Część II. Wyd. 1. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010: 317 - 321.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDACTED] Warszawa, 2017
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDACTED] Warszawa, 2017
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDACTED] Warszawa, 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [REDACTED] Warszawa, 2017
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT: [REDACTED]. Nintedanib (Ofev) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4351.31.2017.TT.2.
- Zał. 7. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Zał. 8. Uzgodniony projekt programu lekowego.