



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ofev (nintedanib)
we wskazaniu:
przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z
postępującym włóknieniem innym niż
idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze
środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do
technologii lekowych

Nr: BP.422.177.2020

Data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane **zakreślone kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. **Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane **zakreślone kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIP	Zespół Hammana-Richa (ang. acute interstitial pneumonia) brak
b.d.	danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COP	kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. cryptogenic organising pneumonia)
DIP	złuszczące śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. desquamative interstitial pneumonia)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity) wskaźnik spadku natężonej
FVC	pojemności życiowej hazard względny (ang. hazard ratio) tomografia komputerowa
HR	wysokiej rozdzielczości śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)
HRCT	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis) idiopatyczne
ILD	śródmiąższowe zapalenia płuc (ang. idiopathic interstitial pneumonias) interwencja
IPF	alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
IPS	alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Komparator	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
Lek	limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. lymphoid interstitial pneumonia)
LIP	Ministerstwo Zdrowia nintedanib
MZ	niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. non-specific interstitial pneumonia) iloraz
NIN	szans (ang. odds ratio)
NSIP	choroby śródmiąższowe płuc przebiegające z postępującym włóknieniem (ang. progressive
OR	fibrosing interstitial lung disease) pirifenidon placebo
PF-ILD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PIR	śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (ang. respiratory
PLC	bronchiolitis ILD) randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial) ratunkowy
PTD	dostęp do technologii lekowych
PTD	Instrument podziału ryzyka (anf. risk-sharing scheme)
RB-ILD	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r.,
RCT	poz. 1398 z późn. zm.)
RCTL	zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. usual interstitial pneumonia)
RSS	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków
Technologia	publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
UIP	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
Ustawa o świadczeniach	

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny.....	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa.....	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	29
8. Piśmiennictwo	30
9. Załączniki	32
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	32

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.12.2020 r., znak PLD.4530.3011.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 04.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 1) Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent lat 56. Stan chorego średnio-ciężki.
- Przewlekłe niewydolny oddechowo: 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 poprawą 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 minitorakotomię prawostronną – w badaniu histopatologicznym ogniska mięsowacenia płuc z ziarninieniami zapalnymi – obraz nietypowy dla VIP/IPF oraz AZPP.
- Po okresie stabilizacji systematyczne pogorszenie.
- Chory niewydolny oddechowo, w okresie domowego leczenia tlenem. Wyczerpano możliwości leczenia ze środków publicznych.

W roku 2015 i 2017 w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc w ramach programu lekowego (AOTMiT BIP 107/2015 oraz AOTMiT BIP 104/2017). W przypadku oceny z 2015 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali jego finansowanie za niezasadne (SRP 146/2015, SRP 147/2015, RPA 91/2015), natomiast w przypadku oceny z 2017 roku, stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne (SRP 122/2017, SRP 213/2017), a Rekomendacja Prezesa pozytywna (RPA 69/2017).

Aktualnie, lek Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Jednakże u Pacjenta nie rozpoznano idiopatycznego włóknienia płuc, co wyklucza pacjenta z tego programu lekowego w zakresie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu.

Problem zdrowotny J84.1 Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem

Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowe choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), określane również mianem rozsianych zmian naciekowych, to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest objęcie procesem chorobowym przede wszystkim miąższu płucnego. Poszczególne jednostki chorobowe mogą się istotnie różnić etiologią, obrazem klinicznym, radiologicznym, histopatologicznym oraz przebiegiem. Charakterystyczną cechą tych chorób jest

naciekanie tkanki śródmiąższowej płuc materiałem komórkowym i bezkomórkowym. Z anatomicznego punktu widzenia zmiany chorobowe mogą dotyczyć nie tylko tkanki śródmiąższowej, ale również przestrzeni pęcherzykowej, naczyń krwionośnych oraz końcowej części dróg oddechowych.

Choroby śródmiąższowe płuc (ILDs, ang. *interstitial lung disease*) o nieznanym etiologii stanowią ok. 65% przypadków. Zalicza się do nich sarkoidozę, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc orazILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej.

W grupie idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc wyróżnia się dwie podgrupy. Są to: zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP (IFP, ang. *usual interstitial pneumonia*), które stanowi 47-64% zapaleń śródmiąższowych i jest zmianą histopatologiczną występującą w idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF), oraz podgrupa zapaleń śródmiąższowych innych niż zwykłe śródmiąższowe zapalenie. W podgrupie drugiej wyróżnia się nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc – NSIP (ang. *nonspecific interstitial pneumonia*), organizujące zapalenie płuc (ang. *organizing pneumonia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP (ang. *acute interstitial pneumonia*), złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (ang. *desquamative interstitial pneumonia*) oraz zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RB-ILD (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*).

Choroby śródmiąższowe płuc przebiegające z postępującym włóknieniem (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*) to szerokie spektrum chorób, w których postępujące zwłóknienie rozpoznano przy pomocy pomiaru natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, ang. *forced vital capacity*), tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *high-resolution computed tomography*) oraz pogarszających się objawów ze strony dróg oddechowych. Zalicza się do nich m.in.: IPF, NSIP,ILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej (*connective tissue disease-associated ILDs* - CTD-ILD), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (*chronic hypersensitivity pneumonitis* – cHP, *extrinsic allergic alveolitis* - EAA), pylica płuc oraz sarkoidoza.

Isotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke:

„(...) Choroby śródmiąższowe płuc (ILD) stanowią dużą heterogenną grupę schorzeń, które mogą prowadzić do włóknienia płuc i niewydolności oddychania. Przykładem choroby śródmiąższowej przebiegającej z włóknieniem o postępującym, nieodwracalnym przebiegu i bardzo niekorzystnym rokowaniu jest samoistne włóknienie płuc (IPF). Wyniki badań klinicznych, ale również codzienna praktyka pokazały, że zastosowanie leków przeciwfibrotycznych w tej grupie chorych spowalnia tempo degradacji czynności płuc, jak i ryzyko ostrego zaostrzenia choroby. (...) Po zapoznaniu się z wnioskiem i jego uzasadnieniem stwierdzam że zespół prowadzący rozpoznał u chorego chorobę śródmiąższową o przebiegu postępującego włóknienia. Czynnika etiologicznego nie udało się jednoznacznie ustalić, nawet pomimo przeprowadzonej biopsji płuca. Włóknienie ma charakter postępujący i nie poddaje się leczeniu steroidami oraz azatiopryną. Uznając, że wyczerpano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, pozytywnie opiniuję wniosek zgodę na pokrycie kosztów terapii nintedanibem i uważam, że próba takiego leczenia jest w tym przypadku uzasadniona.”

Efektywność 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.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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 przeciwłóknieniowych, 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, technologią 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 pierwszorzędnego 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.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt netto 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████. Koszt ten jest ██████████ 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.

Wpływu 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Uwagi dodatkowe Bez uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.12.2020 r., znak PLD.4530.3011.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 04.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia, podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent lat 56. Stan chorego średnio-ciężki.
- Przewlekłe niewydolny oddechowco: 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 poprawą 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 minitorakotomię prawostronną – w badaniu histopatologicznym ogniska mięsowacenia płuc z ziarninieniami zapalnymi – obraz nietypowy dla VIP/IPF oraz AZPP.
- Po okresie stabilizacji systematyczne pogorszenie.
- Chory niewydolny oddechowco, w okresie domowego leczenia tlenem. Wyczerpano możliwości leczenia ze środków publicznych.

W roku 2015 i 2017 w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc w ramach programu lekowego (AOTMiT BIP 107/2015 oraz AOTMiT BIP 104/2017). W przypadku oceny z 2015 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali jego finansowanie za niezasadne (SRP 146/2015, SRP 147/2015, RPA 91/2015), natomiast w przypadku oceny z 2017 roku, stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne (SRP 122/2017, SRP 213/2017), a Rekomendacja Prezesa pozytywna (RPA 69/2017).

W roku 2020 w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (AOTMiT BIP 219/2020). Zarówno Opinia Rady Przejrzystości nr: 269/2020 z dnia 12.10.2020, jak i Opinia Agencji nr: 131/2020 z dnia 12.10.2020) były pozytywne.

W 2020 roku wpłynęło również zlecenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Ofev, nintedanib, kapsułka à 150 mg we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc (ICD10: J84) (AOTMiT BIP 33/2020), które zostało wycofane pismem z dnia 24.02.2020 r., znak: PLD.4530.194.2020.AB.

Aktualnie, lek Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Jednakże u Pacjenta nie rozpoznano idiopatycznego włóknienia płuc, co wyklucza pacjenta z tego programu lekowego w zakresie leczenia idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja ICD-10: J84.1 Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem

Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (*Idiopathic interstitial pneumonias – IIPs*):

Idiopatyczne włóknienie płuc (*Idiopathic pulmonary fibrosis – IPF*) (ok. 55% IIPs)

Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (*Non-specific interstitial pneumonia – NSIP*) (ok. 25% IIPs)

Śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (*Respiratory bronchiolitis ILD- RB-ILD*) (ok. 10% IIPs)

Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (*Desquamative interstitial pneumonia – DIP*) (ok. 5% IIPs)

Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (*Cryptogenic organising pneumonia – COP*) (ok. 3% IIPs)

Limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (*Lymphoid interstitial pneumonia - LIP*) (ok. 1% IIPs)

Zespół Hammana-Richa (*Acute interstitial pneumonia - AIP*) (ok. 1% IIPs)

Śródmiąższowe choroby płuc

Śródmiąższowe choroby płuc (ILDs, ang. *interstitial lung disease*), określane również mianem rozszarych zmian naciekowych, to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest objęcie procesem chorobowym przede wszystkim miąższu płucnego. Poszczególne jednostki chorobowe mogą się istotnie różnić etiologią, obrazem klinicznym, radiologicznym, histopatologicznym oraz przebiegiem. Charakterystyczną cechą tych chorób jest naciekanie tkanki śródmiąższowej płuc materiałem komórkowym i bezkomórkowym. Z anatomicznego punktu widzenia zmiany chorobowe mogą dotyczyć nie tylko tkanki śródmiąższowej, ale również przestrzeni pęcherzykowej, naczyń krwionośnych oraz końcowej części dróg oddechowych.

Choroby śródmiąższowe płuc o nieznanym etiologii stanowią ok. 65% przypadków. Zalicza się do nich sarkoidozę, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc orazILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej.

W grupie idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc wyróżnia się dwie podgrupy. Są to: zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP (ang. *usual interstitial pneumonia*), które stanowi 47-64% zapaleń śródmiąższowych i jest zmianą histopatologiczną występującą w idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF) oraz podgrupa zapaleń śródmiąższowych innych niż zwykłe śródmiąższowe zapalenie. W podgrupie drugiej wyróżnia się nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc – NSIP (ang. *nonspecific interstitial pneumonia*), organizujące zapalenie płuc (ang. *organizing pneumonia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP (ang. *acute interstitial pneumonia*), złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (ang. *desquamative interstitial pneumonia*) oraz zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RB-ILD (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*).

Choroby śródmiąższowe płuc przebiegające z postępującym włóknieniem (*progressive fibrosing interstitial lung disease - PF-ILD*) to szerokie spektrum chorób, w których postępujące zwłóknienie rozpoznano przy pomocy pomiaru natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz pogarszających się objawów ze strony dróg oddechowych. Zalicza się do nich m.in.: IPF, NSIP,ILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej (*connective tissue disease-associated ILDs - CTD-ILD*), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (*chronic hypersensitivity pneumonitis – CHP, extrinsic allergic alveolitis - EAA*), pylica płuc oraz sarkoidoza.

Źródło: PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065,rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 18.12.2020 r.), <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/> (data dostępu: 21.12.2020 r.), <http://www.czytelniamedyczna.pl/3636,srodmiazszowe-choroby-pluc-podstawowa-klasyfikacja-i-zarys-postepowaniadiagnos.html> (data dostępu: 21.12.2020 r.), https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/22_ILDs.pdf (data dostępu: 21.12.2020 r.),

Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. *Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*. *Lung*. 2020 Aug;198(4):597-608. doi: 10.1007/s00408-020-00370-1. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591895.

Shigeki Makino (2021) *Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib*, *Modern Rheumatology*, 31:1, 13-19, DOI: 10.1080/14397595.2020.1826665

Epidemiologia

Częstość występowania ILD (na 10,000 osób) raportowana w 4 badaniach wyniosła 0,63-7,6 w Europie oraz 7,43 w USA. Dla chorób przebiegających z postępującym zwłóknieniem (PF-ILD) częstość występowania (na 10 000 osób) wyniosła 0,22-2,0 w Europie oraz 2,80 w USA.

Zgodnie z danymi Orphanet, występowanie AIP wynosi 1-9/100 000 osób.

Źródło: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=79126 (data dostępu: 21.12.2020 r.), https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2032 (data dostępu: 21.12.2020 r.), https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA3030 (data dostępu: 21.12.2020 r.), <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiazszowa-choroba-pluc> (data dostępu: 21.12.2020 r.), <http://ipf.org.pl/index.php/aczym-jest-ipf/> (data dostępu: 21.12.2020 r.)

Patogeneza

Przyczyny można określić jedynie w około jednej trzeciej przypadków śródmiąższowych chorób płuc. Eksperci sądzą, że to kombinacja czynników genetycznych, które sprawiają, że osoba jest podatna na daną chorobę, i środowiskowych może wyjaśnić wystąpienie pewnych stanów chorobowych, w tym sarkoidozy. Czynniki środowiskowe udało się określić u 35% osób ze śródmiąższową chorobą płuc.

Reakcja zapalna w mięszu płuc rozwija się w wyniku działania niezidentyfikowanego czynnika uszkodzającego (może to być dym tytoniowy lub substancje toksyczne pochodzące ze środowiska, jednak nie można jednoznacznie stwierdzić, co było przyczyną). W wyniku uszkodzenia nabłonka pęcherzyków płucnych dochodzi do uruchomienia mechanizmów naprawczych – organizm stara się zastąpić uszkodzone komórki zdrowymi. Jednak u chorych na IPF ten proces nie przebiega w sposób właściwy. Zamiast odnowy prawidłowych komórek do płuc zaczynają napływać komórki produkujące kolagen, białko tworzące tzw. tkankę łączną, np. w skórze. W płucach powoduje ono powstanie blizn, które nigdy nie znikają. Blizny, które powstają w płucach są bardzo małe, ale w czasie choroby tworzą się ciągle nowe, co powoduje, że stopniowo zastępują komórki pęcherzyków płucnych. Początkowo kolagen odkłada się w przestrzeniach pomiędzy pęcherzykami płucnymi, co powoduje ich pogrubienie i wydłużenie drogi przechodzenia tlenu z powietrza do krwi. Później nieprawidłowa tkanka zajmuje również wewnątrz pęcherzyków płucnych. Z tego powodu do krwi chorego dociera coraz mniej tlenu – w spoczynku może to nie być zauważane, gdyż organizm ludzki posiada bardzo duże możliwości wyrównywania niedoborów tlenu. Chory zaczyna oddychać szybciej i głębiej. Natomiast przy wysiłku, kiedy zapotrzebowanie na tlen wzrasta, nie udaje się już zaspokoić potrzeb i następuje obniżenie wysycenia krwi tlenem (tzw. saturacji) i pojawia się duszność.

Źródło: <http://ipf.org.pl/index.php/aczym-jest-ipf/> (data dostępu: 21.12.2020 r.), <http://ipf.org.pl/index.php/bjak-ipfwplywa-na-pluca/> (data dostępu: 21.12.2020 r.), <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiazszowa-choroba-pluc> (data dostępu: 21.12.2020 r.), **Objawy**

Początek śródmiąższowych chorób płuc jest zwykle stopniowy. U większości ludzi ze śródmiąższowymi chorobami płuc występuje duszność i ograniczona zdolność do wysiłku fizycznego. Do innych objawów może należeć uporczywy kaszel, który zazwyczaj jest suchy (tj. bez flegmy); w zaawansowanej postaci choroby można obserwować niebieskie lub fioletowe zabarwienie ust, dłoni i stóp (z powodu bardzo niskiego stężenia tlenu we krwi) oraz pałeczkowatość lub obrzęk palców.

Źródło: <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiąszkowa-choroba-pluc> (data dostępu: 21.12.2020 r.)

Diagnostyka i leczenie

Do podstawowych badań należą obrazowanie płuc metodą radiografii klatki piersiowej i tomografii komputerowej (TK). Typowy obraz śródmiąszkowej choroby płuc to rozsiane drobne guzki i podobny do sieci wzór lub uogólniona nieostrość. Badania TK wysokiej rozdzielczości można wykorzystać do zdefiniowania określonego typu śródmiąszzowych chorób płuc, szukając typu i rozsiania cieni na obrazie płuc.

W przypadku zaawansowanego zwłóknienia płuca mogą mieć wygląd plastra miodu, co spowodowane jest rozległym zniszczeniem pęcherzyków i rozwojem małych torbielowatych przestrzeni w płucu.

Badania czynności płuc i poziomy tlenu we krwi są także ważne dla rozpoznania i monitorowania postępu śródmiąszkowej choroby płuc.

Chirurgiczna biopsja płuc, w przypadku której pobierane i badane są próbki tkanki płuc, wykonywana jest czasem w celu precyzyjnego rozpoznania śródmiąszkowej choroby płuc, jednakże stosowana jest rzadziej dzięki poprawie jakości skanów TK.

W leczeniu śródmiąszkowej choroby płuc stosuje się leki przeciwzapalne (np. sterydy) i leki zapobiegające bliznowaceniu. Najprawdopodobniej są one najbardziej skuteczne w przypadku sarkoidozy, zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i niektórych rzadkich śródmiąszzowych chorób płuc, jednakże często mają one niewielki wpływ na inne schorzenia, takie jak idiopatyczne zwłóknienie płuc. Na późniejszym etapie przebiegu choroby niezbędna może być terapia tlenowa i rehabilitacja oddechowa. Pomimo terapii niektóre postaci śródmiąszkowej choroby płuc stopniowo się nasilają i konieczna może być transplantacja płuc.

W przypadku IPF wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc 2020 rekomendują stosowanie leków antyfibrotycznych i sugerują ich stosowanie niezależnie od stopnia upośledzenia czynnościowego. W zakresie leczenia nefarmakologicznego i paliatywnego sformułowano silne zalecenia dotyczące rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii (u chorych z przewlekłą niewydolnością oddychania), szczepień ochronnych, a także kierowania chorych na IPF do ośrodków transplantacyjnych.

Antyfibrotyczne leki zarejestrowane w leczeniu IPF (nintedanib i pirfenidon), wykazują spowolnienie spadku funkcji płuc w PF-ILD.

Źródło: <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiąszkowa-choroba-pluc> (data dostępu: 21.12.2020 r.), https://journals.viamedica.pl/pneumonologia_polska/article/view/69031 (data dostępu: 21.12.2020 r.),

Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. *Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. Lung. 2020 Aug;198(4):597-608. doi: 10.1007/s00408-020-00370-1. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591895.*

Rokowanie

U pacjentów zILD przebiegającą z zwłóknieniem może rozwinąć się fenotyp postępujący, który powoduje zwłóknienie płuc, prowadzące do pogarszania się czynności tego narządu, obniżenia jakości życia oraz przedwczesnej śmiertelności, podobnie jak w przypadku chorych na IPF – najczęstszej postaci idiopatycznego śródmiąszzowego zapalenia płuc.

Przebieg tej choroby oraz jej objawy są podobne we wszystkich postępujących, przewlekłych postaciachILD przebiegających z zwłóknieniem, bez względu na rozpoznanie choroby podstawowej. Szacuje się, że nawet 18% do 32% pacjentów zILD innymi niż IPF jest zagrożonych rozwojem postępującej choroby przebiegającej z zwłóknieniem.

Postępujące zwłóknienie płuc prowadzi do nieodwracalnej utraty czynności tego narządu oraz wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Średnio u 18–32% pacjentów zILD może dojść do rozwoju postępującego zwłóknienia płuc Współczynnik hospitalizacji z powodu śródmiąszzowych chorób płuc jest najwyższy w Austrii, Danii, Norwegii, Finlandii, Polsce, Słowacji i wynosi ponad 40 na 100 000 osób. Dla Polski przyjmuje wartość 55,97; a w przypadku IIPs (IFP oraz non-IFP, kod ICD-10: J84.1) 15.

Czasy przeżycia są znacząco różne w przypadku różnych chorób. Badania wykazały, że po 5 latach od momentu postawienia diagnozy, wskaźnik przeżycia wynosi 20% dla pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, ok. 60% z limfocytowym śródmiąszzowym zapaleniem płuc, 80% z niespecyficznym śródmiąszzowym zapaleniem płuc oraz blisko 100% z kryptogennym organizującym się zapaleniem płuc.

Największe wartości współczynnika umieralności z powodu śródmiąższowych chorób płuc, który wynosi powyżej 2,5/100 000 osób, obserwuje się w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Skandynawii, Holandii i Hiszpanii.

IIP przebiegające ze zwłóknieniem, do których zalicza się IPF i inne choroby, charakteryzuje najwyższa umieralność wśród chorób śródmiąższowych płuc. W większości krajów europejskich wynosi 2/100 000 osób, jednakże w Wielkiej Brytanii, Irlandii i Malcie wartość ta przekracza 4/100 000 osób.

W Polsce współczynnik umieralności z powodu śródmiąższowych chorób płuc wynosi 1,04; a dla chorób płuc przebiegających ze zwłóknieniem współczynnik wynosi 0,63.

Źródło: <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/> (data dostępu: 21.12.2020 r.), <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiazszowa-choroba-pluc> (data dostępu: 21.12.2020 r.),

Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL i wsp. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27(150):pii:180076.

Wijsenbeek M, Kreuter M, Fischer A i wsp. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A1678.

Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research* 2019;20:57.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke:

„(...) Choroby śródmiąższowe płuc (ILD) stanowią dużą heterogenną grupę schorzeń, które mogą prowadzić do zwłóknienia płuc i niewydolności oddychania. Przykładem choroby śródmiąższowej przebiegającej z zwłóknieniem o postępującym, nieodwracalnym przebiegu i bardzo niekorzystnym rokowaniu jest samoistne zwłóknienie płuc (IPF). Wyniki badań klinicznych, ale również codzienna praktyka pokazały, że zastosowanie leków przeciwfibrotycznych w tej grupie chorych spowalnia tempo degradacji czynności płuc, jak i ryzyko ostrego zaostrzenia choroby. (...) Po zapoznaniu się z wnioskiem i jego uzasadnieniem stwierdzam, że zespół prowadzący rozpoznał u chorego chorobę śródmiąższową o przebiegu postępującego zwłóknienia. Czynnika etiologicznego nie udało się jednoznacznie ustalić, nawet pomimo przeprowadzonej biopsji płuca. Zwłóknienie ma charakter postępujący i nie poddaje się leczeniu steroidami oraz azatiopryną. Uznając, że wyczerpano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, pozytywnie opiniuję wnioszek zgodę na pokrycie kosztów terapii nintedanibem i uważam, że próba takiego leczenia jest w tym przypadku uzasadniona.”

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Ofev]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Ofev (nintedan b), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek
Wnioskowane wskazanie	przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym zwłóknieniem innym niż idiopatyczne zwłóknienie płuc (ICD10: J84.1)
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc (IPF, ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>). • u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających zwłóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. <i>interstitial lung disease</i>) o fenotypie postępującym. • u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD, ang. <i>systemic sclerosis associated interstitial lung disease</i>). <p>Komentarz analityków Agencji: wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 razy dziennie 1 kapsułka
Droga podania	doustnie

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące
---	------------

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania nintedanibu w śródmiąższowej chorobie płuc przebiegającej z postępującym włóknieniem (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*) z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (ang. *idiopathic non-specific interstitial pneumonia*) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Osoby z przewlekłą chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z postępującym włóknieniem (PF-ILD, ang. <i>progressive fibrosing interstitial lung disease</i>) z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (ang. <i>idiopathic non-specific interstitial pneumonia</i>).	Osoby z samoistnym (in. idiopatycznym) włóknieniem płuc (IPF, ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>), osoby z chorobami tkanki łącznej.
Interwencja (I)	nintedanib	-
Komparator (C)	nie ograniczano	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT.	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w pełnym tekście, publ kacje w języku angielskim lub polskim 	-

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono:

- badanie INBUILD – randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepienie, oceniające 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).

Przedstawiono najważniejsze wyniki z publikacji głównej badania (Flaherty 2019) oraz wyniki analizy w podgrupach zaprezentowanych w publikacji Wells 2020, gdzie jedną z wyodrębnionych podgrup stanowili chorzy z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc.

Tabela 12. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe

<p>INBUILD (NCT02999178)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badanie fazy III; • Podwójnie zaślepienie; • Wieloośrodkowe (153 ośrodki w 15 krajach); • Prowadzone w grupach równoległych. <p><u>Czas leczenia nintedanibem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana ekspozycji na nintedanib przez okres trwania badania: 17,4 miesiąca, • Średnia ekspozycja na nintedanib przez okres trwania badania: 15,6 miesiąca. <p><u>Kluczowe informacje o pacjentach włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana wieku 65,8 (9,8; 27-87) lat • średni odsetek wartości należnej FVC 69,0% (15,6; 42-137). <p>Zasadnicze kliniczne rozpoznaniaILD w grupach reprezentowanych w badaniu obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (26,1%), • autoimmunologiczneILD (25,6%), • idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (18,9%), • nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (17,2%), • inneILD (12,2%). <p>W badaniu zdefiniowano 2 równorzędne populacje do analiz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci (populacja całkowita) • pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. <p>Pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia, stanowili populację „dodatkową”.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci \geq 18 r.ż. z klinicznym rozpoznaniem przewlekłejILD przebiegającej z włóknieniem, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowało istotne włóknienie (cechy włóknienia zajmujące powyżej 10%) w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography, HRCT) oraz kliniczne objawy przedmiotowe progresji (zdefiniowane jako spadek FVC \geq10%, spadek FVC \geq5% i $<$10% z nasileniem się objawów lub pogorszeniem wyników badań obrazowych lub z nasileniem się objawów i pogorszeniem wyników badań obrazowych w okresie 24 miesięcy przed przesiewem). • wartość FVC \geq 45% wartości należnej, • wartość DLCO w zakresie od 30% do mniej niż 80% wartości należnej, • progresja mimo leczenia uznawanego za odpowiednie w praktyce klinicznej dla danejILD. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowaneIPF <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N = 663</p> <p>Liczba analizowanych pacjentów:</p> <p>Nintedanib: n = 332</p> <p>Placebo: n = 331</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) (w ml) w ciągu 52 tygodni. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji w skróconym kwestionariuszu King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (KBILD) po upływie 52 tygodni; • czas do pierwszego ostrego zaostrzeniaILD lub zgon w ciągu 52 tygodni oraz czas do zgonu w ciągu 52 tygodni; • bezpieczeństwo.
--	--	--

Ograniczenia analizy:

- Termin PF-ILD obejmuje grupę schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem, w związku z tym wyniki z badań odnoszą się do wszystkich chorób określonych tym pojęciem.
- Badanie INBUILD nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Wykazano spójne działania w podgrupach na podstawie rozpoznań śródmiąższowych chorób płuc. Doświadczenie dotyczące nintedanibu w bardzo rzadkich postępujących śródmiąższowych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem jest ograniczone.

- Brak badań bezpośrednio porównujących (*head-to-head*) analizowaną technologię z wybranym komparatorem.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie INBUILD (Flaherty 2019)

Roczny wskaźnik spadku FVC

Wyjściowa wartość wskaźnika spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) w grupie NIN wyniosła 2340±740 ml, zaś w grupie PLC 2321±728 ml.

Roczny wskaźnik spadku nasilonej pojemności życiowej (FVC, w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy o 106,96 (95%CI: 65,42; 148,50) ml w grupie NIN (spadek o 80,8 ml) względem grupy PLC (spadek o 187,8 ml), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 57,0%.

Tabela 4. Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni

	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Wskaźnik k' (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-80,8 (15,1) [95%CI: -110,42; -51,22]	-187,8 (14,8) [95%CI: -216,92; -158,64]
Różnica* 95% CI, wartość p	107,0 (65,4; 148,5) p < 0,0001	

* W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, obrazu w badaniu HRCT, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w m] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu.

Podobne wyniki obserwowano w równorzędnej populacji pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Skuteczność leczenia była spójna w populacji dodatkowej pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inny obraz włóknienia (p = 0,2268).

Tabela 5. Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni w populacjach badania

	Liczba analizowanych pacjentów		Estymator (95% CI)	Wartość p
	Nintedanib	Placebo		
Populacja całkowita	332	331	107 (65,4; 148,5)	< 0,0001
Populacja równorzędna (obraz włóknienia podobny do UIP w badaniu HRCT)	206	206	128,2 (70,8; 185,6)	< 0,0001
Populacja dodatkowa (inny obraz włóknienia w badaniu HRCT)	126	125	75,2 (15,5; 135)	< 0,05

Bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) w populacji ogólnej w 52 tyg. w porównaniu do wartości początkowej

Wyjściowa wartość wyniku w kwestionariuszu K-BILD wyniosła 52,5±11 w grupie NIN (n = 332) oraz 52,3±9,8 w grupie PLC (n = 330).

W grupie NIN odnotowano zmianę jednostek w kwestionariuszu K-BILD względem wartości wyjściowej wyrażoną w LSM (średnia najmniejszych kwadratów) równą 0,55 (95%CI -0,62; 1,72), zaś w grupie PLC -0,79 (95%CI: -1,94; 0,37). Różnica nie była istotna statystycznie.

Ostre zaostrzenie śródmiąższowej choroby płuc lub śmierć w 52 tygodniu

Punkt końcowy w postaci ostrego zaostrzenia śródmiąższowej choroby płuc lub śmierci w 52 tygodniu w grupie NIN (n = 332) osiągnęło 26 osób (7,8%), zaś w grupie PLC (n = 330) 32 osoby (9,7%). Różnica nie była istotna statystycznie.

Badanie INBUILD – wyniki analizy w podgrupach (Wells 2020)Roczny wskaźnik spadku FVC

Pacjenci z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc stanowili ok. 19% (n=125) wszystkich chorych włączonych do badania. Roczny spadek natężonej pojemności życiowej (FVC) był spójny we wszystkich pięciu grupach wyodrębnionych z ogólnej populacji (p = 0,41). Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (ml/rok) w pięciu grupach według rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc (populacja ogólna badania)

	Liczba pacjentów		Różnica 95% CI	wartość p
	Nintedanib	Placebo		
Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	84	89	73,1 (-8,6 - 154,8)	p=0,41
AutoimmunologiczneILD	82	88	104,0 (21,1 - 186,9)	
<u>Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc</u>	64	61	141,6 (46,0 - 237,2)	
Nieklassyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	50	68,3 (-31,4 - 168,1)	
InneILD	38	43	197,1 (77,6 - 316,7)	
Łącznie	332	331	107,0 (65,4; 148,5)	

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa nintedanibu w podgrupach był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla całej populacji. Biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych były częściej zgłaszane w grupie nintedanibu niż w grupie placebo.

Szczegółowe zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych wraz z częstością ich występowania w podgrupie chorych z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane zareportowane w podgrupie chorych z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (N=125)

	Nintedanib (n=64)	Placebo (n=61)
AE ogółem	54 (84%)	48 (79%)

Najczęstsze AE:		
Biegunka	41 (64%)	11 (18%)
Nudności	16 (25%)	1 (2%)
Zapalenie oskrzeli	4 (6%)	8 (13%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	9 (14%)	9 (15%)
Duszność	3 (5%)	2 (3%)
Wymioty	11 (17%)	2 (3%)
Kaszel	4 (6%)	4 (7%)
Spadek apetytu	8 (13%)	3 (5%)
Ból głowy	5 (8%)	4 (7%)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	8 (13%)	2 (3%)
Progresja ILD	5 (8%)	9 (15%)
Spadek masy ciała	7 (11%)	1 (2%)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	8 (13%)	1 (2%)
Ból brzucha	2 (3%)	1 (2%)
Poważne zdarzenia niepożądane	9 (14%)	10 (16%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	14 (22%)	17 (28%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	2 (3%)	5 (8%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	13 (20%)	5 (8%)

Dane dotyczą n (%) pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym zgłoszonym w ciągu 52 tygodni (lub do 28 dni po ostatnim przyjęciu leku u pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu przed 52 tygodniem).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie opinii przekazanej z wnioskiem MZ

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke stwierdził, że oceniany wniosek jest uzasadniony medycznie. Wskazał, że: „Ogłoszone w 2019 roku wyniki randomizowanego badania III fazy pod akronimem INBUILD z zastosowaniem nintedanibu i kontroli placebo u chorych na inne niż IPF choroby śródmiąższowe przebiegające z postępującym włóknieniem, wyraźnie wskazują, że stosowanie nintedanibu niezależnie od wyjściowej choroby powodowało spowolnienie o około 50% tempa progresji choroby (9). Jednocześnie, podczas tego badania nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z poprzednimi badaniami z zastosowaniem nintedanibu. Wyniki badania INBUILD przeprowadzonego w różnych grupach chorych zILD o fenotypie postępującego włóknienia pokazały, że nintedanib działa antyfibrotycznie niezależnie od czynnika prowadzącego do aktywacji procesu fibrynogenezy w płucach. W maju 2020 roku Komitet ds. Produktów leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) pozytywnie zaopiniował stosowanie nintedanibu u osób dorosłych w leczeniu innych niż IPF przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc przebiegających z postępującym włóknieniem.”.

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 włóknieniem ILD 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).

Tabela 4. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Ofev we wskazaniu: Inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała Zmniejszone łaknienie Odwodnienie	Często Bardzo często Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie Nadciśnienie Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Często Często Częstość nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Bóle brzucha Wymioty Zapalenie trzustki	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Niezbyt często
-----------------------------------	---	--

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zapalenie okrężnicy	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Polekowe uszkodzenie wątroby Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT) Hiperbilirubinemia Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP)	Często Bardzo często Bardzo często Często Często Niezbyt często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

4. 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 18.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.pl),
- European Respiratory Society (www.ersnet.org),
- European Lung Foundation (<https://www.europeanlung.org/>)
- British Thoracic Society (<https://www.brit-thoracic.org.uk/>)
- Canadian Thoracic Society (<https://cts-sct.ca/>)
- American Thoracic Society (<https://www.thoracic.org/>)
- American Lung Association (<https://www.lung.org/>)
- American College of Chest Physicians (CHEST) (<https://www.chestnet.org/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- inne: TripDataBase (www.tripdatabase.com), wyszukiwarka Google (www.google.pl).

Większość odnalezionych wytycznych odnosiła się do idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. idiopathic pulmonary fibrosis), wobec czego nie została włączona do niniejszego opracowania.

Odnaleziono również ogólne wytyczne dot. terapii śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. interstitial lung disease), które zawierały odniesienie do leczeniaILD o nieznannej etiologii przebiegającej ze zwłóknieniem oraz niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc (wskazanego w historii choroby przedstawionej we wniosku RDTL).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Respiratory Society (Biała Księga)	Obecna terapia ILD o nieznannej etiologii polega głównie na stosowaniu leków przeciwwłóknieniowych i przeciwzapalnych , a w ostatnim dziesięcioleciu prowadzono intensywne poszukiwania produktów aktywnych. W przypadku zaawansowanej ILD może być konieczne podanie tlenu i rehabilitacja, a przeszczep płuc może wymagać rozważenia na późniejszych etapach.
	Siła rekomendacji: nie wskazano.
American Lung Association 2020	Leczenie chorób płuc przebiegających ze zwłóknieniem ma na celu opóźnienie przebiegu choroby i złagodzenie objawów. Dobór terapii przez lekarza zależy od typu zdiagnozowanego włóknienia płuc. Wskazano na zasadność stosowania leków przeciwzapalnych (kortykosteroidów) i immunosupresyjnych (np. azatiopryna) oraz udział w rehabilitacji oddechowej. W zależności od wpływu zwłóknienia na funkcję płuc warto rozważyć terapię tlenem a także już na wczesnym etapie diagnozy specjalista powinien zalecić przeprowadzenie kwalifikacji do przeszczepu płuc. Wskazano również na udział w badaniach klinicznych, które umożliwiają dostęp do nowych terapii. Podkreślono, że styl życia (odżywianie, aktywność fizyczna, zarządzanie stresem) wpływa na przebieg choroby.
	Siła rekomendacji: nie wskazano.

Canadian Thoracic Society 2018	<p>FARMAKOTERAPIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Dokładna diagnoza jest niezbędna przed rozpoczęciem farmakoterapii w przypadkuILD zwióknieniowej Leki przeciwzwióknieniowe nie są obecnie zalecane w przypadku innych typów zwióknieniowejILD; jednakże kilka badań klinicznych ocenia ich potencjalną rolę wILD niezwiązanej z IPF. Leki immunosupresyjne mogą być rozważane w przypadkach zwióknieniowychILD innych niż IPF na podstawie ograniczonych dowodów. Leki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid i rytuksymab, są często stosowane wILD niezwiązanych z IPF na podstawie wieloletnich wzorców praktyki, badań obserwacyjnych i randomizowanych, kontrolowanych badań, które istnieją dla niektórych podtypówILD. Badania te łącznie wykazują tendencję do spowolnienia choroby bez odwracania istniejącego zwióknienia, ale skutki uboczne są ważne i specyficzne dla każdego środka immunosupresyjnego. Istnieje kilka pytań bez odpowiedzi, w tym wybór środka i czas trwania terapii. Potrzebne są dalsze prace w tej dziedzinie. Co ważne, leki immunosupresyjne mogą potencjalnie szkodzić chorym na IPF, co podkreśla znaczenie ustalenia prawidłowej diagnozy u pacjentów ze
---	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zwióknieniowymILD. W wybranych przypadkachILD zwióknieniowej można rozważyć skierowanie do ośrodka opieki III stopnia w celu włączenia do badań klinicznych.</p> <p>REHABILITACJA PULMONOLOGICZNA</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci zILD powinni być poddawani rehabilitacji oddechowej, ponieważ poprawia ona dystans chodzenia, duszność i jakość życia. W warunkach ograniczonych zasobów wybrani pacjenci z zaawansowanymILD, ograniczoną wydolnością funkcjonalną lub przed przeszczepem płuc mogą być traktowani priorytetowo w rehabilitacji oddechowej, ponieważ mogą odnieść więcej korzyści. Elementy dydaktyczno-ruchowe rehabilitacji oddechowej powinny być dostosowane do chorych zILD. <p>TLENOTERAPIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zwióknieniowąILD powinni zostać przebadani pod kątem spoczynkowej hipoksemii podczas każdej wizyty klinicznej z wykorzystaniem pulsoksymetrii. U wszystkich pacjentów z hipokseміą spoczynkową (wysycenie tlenem <88%, PaO₂ <55 mmHg lub PaO₂ <60 mmHg z sercem płucnym) zaleca się ciągłą suplementację tlenem, pomimo braku danych pomocniczych, szczególnie dotyczącychILD. Wybrani pacjenci z zaawansowaną włóknistąILD i / lub znaczną dusznością (MMRC >3) powinni zostać ocenieni pod kątem hipoksemii wysiłkowej (wysycenie tlenem <88%) przy użyciu oksymetrii podczas wysiłku (test marszu, chodzenia lub próba wysiłkowa). Ambulatoryjną suplementację tlenem należy rozważyć u pacjentów ze zwióknieniowymILD i hipokseміą wysiłkową (wysycenie tlenem <88%), którzy wykazują kliniczną poprawę w zakresie tlenoterapii. <p>PRZESZCZEP PŁUC</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć przeszczepienie płuca u wszystkich pacjentów ze zwióknieniowąILD; jednak wielu pacjentów nie będzie kwalifikować się do przeszczepu płuc ze względu na istotne choroby współistniejące. Choroba tkanki łącznej nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepu, chociaż obecność istotnej choroby pozapłucnej może mieć wpływ na kwalifikowalność. <p>Siła rekomendacji: nie wskazano.</p>

<p>British Thoracic Society / Thoracic Society of Australia and New Zealand / Irish Thoracic Society 2008</p>	<p>ŚCIEŻKA OPIEKI I OGÓLNE STRATEGIE POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU ILD (brak zaleceń odnośnie do farmakoterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci z ILD powinni mieć dostęp do multidyscyplinarnego zespołu zlokalizowanego w regionalnym ośrodku z doświadczeniem w zakresie ILD. [C] • Skierowanie do regionalnej kliniki ILD powinno być skierowane w przypadku dostrzegania trudności w diagnostyce i / lub leczeniu, ale zalecany jest dostosowany do potrzeb model wspólnej opieki. [D] • Pacjenci z ILD, którzy obecnie palą, powinni otrzymać od pracowników służby zdrowia oportunistyczne porady dotyczące zaprzestania palenia, które należy odnotować w notatkach klinicznych. Obecnie palaczom należy zaoferować specjalistyczne wsparcie i nikotynową terapię zastępczą lub bupropion na receptę NHS. [B] • Pacjenci z ILD powinni mieć dostęp do lokalnego programu rehabilitacji oddechowej. [C] <p>NIESPECYFICZNE ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE PŁUC (NSIP, ang. non-specific interstitial pneumonia) Ponieważ jednostka NSIP nie została w pełni opracowana i formalnie podzielona na podkategorie, niemożliwe jest oszacowanie ogólnego wpływu leczenia, biorąc pod uwagę uderzającą kliniczną heterogeniczność choroby. Stosunkowo dobry wynik NSIP w porównaniu z IPF obserwowany we wszystkich seriach jest w dużej mierze obserwacją leczonych kohort pacjentów. Kortykosteroidy, z lekami immunosupresyjnymi lub bez, były podstawą leczenia w większości serii.</p> <p>Najczęściej stosowano azatioprynę, cyklofosfamid i kolchicynę, w pojedynczych przypadkach próbowano także stosować cyklosporynę, metotreksat i chlorambucyl.</p> <p>Ponieważ jednak wszystkie kohorty pacjentów są leczone w całości lub w większości, naturalna historia NSIP jest nieznana. Prawdopodobnie tak pozostanie. Biorąc pod uwagę fakt, że średni wynik związany z leczeniem jest lepszy niż w przypadku IPF, większość klinicystów odmówi obserwacji pacjentów z NSIP bez leczenia, gdy obserwuje się zwłóknienie. Nawet brak wyraźnej odpowiedzi u pacjentów z dominującym zwłóknieniem nie jest rozstrzygający, ponieważ zapobieganie dalszej progresji jest ważnym celem terapeutycznym. Dlatego nie ma zweryfikowanych zaleceń dotyczących wskazań do leczenia, czasu trwania leczenia lub schematów leczenia.</p> <p>Wobec całkowitego braku danych Komitet opowiada się za oparciem metod terapeutycznych na klinicznoradiologicznych profilach choroby. Pacjentów należy sklasyfikować jako najbardziej przypominających IPF, COP (ang. cryptogenic organising pneumonia, kryptogenne organizujące zapalenie płuc) lub HP (ang. hypersensitivity pneumonitis, zapalenie płuc z nadwrażliwości) i odpowiednio dobrać strategię leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie u pacjentów z klinicznymi cechami IPF i rozkładem choroby w CT o wysokiej rozdzielczości (HRCT) jest zasadniczo podobne do tego w przypadku IPF, ale opiera się na znacznie gorszych podstawach naukowych niż w przypadku osób z IPF. Ta grupa pacjentów ma lepsze ogólne rokowanie niż pacjenci z UIP potwierdzonym biopsją, ale większą śmiertelność niż inne podgrupy pacjentów z NSIP. Leczenie, podobnie jak w przypadku IPF, opiera się w większości przypadków na nadziei na spowolnienie lub zapobieżenie progresji choroby, a nie na regresję choroby. Opcje leczenia podsumowano w tabeli 5. Należy unikać długotrwałych dużych dawek kortykosteroidów, chyba że
<p>Organizacja, rok (kraj/region)</p>	<p>Rekomendowane interwencje</p>
	<p>istnieją wyraźne dowody odpowiedzi. Z innych opcji, jak w przypadku IPF, żadna nie może być zdecydowanie zalecana. • Gdy cechy histologiczne, TK i kliniczne pokrywają się z COP, u większości pacjentów obserwuje się uderzające lub częściowe odpowiedzi terapeutyczne¹⁶, a początkowe leczenie dużymi dawkami steroidów podobne do zalecanego w przypadku COP może być uzasadnione. Jednak przy próbach odstawienia kortykosteroidów należy mieć na uwadze ryzyko postępującego zwłóknienia. W przeciwieństwie do typowych metod leczenia w typowym COP, może być konieczne leczenie długoterminowe, aby zapobiec postępowi choroby zwłóknieniowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W stosunkowo niewielkiej podgrupie pacjentów z cechami HP zwykle uzyskuje się dobry wynik i uzasadnione jest podejście ogólne podobne do przyjętego w przypadku określonego HP, obejmujące wprowadzenie i kontynuację leczenia skalibrowanego pod kątem zachowań chorobowych.

<p><i>Poziomy dowodów</i></p> <p>1 ++ <i>Metaanalizy wysokiej jakości, systematyczne przeglądy badań z randomizacją (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1+ <i>Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1- <i>Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>2 ++ <i>Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych lub wysokiej jakości kliniczne badania kliniczne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłki, błędności lub przypadku i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</i></p> <p>2+ <i>Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku pomyłki, błędu lub przypadku i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</i></p> <p>2- <i>Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem zagnatwania, tendencyjności lub przypadku oraz znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy</i></p> <p>3 <i>Badania nieanalityczne (np. Opisy przypadków, serie przypadków) 4</i></p> <p><i>Ekspertyza</i></p> <p><i>Stopnie zaleceń</i></p> <p>A - <i>Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1 ++ i bezpośrednio stosowane do populacji docelowej lub systematyczny przegląd RCT lub zbioru dowodów składających się głównie z badań ocenionych na 1+ bezpośrednio stosowanych do populacji docelowej i wykazanie ogólnej spójności wyników B - Zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2 ++ bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1 ++ lub 1+</i></p> <p>C - <i>Zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+ bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2 ++ D - Poziom dowodów 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+</i></p>

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. Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających zwłóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) o fenotypie postępującym w Europie w lipcu 2020 roku, więc odnalezione wytyczne, szczególnie te opublikowane przed datą rejestracji leku w ocenianym wskazaniu, nie odnoszą się do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Wytyczne europejskie (biała księga ERS) wskazują jedynie na stosowanie leków przeciwwłóknieniowych i przeciwzapalnych, bez wskazywania konkretnych substancji czynnych.

Wytyczne amerykańskie (ALA) wskazują na zasadność stosowania leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych, ale nie wskazują już leków przeciwwłóknieniowych.

Natomiast wytyczne kanadyjskie (CTS) wskazują, że leki antyfibrynolityczne nie są zalecane w przypadku innych typów zwłóknieniowejILD, ale wskazują na trwające badania kliniczne w tym zakresie.

Wytyczne BTS/TSANZ/ITS odnoszące się do niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc w zakresie farmakoterapii wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów.

Ponadto, na stronie NICE odnaleziono informację, że trwa przygotowanie dokumentu, mającego na celu ocenę klinicznej i ekonomicznej efektywności nintedanibu w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu postępującej włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc (PF-ILD) (Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599]). Przewidywana data publikacji to 15 września 2021 r.

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.

Pirfenidon (produkt leczniczy Esbriet) jest zarejestrowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych. Wobec powyższego jego zastosowanie odbywałoby się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

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.

Szczegółowa charakterystyka badania włączonego do niniejszej analizy została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka badania pierwotnego komparatora włączonego do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Maher 2019 (NCT03099187)</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badanie fazy II; Podwójnie zaślepione; Wieloośrodkowe (70 ośrodków w 14 krajach); Prowadzone w grupach równoległych. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pirifenidon 267 mg trzy razy na dobę placebo przez 24 tygodnie. <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa pirifenidonu stosowanego w stałej dawce w terapii pacjentów z niesklasyfikowaną chorobą śródmiąższową płuc postępującą ze zwłóknieniem <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 20,7 tyg. w grupie pirifenidonu (PIR) 22,8 tyg. w grupie placebo (PLC) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-85 lat potwierdzone włóknienie płuc w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc nie dające się zakwalifikować do konkretnego typu schorzenia, np. idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc i innychILD postępujący przebieg podczas ostatnich 6 miesięcy, rozumiany jako obniżony poziom FVC >5% lub pogorszenie objawów somatycznych niewynikające z innych przyczyn (w tym sercowo-kръżeniowych i płucnych) rozległe włóknienie płuc >10% zdiagnozowane za pomocą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości natężona pojemność życiowa (FVC) $\geq 45\%$ wartości należnej zdolność dyfuzji gazów w płucach dla tlenu węgla (DLco) $\geq 30\%$ wartości należnej stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej $\geq 0,7$ zdolność do przejścia dystansu ≥ 150 m w ciągu 6 minut (6MWD) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane IPF, NSIP lub inneILD o znanej etiologii, np. CTD-ILD, cHP 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźnika spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) podczas 24 tygodni leczenia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w FVC; % zmiana w porównaniu do wartości należnej zdolności dyfuzji gazów w płucach dla tlenu węgla (DLco); porównanie dystansu przebytego w ciągu 6 minut (6MWD) przed i po terapii; ocena kaszlu przy pomocy skali VAS; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; czas do pierwszego zgonu oraz czas do pierwszego zgonu z powodu chorób układu

		<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N= 253</p> <p>Liczba analizowanych pacjentów:</p> <p>pirfenidon n=127 placebo n=126</p>	<ul style="list-style-type: none"> oddechowego w trakcie 24 tygodni leczenia występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs)
--	--	---	--

Zgodnie z publikacją analiza pierwszorzędnego punktu końcowego była niemożliwa z powodu problemów z zarejestrowanymi wartościami spirometrii w warunkach domowych:

- niewielka liczba odczytów zebranych w krótkim okresie;
- uzyskane wartości były fizjologicznie nieprawdopodobne (dziennie wartości FVC w domu <0,5 l lub > 6 l oraz przewidywany wzrost FVC o 33 l po 24 tygodniach).

Odnotowano statystycznie istotną różnicę dla porównania PIR vs PLC w zakresie:

- mniejszej o 95,3 ml zmiany FVC - -17,8 ml vs -113,0 ml
- niższej o 58% szansy obniżenia FVC o 5% względem wartości podstawowych - OR=0,42 (95% CI: 0,25; 0,69);
- niższej o 56% szansy obniżenia FVC o 10% względem wartości podstawowych - OR=0,44 (95% CI: 0,23; 0,84);
- niższej o 75% szansy obniżenia DLco o >15% - OR=0,25 (95% CI: 0,07; 0,93).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- 6MWD;
- oceny kaszlu;
- przeżycia wolnego od progresji – gdzie progresja definiowana była jako:
 - spadek FVC o więcej niż 0%;
 - obniżenie dystansu 6MWD o więcej niż 50 m; o zgon;
- czas do zgonu oraz czas do zgonu z powodu chorób układu oddechowego w trakcie 24 tygodni leczenia.

Tabela 10. Główne wyniki badania Maher 2019

	Nintedanib	Placebo	MD/OR (95% CI)	Wartość p
zmiana FVC w stosunku do wartości wyjściowej (ml)	-17,8 (-62,6; 27,0)	-113,0 (-152,5; -73,6)	95,3 (35,9; 154,6)	0,002
Pacjenci ze spadkiem FVC o> 5% względem wartości wyjściowych (n)	47 (37%)	74 (59%)	0,42 (0,25; 0,69)	0,001
Pacjenci ze spadkiem FVC o> 10% względem wartości wyjściowych (n)	18 (14%)	34 (27%)	0,44 (0,23; 0,84)	0,011

Pacjenci ze spadkiem DLco o > 15% względem wartości wyjściowych (n)	3 (2%)	11 (9%)	0,25 (0,07; 0,93)	0,039
Obniżenie dystansu 6MWD o >50 m (n)	36 (28%)	35 (28%)	1,03 (0,59; 1,78)	0,92

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 grupie pirfenidonu i u 20 (16%) pacjentów w grupie placebo. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak: nadwrażliwość na światło, wysypka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zauważono natomiast różnice w zakresie zdarzeń związanych z leczeniem przewodu pokarmowego (60 [47%] vs 32 [26%]). Nie odnotowano nowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa pirfenidonu. 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.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Ofev, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.87 Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Biorąc pod uwagę, iż poniższe zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie lekowe finansowane ze środków publicznych.

Zważywszy na powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne (rozdz. 5 niniejszego raportu) można stwierdzić, iż technologią alternatywą dla ocenianej stanowi pirfenidonum. Lek ten aktualnie jest finansowany jako produkt Esbriet w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)". Celem oszacowania kosztów leczenia uwzględniono ceny z aktualnego obwieszczenia, a dawkowanie przyjęto z ChPL dla zarejestrowanego wskazania jakim jest leczenie łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u osób dorosłych. We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

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

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz technologii alternatywnej.

Tabela 6. Ceny i koszty produktów leczniczych: Ofev, Esbriet

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ		

	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
Ofev 150 mg		
według obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2020 r.		
Ofev 150 mg	9 752,40 ^B	29 257,20 (brutto) ^B
Esbriet	267mg, 252 tabl – 9 752,4 ^B 267 mg, 63 tabl – 2 438,10 ^B 801 mg, 84 tabl – 9 752,40 ^B	28 908,90 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████. Koszt ten jest ██████████ 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).

Dodatkowo 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 nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu MZ z dnia 21.10.2020 r. jest zbliżona do ceny leku Ofev (koszt za mg nintedanibu dla leku Ofev 150 mg jest wyższy o 7% w porównaniu ze średnim kosztem za mg dla leku Vargatef).

Na Obwieszczeniu MZ znajduje się jeszcze Ofev w dawce 100 mg. Koszt brutto 3 miesięcznej terapii tą dawką wynosi 24 749,55 PLN. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony dla dawki 150 mg (uwzględniając ceny z Obwieszczenia MZ, ██████████ w porównaniu z przedstawionym w zleceniu MZ).

7. 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Flaherty 2019 Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L., Inoue, Y., ... & Coeck, C. (2019). Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1718-1727.
- Maier 2020 Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
- Wells 2020 Wells, Athol U., et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020.

Rekomendacje kliniczne

- ERS https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/22_ILDs.pdf (data dostępu: 18.12.2020)
<https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pulmonary-fibrosis/patients/how-ala-2020-is-pulmonary-fibrosis-treated> (data dostępu: 29.12.2020)
- CTS 2018 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2018.1503456> (data dostępu: 18.12.2020)
- BTS/TSANZ/ITS 2008 https://thorax.bmj.com/content/63/Suppl_5/v1.long (data dostępu: 18.12.2020)

Pozostałe publikacje

- ChPL Ofev Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 18/11/2020)
- ChPL Esbriet Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 30/09/2017)
https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170424137382/anx_137382_pl.pdf
- AOTMiT BIP 107/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, Analiza weryfikacyjna, nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015, Data ukończenia: 6 listopada 2015 r.
- AOTMiT BIP 104/2017 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.
- SRP 146/2015 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/SRP/U_34_356_151116_stanowisko_146_Ofev_100_mg_w_ref.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- SRP 147/2015 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/SRP/U_34_357_151116_stanowisko_147_Ofev_150_mg_w_ref.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- RPA 91/2015 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/REK/RP_91_2015_Ofev.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- SRP 122/2017 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/SRP/U_43_475_stanowisko_122_OF_EV_100mg_art_35.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- SRP 213/2017 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/SRP/U_43_476_stanowisko_123_OF_EV_150mg_art_35.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- RPA 69/2017 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/REK/RP_69_2017_Ofev_JTM.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
- <https://podyplomie.pl/medycyna/27065,rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 18.12.2020 r.)
- <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
- <http://www.czytelniamedyczna.pl/3636,srodmiazszowe-choroby-pluc-podstawowa-klasyfikacja-i-zarys-postepowaniadiagnos.html> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
- https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/22_ILDs.pdf (data dostępu: 21.12.2020 r.)
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=79126 (data dostępu: 21.12.2020 r.)
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=2032 (data dostępu: 21.12.2020 r.)

https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA3030 (data dostępu: 21.12.2020 r.)

<https://www.europeanlung.org/pl/choroby-pluc-i-informacje/choroby-pluc/srodmiąszowa-choroba-pluc> (data dostępu:

21.12.2020 r.)

https://journals.viamedica.pl/pneumonologia_polska/article/view/69031 (data dostępu: 21.12.2020 r.)

<http://ipf.org.pl/index.php/aczym-jest-ipf/> (data dostępu: 21.12.2020 r.)

Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. *Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*. *Lung*. 2020 Aug;198(4):597-608. doi: 10.1007/s00408-020-00370-1. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591895.

Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL i wsp. *Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases*. *Eur Respir Rev* 2018;27(150):pii:180076.

Wijsenbeek M, Kreuter M, Fischer A i wsp. *Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A1678.

Kolb M, Vašáková M. *The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases*. *Respiratory Research* 2019;20:57.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 18.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#4 AND #10 ("Ofev"[All Fields] OR "nintedan b"[All Fields] OR "nintedanib"[Supplementary Concept]) AND ("progressive fibrosing interstitial lung disease*"[All Fields] OR "progressive fibrosing ILD"[All Fields] OR "PF-ILD"[All Fields] OR "ILDs"[All Fields] OR "Idiopathic Interstitial Pneumonias"[MeSH Terms])	33
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 "progressive fibrosing interstitial lung disease*"[All Fields] OR "progressive fibrosing ILD"[All Fields] OR "PF-ILD"[All Fields] OR "ILDs"[All Fields] OR "Idiopathic Interstitial Pneumonias"[MeSH Terms]	2170
#9	"Idiopathic Interstitial Pneumonias"[MeSH Terms]	1444
#8	"ILDs"[All Fields]	738
#7	"PF-ILD"[All Fields]	15
#6	"progressive fibrosing ILD"[All Fields]	12
#5	"progressive fibrosing interstitial lung disease*"[All Fields]	7
#4	#1 OR #2 OR #3 "Ofev"[All Fields] OR "nintedanib"[All Fields] OR "nintedanib"[Supplementary Concept]	1009
#3	"nintedanib"[Supplementary Concept]	548
#2	"nintedanib"[All Fields]	1005
#1	"Ofev"[All Fields]	23