



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjent lat 56. Stan chorego średnio-ciężki. Przewlekłe niewydolny oddechow: pH 7,43; pO₂ 53 mmHg; pCO₂ 40 mgHg; SAT O₂ 78-80%. Osłuchowo – nad polami płucnymi trzeszcze, czynność serca miarowa 88/min. Bez obrzęków kończyn dolnych. W tomografii komputerowej klatki piersiowej – zmiany rozsiane o typie zmian siateczkowatych typu plastra miodu i mleczej szyby; rozszerzenie oskrzeli z pociąganiem: obraz nie odpowiada IPF. Dodatkowe obciążenia: Choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, stan po radykalnej prostatektomii z limfadenektomią i radioterapii z powodu raka stercza ok. 2017 r. Przebieg leczenia: Rozpoznano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, diagnostyka w kierunku chorób układu tkanki łącznej – negatywna. W TK płuc zmiany siateczkowate w typie plastra miodu, rozległe obszary zmian o typie mleczej szyby. Włączono steroidy Encorton 20 mg z poprawa kliniczną i radiologiczną. W 09.2026 r. stwierdzono progresję zmian w TK klatki piersiowej, pogorszenie parametrów czynnościowych – zwiększono dawkę steroidów, dołączono azatioprynę 1×150 mg. W maju 2018 r. wykonano mitorakotomię prawostronną – w badaniu histopatologicznym ogniska mięsowacenia płuc z ziarninieniami zapalnymi – obraz nietypowy dla VIP/IPF oraz AZPP. Po okresie stabilizacji systematyczne pogorszenie. Chory niewydolny oddechow, w okresie



domowego leczenia tlenem. Wyczerpano możliwości leczenia ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania III fazy INBUILD, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). W analizowanym wskazaniu u pacjenta rozpoznano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, czyli jedną z możliwych przyczyn rozwoju PF-ILD. Pomimo dostępności wyników badania INBUILD dla poszczególnych podgrup, należy mieć na uwadze, że badanie nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Jego wyniki sugerują jednak, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstawILD. Profil bezpieczeństwa nintedanibu w podgrupach był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla ogólnej populacji badania. Biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych były częściej zgłaszane w grupie nintedanibu niż w grupie placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazania: inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, należą: zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt netto 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDACTED] Koszt ten jest [REDACTED] niż ten wyliczony na podstawie

Obwieszczenia MZ. Uwzględniając ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii lekami Esbriet oraz Ofev w dawce 150 mg jest na podobnym poziomie. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS). Zidentyfikowano lek o nazwie handlowej Vargatef, którego substancją czynną jest nintedanib (ten sam podmiot odpowiedzialny, jak dla leku Ofev). Lek Vargatef jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca oraz refundowany ze środków publicznych w ramach programu B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu MZ z dnia 21.12.2020 r. jest zbliżona jak leku Ofev.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (pacjenci z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: leki antyfibrynolityczne, przeciwzapalne, immunosupresyjne a także terapię tlenem, rehabilitację oddechową oraz przeszczep płuc. Nie są jednak zgodne co do zasadności stosowania leków przeciwwłóknieniowych, co może wynikać z daty ich publikacji (przed rejestracją leku Ofev w ocenianym wskazaniu). Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, technologię alternatywną stanowi pirifenidon. W ramach analizy skuteczności komparatora – pirifenidonu, uwzględniono wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego II fazy Maher 2019. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pirifenidonu u pacjentów z postępującą chorobą śródmiąższową płuc ze zwłóknieniem, której nie udało się sklasyfikować do innych schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem. Zgodnie z publikacją analiza pierwszorzędowego punktu końcowego była niemożliwa z powodu problemów z zarejestrowanymi wartościami spirometrii w warunkach

domowych. Odnotowano statystycznie istotną różnicę dla porównania PIR vs PLC w zakresie: zmiany FVC, zmiany DLco. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: 6MWD; oceny kaszlu; przeżycia wolnego od progresji, czasu do zgonu oraz czasu do zgonu z powodu chorób układu oddechowego. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 120 (94%) ze 127 pacjentów w grupie pirfenidonu i u 101 (81%) ze 124 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane jako związane z leczeniem zaobserwowano u 90 (71%) pacjentów w grupie pirfenidonu i u 57 (46%) pacjentów z grupy placebo. Poważne zdarzenie niepożądane odnotowano u 18 (14%) pacjentów w grupę pirfenidonu i u 20 (16%) pacjentów w grupie placebo. U 19 (15%) pacjentów z grupy pirfenidonu i u 5 (4%) pacjentów w grupie placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Zgodnie z publikacją, odnotowano dwa zgony (po jednym w każdej grupie), ale oba zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: BP.422.177.2020 „Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).”, data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Boehringer Ingelheim International GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem *Boehringer Ingelheim International GmbH*, 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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Boehringer Ingelheim International GmbH*.