

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



# **NINTEDANIB (OFEV®) W LECZENIU CHOROBY ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZWIĄZANEJ Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12 lutego 2021 roku

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.**

ul. F. Klimczaka 1  
02-797 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE .....</b>	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
2.3. Wyszukiwanie badań .....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	17
2.5. Analiza wyników .....	18
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>19</b>
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej .....	19
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	22
3.2.1. SENSISCIS .....	22
3.2.2. SENSISCIS-ON.....	26
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	
4.1. Parametry płucne .....	33
4.1.1. Natężona pojemność życiowa (FVC) .....	33
4.1.2. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO).....	39
4.2. Zmiany skórne.....	39
4.2.1. Zmiany skórne na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS).....	39
4.2.2. Owrzodzenie paliczków.....	41
4.3. Przeżycie całkowite .....	42
4.4. Zaprzestanie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii .....	42

4.5. Zdarzenia niepożądane.....	44
4.6. Jakość życia.....	51
4.6.1. Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (SGRQ) .....	51
4.6.2. Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI) .....	53
4.6.3. Kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych – ocena duszności (FACIT-Dyspnea)	53
4.6.4. Pozostałe kwestionariusze (SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L, skala VAS)	53
4.7. Wskaźnik łączonej odpowiedzi w twardzinie układowej (CRISS).....	54
4.8. Długoterminowe stosowanie NIN (przedłużenie badania SENSISCIS – badanie SENSISCIS-ON)	55
4.8.1. Natężona pojemność życiowa (FVC).....	55
4.8.2. Zdarzenia niepożądane.....	56
<b>5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>58</b>
<b>6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE .....</b>	<b>62</b>
<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>64</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>65</b>
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>66</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA</b>	
<b>    ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>70</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>71</b>
<b>12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>81</b>
A.1. Strategie wyszukiwania badań.....	81
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków .....	84
A.3. Badania wykluczone z analizy .....	86
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>91</b>
B.1. Charakterystyka badań klinicznych.....	91
B.1.1. SENSISCIS .....	91
B.1.2. Przedłużenie badania SENSISCIS – badanie SENSISCIS-ON .....	95
B.2. Ocena wiarygodności badań.....	98
B.2.1. SENSISCIS .....	98
B.2.2. Przedłużenie badania SENSISCIS – badanie SENSISCIS-ON .....	100
<b>ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA SENSISCIS .....</b>	<b>101</b>

---

C.1. Leki dozwolone w badaniu SENSICIS .....	101
C.2. Ekspozycja na leczenie i utrata z badania .....	102
C.3. Wyniki w podgrupach .....	103
C.3.1. Parametry płucne .....	103
C.3.2. Zmiany skórne .....	110
C.3.3. Bezpieczeństwo terapii .....	112
C.3.4. Jakość życia .....	115
C.4. Analizy dodatkowe .....	116
C.4.1. Analiza eksploracyjna dla okresu interwencji 100 tyg. ....	116
C.4.2. Stopień zwłóknienia płuc na podstawie HRCT .....	116
<b>ANEKS D. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>118</b>
D.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT .....	118
D.2. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE .....	120
<b>ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>121</b>
E.1. EMA (ADRREPORTS) .....	121
E.2. Raporty WHO / Vigibase .....	121

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>DLCO</b>	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla ( <i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FACIT-Dyspnea</b>	Kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych – ocena duszności ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )
<b>HAQ-DI</b>	Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HRCT</b>	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości ( <i>High-resolution computed tomography</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc ( <i>Interstitial lung disease</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>mRSS</b>	Zmodyfikowana skala Rodnana ( <i>Modified Rodnan Skin Score</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>NNH</b>	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego ( <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> )
<b>SHAQ</b>	Kwestionariusz oceny stanu twardziny skóry ( <i>Scleroderma Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>SSc</b>	Twardzina układowa / skleroderma /sklerodermia ( <i>Systemic sclerosis</i> )
<b>SSc-ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej ( <i>Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper limit of normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )

## Najważniejsze informacje

### Śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową - stale postępująca choroba o złym rokowaniu

- Śródmiąższowa choroba płuc (ILD; *Interstitial Lung Disease*) to najpoważniejsza manifestacja twardziny układowej (SSc; *Systemic Sclerosis*) dotykająca nawet 40% pacjentów.
- Jednym z głównych następstw klinicznych nieodwracalnego, **postępującego włóknienia płuc** obecnego w przebiegu SSc-ILD jest duszność, która w znacznym stopniu **ogranicza codzienne funkcjonowanie i pogarsza jakość życia chorych**.
- Powikłania płucne, w tym głównie obecność ILD, są jedną z najczęstszych przyczyn **zgonów** u pacjentów z SSc.

### Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z SSc-ILD

- Szybka diagnostyka.
- Poprawa rokowania pacjentów.
- Leczenie ukierunkowane na proces włóknienia płuc.
- Obniżenie tempa rozwoju i zmniejszenie aktywności choroby.
- Dostęp do skutecznej terapii, zwłaszcza wśród pacjentów z chorobą aktywną, postępującą mimo stosowanego leczenia oraz wśród chorych z zaawansowaną SSc-ILD.

### Aktualne możliwości leczenia SSc-ILD

- Obecnie w Polsce nie ma **refundowanego leku zarejestrowanego we wskazaniu SSc-ILD**.
- W praktyce stosowane w terapii SSc-ILD są przede wszystkim **leki immunosupresyjne**, takie jak m.in. mykofenolan mofetylu czy metotreksat, stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), które blokują autoimmunologiczne, nie do końca poznane podłoże SSc-ILD. Leki te stanowią terapię standardową w SSc-ILD (SoC, *Standard of Care*).

### Nintedanib jako lek oddziałujący na patogenezę włóknienia płuc

- Pierwszym lekiem hamującym proces włóknienia płuc występującego w przebiegu ILD jest zarejestrowany w UE w kwietniu 2020 roku we wskazaniu SSc-ILD **nintedanib (Ofev®)**.
- Wysoka skuteczność nintedanibu (NIN) stosowanego w SSc-ILD została wykazana w **dużym (ponad 500 pacjentów) badaniu randomizowanym SENSICIS o wysokiej wiarygodności**.
  - Stosowanie NIN pozwala na znaczne **zmniejszenie progresji choroby** wyrażone **zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc** w przebiegu SSc-ILD.
  - W badaniu SENSICIS udowodniono, że u pacjentów leczonych NIN dodanym do SoC po 52 tyg. stosowania terapii średni spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów leczonych placebo dodanym do SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o **44%**.
- Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zmiany w FVC występujące u pacjentów z SSc-ILD przekładają się na przeżycie całkowite pacjentów. Spadek w należytym poziomie FVC przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów.

### Skuteczność nintedanibu udokumentowana także w innych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc

- Poza SSc-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *ang. Idiopathic pulmonary fibrosis*) i inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD; *ang. progressive fibrosing interstitial disease*), w których lek uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej, a w przypadku IPF także i refundację w Polsce.



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*; SSc-ILD).

## ■ Metodyka

Analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz źródła dodatkowe w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie nintedanibu (NIN) dodanego do terapii standardowej (SoC, standard of care) z komparatorem (SoC). Ponadto poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą nintedanibu w populacji chorych z SSc-ILD.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące NIN + SoC z PLC + SoC (SENSCIS) oraz jego przedłużenie (SENSCIS-ON). Badanie SENSCIS stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej, którzy spełniali poniższe kryteria:

- zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmujące  $\geq 10\%$  powierzchni płuc,
- FVC  $\geq 40\%$  wartości należnej,
- pojemność dyfuzyjna płuc DLCO 30–89% wartości należnej.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej badania SENSCIS dopuszczane było stosowanie terapii standardowej SSc-ILD obejmującej leczenie immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, metotreksat, prednizon).

Próba SENSCIS-ON jest trwającym, wielośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem, w którym pacjenci kontynuują terapię NIN lub rozpoczynają terapię tym lekiem (w przypadku stosowania PLC w ramach badania randomizowanego).

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### **Parametry płucne**

Wykazano, że NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczynia się do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc. U pacjentów stosujących NIN + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa

pogarszania się czynności płuc o 44% w porównaniu z PLC + SoC. W 52-tygodniowym okresie obserwacji w grupie NIN + SoC istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie PLC + SoC był:

- średnioroczny spadek FVC [ml/rok] (MD = 41,0 [2,9; 79,0]),
- spadek FVC wyrażony jako % wartości należnej (MD = 1,2 [0,1; 2,2]),
- bezwzględny spadek FVC względem wartości wyjściowych [ml] (MD = 46,4 [8,1; 84,7]).

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że korzyści z terapii były niezależnie od charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz ewentualnego stosowania dodatkowych terapii np. mykofenolanu mofetylu (wartość p dla interakcji = 0,45).

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie:

- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej poprawy czynności płuc, tj. wzrostu FVC o co najmniej 3% wartości należnej (RR = 1,54 [1,09; 2,18], NNT = 13 [7; 60]),
- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej poprawy czynności płuc lub stabilizacji czynności płuc, tj. wzrostu FVC o maksymalnie 3% lub spadku FVC o maksymalnie 3,3% wartości należnej (RR = 1,18 [1,03; 1,34], NNT = 11 [6; 50]),
- zmniejszenia prawdopodobieństwa pogorszenia czynności płuc, tj. spadku FVC o co najmniej 3,3% wartości należnej (RR = 0,77 [0,63; 0,95], NNT = 11 [6; 50]).

Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się w dłuższym okresie obserwacji, co potwierdzono w ramach badania SENSICIS-ON, w którym spadek FVC w drugim roku leczenia NIN wynosił 51,3 ml i był zbliżony do spadku, jaki obserwowano w pierwszym roku stosowania NIN tj. w ramach fazy randomizowanej badania (-54,6 ml).

### Zmiany skórne

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC po 52 tyg. terapii w odniesieniu do oceny zmian skórnych:

- ocenianych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (MD = -0,21 [-0,94; 0,53]),
- dotyczących owrzodzenia paliczków (ang. *net digital ulcer burden*, MD = -0,03 [-0,16; 0,09]).

Zarówno w grupie pacjentów leczonych NIN + SoC, jak i leczonych PLC + SoC zgrubienie skóry po upływie 52 tyg. terapii zmniejszyło się.

### Wyniki analizy bezpieczeństwa

Średni czas ekspozycji na leczenie NIN + SoC był porównywalny do czasu ekspozycji w grupie PLC + SoC. W obu okresach obserwacji (tj. po 52 i 100 tyg.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC częściej raportowano:

- zaburzenia żołądka i jelit (RR = 1,55 [1,39; 1,73]),
- nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (RR = 1,79 [1,31; 2,45]),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RR = 2,00 [1,23; 3,25]),
- zmniejszony apetyt (RR = 2,25 [1,16; 4,35]),
- spadek masy ciała (RR = 2,83 [1,50; 5,36]),

- ciężkie zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (raportowane jako SAE, RR = 2,17 [1,12; 4,21]),
- ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (raportowane jako SAE, RR = 5,00 [1,11; 22,62]).

W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC rzadziej raportowano:

- kaszel (RR = 0,65 [0,44; 0,98]),
- zakażenie dróg oddechowych (RR = 0,33 [0,12; 0,91]).

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie, większym ryzykiem zmniejszenia dawki leku (RR = 11,90 [2,97; 47,70]) lub zaprzestania terapii (RR = 8,35 [1,14; 61,28]) z powodu wystąpienia biegunki. Biegunkę raportowano u 76% chorych w grupie NIN, przy czym u większości z nich miała ona charakter łagodny lub umiarkowany, a tylko 4% pacjentów stosujących NIN doświadczyło biegunki o poważnym nasileniu.

Profil bezpieczeństwa NIN + SoC obserwowany w ramach 52-tygodniowego przedłużenia badania (SENSCIS-ON) był zgodny z profilem obserwowanym przez okres 52 tygodni trwania badania randomizowanego SENSCIS.

### ■ Wyniki analizy jakości życia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN i PLC w odniesieniu do:

- ogólnej jakości życia pacjentów wg kwestionariusza Szpitala św. Jerzego (SGRQ, MD = 1,69 [-0,73; 4,12]),
- jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, MD = 0,03 [-0,04; 0,099]),
- jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza oceny funkcjonalnej przewlekle chorych w domenie duszności (FACIT-Dyspnea, MD = 0,64 [-0,51; 1,79]).

### ■ Wnioski końcowe

Nintedanib to pierwszy i obecnie jedyny lek zarejestrowany w terapii SSc-ILD, który umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu włóknienia płuc występującego w przebiegu ILD, stanowiącego jedną z najgorzej rokujących manifestacji SSc. Stosowanie NIN przyczynia się do spowolnienia postępu choroby wyrażonego poprzez zmniejszenie tempa spadku pojemności życiowej płuc. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, PF-ILD), a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, obejmujące dolegliwości ze strony układu pokarmowego, są krótkotrwałe i ustępują u zdecydowanej większości pacjentów.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*; SSc-ILD).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

### Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z rozpozną twardziną układową zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, z obecną chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (ang. SSc-ILD, *interstitial lung disease in systemic sclerosis*) rozpozną na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT),

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

## Interwencja

- Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4], dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*).

## Komparator

- Terapia standardowa (SoC ang. *standard of care*) stosowana w leczeniu SSc-ILD.

## Punkty końcowe

- Parametry płucne
  - natężona pojemność życiowa (FVC),
  - zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO),
- zmiany skórne (na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), owrzodzenie paliczków),
- jakość życia pacjentów,
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo terapii.

## Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badanie kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badania,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badania włączonego do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostało badanie kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD)</li> </ul> <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację <u>możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej</u>.</p>	x
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4], dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i>).</li> </ul>	x
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia standardowa SSc-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i>).</li> </ul>	x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry płucne (FVC, DLCO),</li> <li>• zmiany skórne (na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), owrzodzenie paliczków),</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>	x

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Metodyka badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• prace poglądowe, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	X

## 2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób płuc, dermatologią i reumatologią (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w lipcu 2020 roku i zaktualizowano w listopadzie 2020 roku oraz lutym 2021 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (██████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.



### 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [6, 7] (Aneks C).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, postać SSc, czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby, czas od pierwszej diagnozy SSc-ILD, stopień zwłóknienia płuc, poziom FVC, DLCO, obecność przeciwciał, ocena zmian skórnych i wyjściowa ocena jakości życia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badania włączonego do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

## 2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*), a dla punktów końcowych ciągłych w postaci wartości średniej i błędu standardowego lub przedziału ufności (SE / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

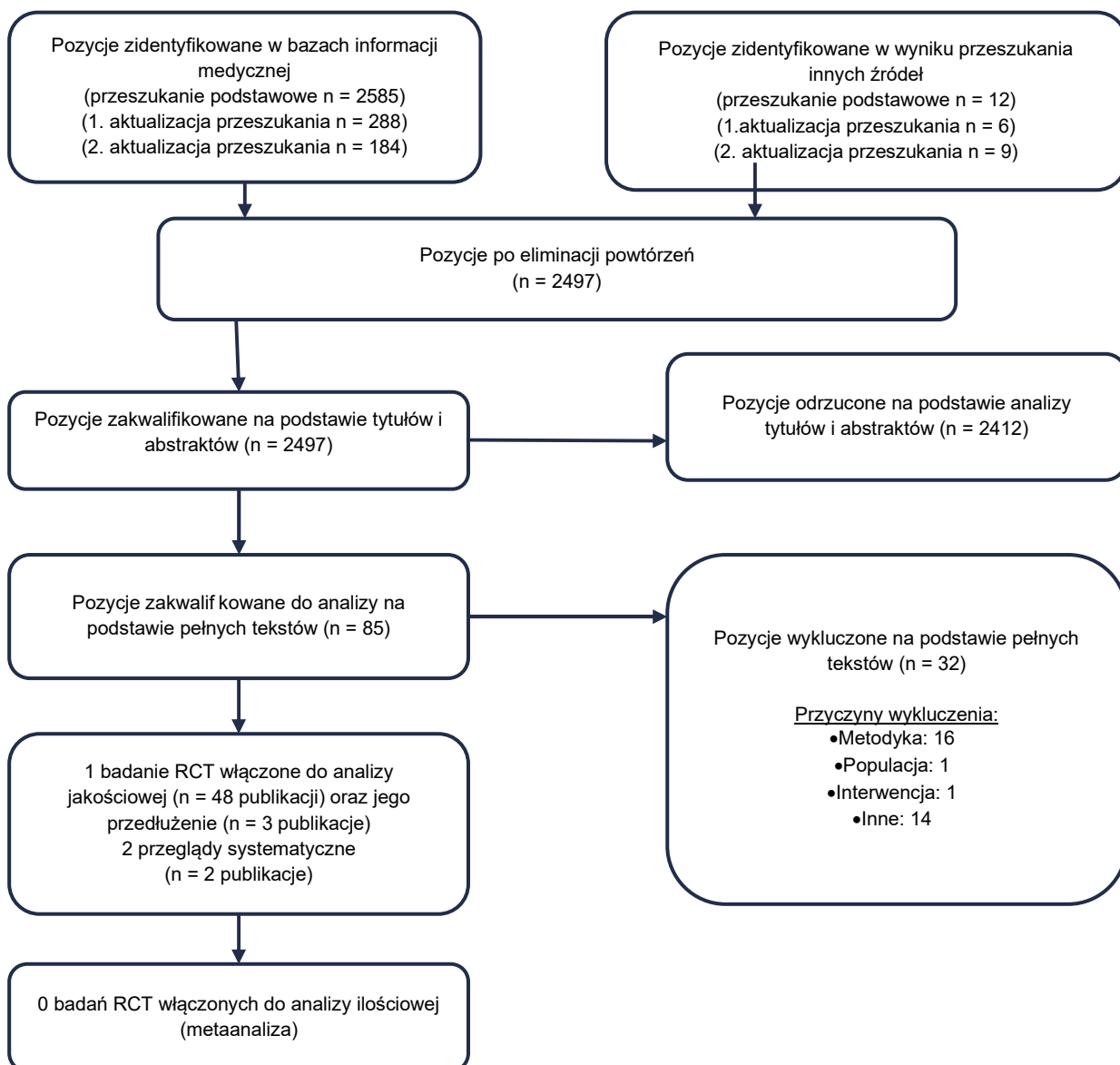
### 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2891 pozycje bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2304 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 74 pozycje bibliograficzne.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (SENSCIS) porównujące nintedanib z placebo opisane w 38 publikacjach oraz jego przedłużenie (badanie SENSCIS-ON), opisane w 3 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 2). Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej badania SENSCIS dopuszczane było stosowanie terapii standardowej SSc-ILD obejmującej m.in. leczenie immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, metotreksat, prednizon).

W toku przeszukania nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej nintedanibu stosowanego w populacji pacjentów z SSc-ILD, natomiast zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w populacji pacjentów z SSc-ILD (Tabela 2).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla nintedanibu**



**Tabela 2.**  
**Publikacje włączone do analizy klinicznej**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie SENSICIS (RCT)</b>			
1.	Allanore 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[8]
2.	Allanore 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[9]
3.	Azuma 2020	Publikacja pełnotekstowa	[10]
4.	Cottin 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[11]
5.	Distler 2017	Publikacja pełnotekstowa	[12]
6.	Distler 2019a*	Publikacja pełnotekstowa	[13]
7.	Distler 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[14]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	Distler 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
9.	Distler 2019d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
10.	Distler 2019e	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
11.	Distler 2019f	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[18]
12.	Distler 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[19]
13.	Distler 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[20]
14.	Fischer 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[21]
15.	Goh 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]
16.	Highland 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[23]
17.	Highland 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[24]
18.	Highland 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[25]
19.	Highland 2019d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[26]
20.	Highland 2021	Publikacja pełnotekstowa	[27]
21.	Humphries 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[28]
22.	Jouneau 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[29]
23.	Kreuter 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
24.	Kreuter 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[31]
25.	Kreuter 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[32]
26.	Kreuter 2020c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[33]
27.	Kuwana 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[34]
28.	Kuwana 2020	Publikacja pełnotekstowa	[35]
29.	Lescoat 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[36]
30.	Maher 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[37]
31.	Maher 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[38]
32.	Maher 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[39]
33.	Maher 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
34.	Mayes 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[41]
35.	Prasse 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]
36.	Prasse 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[43]
37.	Raghu 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[44]
38.	Seibold 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[45]
39.	Volkman 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
40.	Vonk 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[47]
41.	Wiewrodt 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[48]
42.	Wiewrodt 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[49]
43.	Wuyts 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[50]
44.	Raport EMA oceniający lek Ofev		[51]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
45.		Raport FDA oceniający lek Ofev	[52]
46.	NCT02597933	Raport z clinicaltrials.gov	[53]
47.	EudraCT 2015-000392-28	Raport z EU Clinical Trials Register	[54]
48.	CTRI/2016/02/006617 2016	Raport z International Clinical Trials Registry Platform	[55]
<b>Badanie SENSICIS-ON (przedłużenie badania SENSICIS)</b>			
49.	Allanore 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[56]
50.	NCT03313180	Raport z clinicaltrials.gov	[57]
51.	EudraCT 2016-003403-66	Raport z EU Clinical Trials Register	[58]
<b>Przegląd systematyczny</b>			
52.	Erre 2020	Publikacja pełnotekstowa	[59]
53.	Florez-Suarez 2020	Publikacja pełnotekstowa	[60]

\* Gwiazdką oznaczono publikację główną.

## 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### 3.2.1. SENSICIS

Badanie SENSICIS porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIN z PLC stosowanych wraz z leczeniem standardowym, stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej, którzy oprócz NIN i PLC mogli stosować standardowe leczenie (SoC) immunosupresyjne SSc-ILD obejmujące mykofenolan mofetylu, metotreksat i prednizon, a w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby – również inne terapie.

Wymogiem uczestnictwa w badaniu było rozpoznanie SSc zgodne z kryteriami ACR/EULAR 2013, a początek SSc, definiowany przez pierwszy objaw inny niż Raynauda, musiał mieć miejsce w ciągu nie więcej niż 7 lat przed rozpoczęciem badania. Warunkiem wzięcia udziału w badaniu było rozpoznanie SSc-ILD na podstawie obrazowania metodą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *High-resolution computed tomography*) wykonanej w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania, a także spełnienie poniższych kryteriów:

- zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmujące  $\geq 10\%$  powierzchni płuc w ocenie eksperta radiologa,
- natężona pojemność życiowa (FVC)  $\geq 40\%$  wartości należnej podczas 2. wizyty,
- zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide*) 30–89% wartości należnej podczas 2. wizyty (z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny oznaczonej podczas 1. wizyty).

W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I. Przeprowadzono randomizację blokową, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IVRS lub IWRS). W procedurze randomizacji 580 pacjentów przydzielono losowo do jednej z dwóch grup, z czego 576 osób otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku (NIN lub PLC). W grupie badanej (288 pacjentów) stosowano NIN w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę. W grupie kontrolnej (288 pacjentów) zastosowano PLC identyczne z ocenianą interwencją, w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę. Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane mogli przerwać (zawiesić) terapię lub zmniejszyć dawkę do 100 mg 2 razy na dobę.

W obu grupach dopuszczalne było stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym prednizonu w stałej dawce  $\leq 10$  mg/dobę, stabilnych dawek mykofenolanu mofetylu lub metotreksatu, o ile terapia prowadzona była co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania. Mykofenolan mofetylu otrzymywało 48% i 49% chorych, z kolei metotreksat – 8% i 5% chorych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej. Kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia badania przyjmowało 52% oraz 47% pacjentów odpowiednio w grupach NIN + SoC oraz PLC + SoC <sup>1</sup>.

Ponadto dopuszczano możliwość zastosowania dodatkowej terapii, obejmującej m.in. azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę A lub prednizon w wysokich dawkach, jeżeli w trakcie badania wystąpiło klinicznie istotne zaostrzenie choroby, definiowane jako:

- absolutny  $>10\%$  spadek FVC wyrażony jako procent wartości należnej względem wartości wyjściowych, lub
- względna zmiana oceny zmian skórnych w zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS, ang. *modified Rodnan skin score*) o  $>25\%$  i absolutna zmiana w mRSS o  $>5$  punktów względem wartości wyjściowych, lub
- znaczące klinicznie pogorszenie innych układów, narządów lub parametrów klinicznych w ocenie badacza.

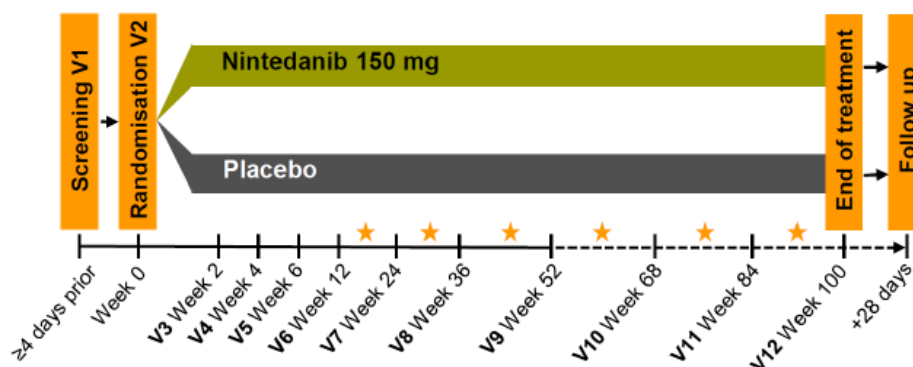
Informacje o pozostałych dozwolonych terapiach przedstawiono w Aneksie (Aneks C.1, Tabela 49).

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SENSCIS została przeprowadzona dla okresu interwencji 52 tyg. Leczenie w ramach badania prowadzono do czasu zakończenia 52-tygodniowego okresu terapii przez ostatniego zakwalifikowanego do badania pacjenta, ale nie dłużej niż przez 100 tyg. (Rysunek 2). Dane zbierane po okresie interwencji trwającym 52 tyg. zostały wykorzystane w ramach dodatkowej analizy eksploracyjnej, w której oceniono spadek FVC i bezpieczeństwo terapii.

<sup>1</sup> Dane z publikacji Maher 2020a [39]. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym Vonk 2019 [47] podano, że 72% chorych z grupy badanej i 66% chorych z grupy kontrolnej otrzymywało kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia badania (baseline), w trakcie leczenia badanym lekiem lub po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem (do 52 tyg.). Nie podano informacji czy kortykosteroidy stosowano stale, czasowo, czy tylko w przypadku zaostrzeń.

Pacjenci, którzy ukończyli fazę zaślepioną badania SENSISCIS i wzięli udział w wizycie kontrolnej 28 dni po jego zakończeniu, mogli wziąć udział w badaniu otwartym (SENSISCIS-ON), w którym chorzy kontynuują leczenie nintedanibem lub – w przypadku chorych stosujących placebo – rozpoczynają leczenie nintedanibem (charakterystykę badania przedstawiono w Rozdz. 3.2.2).

**Rysunek 2.**  
**Przebieg badania SENSISCIS**



Źródło: raport EMA.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami (Tabela 3). Średnia wieku pacjentów wynosiła 54 lata, a kobiety stanowiły 76% włączonych do badania. Uogólnioną postać SSc rozpoznano u 52% chorych, natomiast u pozostałych występowała ograniczona, skórna postać SSc. Zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmowały średnio 36% powierzchni płuc, średnia wartość FVC wynosiła 73% wartości należnej, a średnia pojemność dyfuzyjna płuc DLCO – 53% wartości należnej.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SENSISCIS leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC**

POPULACJA		NIN + SoC	PLC + SoC
Liczebność grup		288	288
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		55 (11,8)	53 (12,6)
Płeć (% kobiet)		77%	74%
Masa ciała [kg], średnia (SD)*		69,4 (15,4)	70,0 (16,4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		25,9 (4,8)	25,8 (5,1)
Postać SSc (%)	Uogólniona skórna	53%	51%
	Ograniczona skórna	47%	49%
Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda w latach	mediana (zakres)	3,4 (0,3–7,1)	3,5 (0,4–7,2)
	średnia (SD)*	3,48 (1,62)	3,50 (1,78)
Czas od pierwszej diagnozy SSC-ILD w latach, średnia (SD)*		2,67 (1,71)	2,58 (1,77)
Stopień zwłóknienia płuc na podstawie HRCT [%], średnia (SD)		36,8 (21,8)	35,2 (20,7)
FVC [% wartości należnej], średnia (SD)		72,4 (16,8)	72,7 (16,6)
DLCO [% wartości należnej], średnia (SD)		52,9 (15,1)	53,2 (15,1)



Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SENSCIS był spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzony w ml/rok. Kluczowymi drugorzędownymi punktami końcowymi były: ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS; absolutna zmiana względem wartości wyjściowych) oraz ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza Szpitala św. Jerzego (SGRQ).

Ponadto w badaniu oceniano również:

- inne parametry związane z FVC i DLCO,
- czas do zgonu niezależnie od przyczyny,
- absolutną zmianę, względem wartości wyjściowych, wskaźnika łącznej odpowiedzi w twardzinie układowej (CRISS, ang. *Combined Response Index in Systemic Sclerosis*), określanego na podstawie łącznej oceny mRSS, odsetka wartości należnej FVC, oceny jakości życia HAQ-DI i w skali VAS oraz braku lub obecności znacznego pogorszeniaILD lub twardzinowego przełomu nerkowego lub niewydolności lewokomorowej serca lub tętniczego nadciśnienia płucnego,
- jakość życia przy użyciu kwestionariuszy HAQ-DI, FACIT-Dyspnea, kwestionariusza oceny stanu twardziny skóry (SHAQ, ang. *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*), FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz skali VAS,
- bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku<sup>2</sup>. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 4). Sponsorem badania była firma Boehringer Ingelheim.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania SENSCIS przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

**Tabela 4.**  
Skrócona ocena wiarygodności badania SENSCIS wg skali Cochrane

Domena	SENSCIS
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

<sup>2</sup> Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) dla I-rzędownego punktu końcowego oraz większości punktów końcowych dotyczących skuteczności. W przypadku niektórych punktów końcowych dotyczących skuteczności podawano wyniki analizy ITT (m.in. absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml], absolutna oraz względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych).

### 3.2.2. SENSCIS-ON

SENSCIS-ON jest trwającym, wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem, w którym wszyscy pacjenci stosują NIN (typ badania IID wg AOTMiT).

Do badania kwalifikowani byli pacjenci, którzy ukończyli badanie randomizowane SENSCIS i uczestniczyli w wizycie kontrolnej 28 dni po zakończeniu badania oraz pacjentki, które ukończyły otwarte badanie interakcji lekowych nintedanibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol oraz lewonorgestrel).

Pacjenci w ramach badania otrzymują NIN w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę. W dostępnych doniesieniach nie podano natomiast informacji o ewentualnych dodatkowych terapiach immunosupresyjnych stosowanych w ramach SoC.

Planowany okres badania wynosi 34 mies. Wyniki pierwszej analizy pośredniej przeprowadzonej po 52 tyg. terapii NIN obejmują:

- podgrupę 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN, tj. pacjentów, którzy otrzymywali NIN w ramach badania randomizowanego SENSCIS,
- podgrupę 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN, tj. pacjentów, którzy otrzymywali PLC w ramach badania randomizowanego SENSCIS (231 pacjentów) oraz pacjentki, które otrzymywały NIN w ramach badania interakcji lekowych przez okres do 28 dni (16 pacjentek).

Dane odnośnie do charakterystyki populacji biorącej udział w badaniu są ograniczone. W momencie rozpoczęcia badania FVC wynosiła 70% i 71% wartości należnej odpowiednio w podgrupie pacjentów kontynuujących i rozpoczynających leczenie NIN.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu było bezpieczeństwo terapii. Ponadto w badaniu analizowano zmianę FVC względem wartości wyjściowych. Badanie otrzymało 6/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach). Sponsorem badania była firma Boehringer Ingelheim.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania SENSCIS-ON przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

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



## 4. Wyniki analizy klinicznej

### 4.1. Parametry płucne

#### 4.1.1. Natężona pojemność życiowa (FVC)

**Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC istotnie statystycznie zmniejszyło tempo pogarszania się czynności płuc.** Średni spadek FVC po 52 tyg. u pacjentów leczonych NIN + SoC był znamiennej mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC + SoC (-52,4 vs -93,3 ml/rok;  $p = 0,04$ ; Tabela 6, Wykres 1). U pacjentów stosujących NIN + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 44% w porównaniu z PLC + SoC (Wykres 1). Istotne statystycznie zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc po zastosowaniu NIN + SoC potwierdzają także wyniki dotyczące spadku FVC wyrażonego jako odsetek wartości należnej (Tabela 6, Wykres 2) oraz wyniki dotyczące bezwzględnej zmiany FVC w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 6, Wykres 3).

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- spadku FVC względem wartości wyjściowych o  $>5\%$  wartości należnej (RR = 0,72 [0,54; 0,97], NNT = 13 [7; 110]); Tabela 7, Wykres 4),
- spadku FVC względem wartości wyjściowych o  $\geq 10\%$  wartości należnej lub wystąpienia zgonu (RR = 0,65 [0,45; 0,93], NNT = 14 [8; 70]),
- spadku FVC względem wartości wyjściowych o  $\geq 10\%$  wartości należnej lub spadku FVC względem wartości wyjściowych o  $\geq 5\%$  do  $< 10\%$  wartości należnej oraz spadku DLCO względem wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  wartości należnej lub zgonu (RR = 0,57 [0,40; 0,81], NNT = 10 [6; 25]; Tabela 8, Tabela 9, Wykres 5).

Wykazano także, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie:

- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej poprawy czynności płuc, tj. wzrostu FVC o co najmniej 3% wartości należnej (RR = 1,54 [1,09; 2,18], NNT = 13 [7; 60]),
- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania minimalnej klinicznie istotnej poprawy czynności płuc lub stabilizacji czynności płuc, tj. wzrostu FVC o maksymalnie 3% lub spadku FVC o maksymalnie 3,3% wartości należnej (RR = 1,18 [1,03; 1,34], NNT = 11 [6; 50]),
- zmniejszenia prawdopodobieństwa pogorszenia czynności płuc, tj. spadku FVC o co najmniej 3,3% wartości należnej (RR = 0,77 [0,63; 0,95], NNT = 11 [6; 50]; Tabela 10).

Tabela 6.

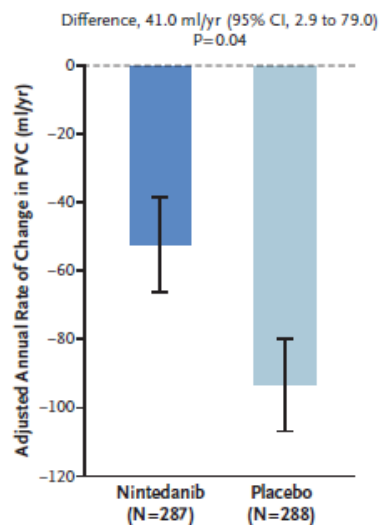
Spadek FVC oraz absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
Spadek FVC [ml/rok]	287	-52,4 (13,8)	288	-93,3 (13,5)	<b>41,0 [2,9; 79,0]</b>	0,04
Absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml]	288	-54,6 (13,9)	288	-101,0 (13,6)	<b>46,4 [8,1; 84,7]</b>	bd
Spadek FVC [% wartości należnej]	287	-1,4 (0,4)	288	-2,6 (0,4)	<b>1,2 [0,1; 2,2]</b>	bd

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Okres interwencji: 52 tyg.

Wykres 1.

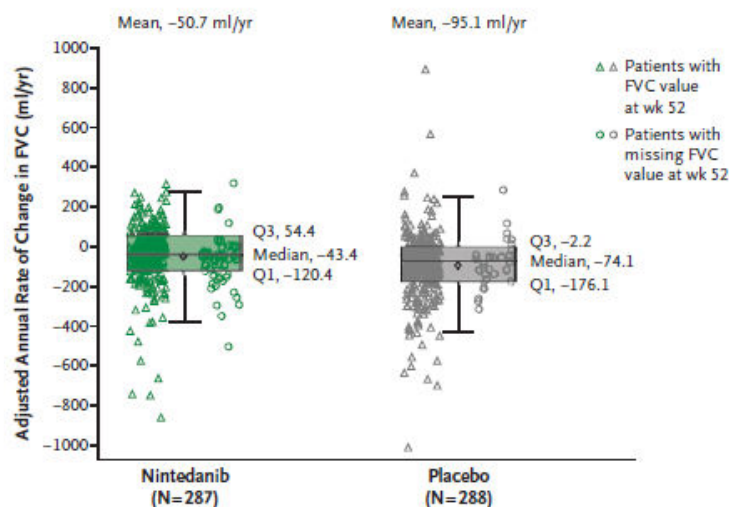
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – skorygowana różnica między grupami w 52 tyg.



Źródło: Distler 2019a.

Wykres 2.

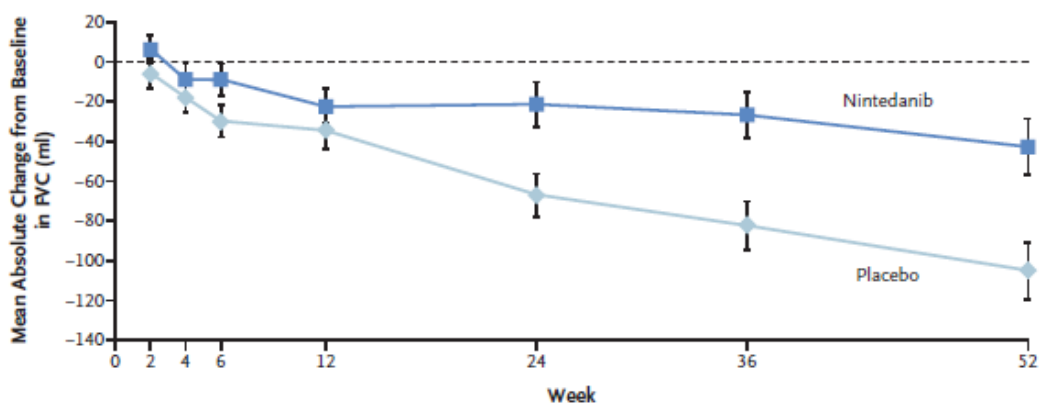
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – wykres ramka-wąsy dla skorygowanej różnicy między grupami w 52 tyg.



Źródło: Distler 2019a. Q1 – pierwszy kwartyl, Q3 – trzeci kwartyl; wąsy rysowane od ramki do najbardziej skrajnego punktu  $\leq 1,5 \times$  IQR.

## Wykres 3.

Spadek FVC dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSC-ILD – absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml] w 52 tyg.



## No. of Patients

Nintedanib	288	283	281	273	278	265	262	241
Placebo	288	283	281	280	283	280	268	257

Źródło: Distler 2019a. Słupki na wykresie przedstawiają SE.

## Tabela 7.

Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSC-ILD

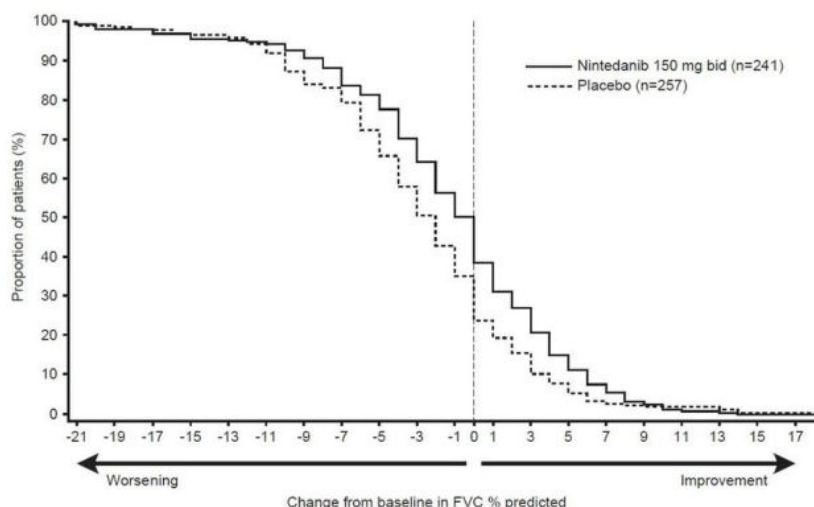
Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	59/287 (21%)	82/288 (28%)	<b>0,65 [0,44; 0,96]</b> p = 0,03 <sup>a</sup>	<b>0,72 [0,54; 0,97]</b>	<b>NNT = 13 [7; 110]</b>
<b>Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o &gt;10% wartości należnej</b>	20/287 (7%)	24/288 (8%)	0,82 [0,44; 1,52] p = 0,53 <sup>a</sup>	0,84 [0,47; 1,48]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Pacjenci ze względnym spadkiem FVC &gt;5% względem wartości wyjściowych</b>	95/287 (33%)	125/288 (43%)	<b>0,65 [0,46; 0,91]</b> p = 0,01 <sup>a</sup>	<b>0,76 [0,62; 0,94]</b>	<b>NNT = 10 [6; 42]</b>
<b>Pacjenci ze względnym spadkiem FVC &gt;10% względem wartości wyjściowych</b>	48/287 (17%)	52/288 (18%)	0,91 [0,59; 1,41] p = 0,68 <sup>a</sup>	0,93 [0,65; 1,32]	-0,01 [-0,08; 0,05]

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z publikacji Highland 2019b.

**Wykres 4.**

Skumulowany odsetek pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD



Źródło: Highland 2019b.

**Tabela 8.**

Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 5\%$ wartości należnej lub zgonem	124/288 (43%)	145/288 (50%)	0,83 [0,66; 1,06] p = 0,14	0,86 [0,72; 1,02]	-0,07 [-0,15; 0,01]
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej lub zgonem	40/288 (14%)	62/288 (22%)	<b>0,64 [0,43; 0,95]</b> p = 0,03	<b>0,65 [0,45; 0,93]</b>	<b>NNT = 14 [8; 70]</b>
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej lub z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz absolutnym spadkiem DLCO względem wartości wyjściowych o $\geq 15\%$ wartości należnej lub zgonem	39/288 (14%)	69/288 (23%)	<b>0,58 [0,39; 0,87]</b> p = 0,008	<b>0,57 [0,40; 0,81]</b>	<b>NNT = 10 [6; 25]</b>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Dane z publikacji Maher 2020a.

**Tabela 9.**

Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

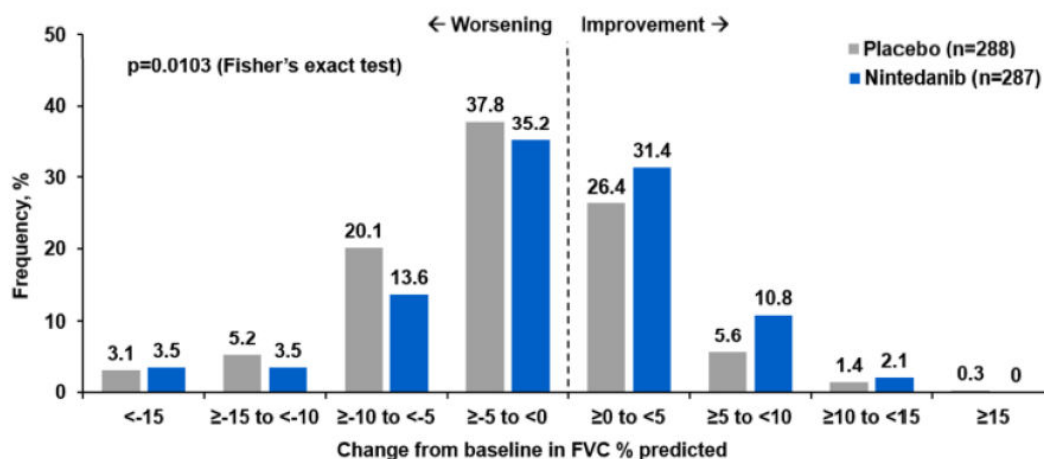
Zmiana FVC względem wartości wyjściowych	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Pogorszenie</b>				
<-15% wartości należnej	10/287 (3%)	9/288 (3%)	1,11 [0,46; 2,70]	0,004 [-0,03; 0,03]
$\geq -15$ – $< -10\%$ wartości należnej	10/287 (3%)	15/288 (5%)	0,67 [0,31; 1,46]	-0,02 [-0,05; 0,02]
$\geq -10$ – $< -5\%$ wartości należnej	39/287 (14%)	58/288 (20%)	<b>0,67 [0,47; 0,98]</b>	<b>NNT = 16 [8; 221]</b>
$\geq -5$ – $< 0\%$ wartości należnej	101/287 (35%)	109/288 (38%)	0,93 [0,75; 1,15]	-0,03 [-0,11; 0,05]

Zmiana FVC względem wartości wyjściowych	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Poprawa</b>				
≥0–<5% wartości należnej	90/287 (31%)	76/288 (26%)	1,19 [0,92; 1,54]	0,05 [-0,02; 0,12]
≥5–<10% wartości należnej	31/287 (11%)	16/288 (6%)	<b>1,94 [1,09; 3,48]</b>	<b>NNT = 20 [11; 128]</b>
≥10–<15% wartości należnej	6/287 (2%)	4/288 (1%)	1,51 [0,43; 5,28]	0,01 [-0,01; 0,03]
≥15% wartości należnej	0/287 (0%)	1/288 (<1%)	0,33 [0,01; 8,18]	-0,003 [-0,01; 0,01]

Dane z raportu EMA.

**Wykres 5.**

Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD



Źródło: raport EMA.

**Tabela 10.**

Liczba pacjentów z minimalną klinicznie istotną różnicą w FVC w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Poprawa (wzrost ≥3% wartości należnej) <sup>a</sup>	66/287 (23%)	43/288 (15%)	<b>1,69 [1,11; 2,59]</b> p = 0,014	<b>1,54 [1,09; 2,18]</b>	<b>NNT = 13 [7; 60]</b>
Poprawa (wzrost ≥3% wartości należnej) lub stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej) <sup>a</sup>	190/287 (66%)	162/288 (56%)	<b>1,52 [1,08; 2,13]</b> p = 0,015	<b>1,18 [1,03; 1,34]</b>	<b>NNT = 11 [6; 50]</b>
Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej) <sup>b</sup>	122/287 (43%)	119/288 (41%)	1,05 [0,75; 1,46] p = 0,774	1,03 [0,85; 1,25]	0,01 [-0,07; 0,09]
Pogorszenie (spadek ≥3,3% wartości należnej) <sup>a</sup>	97/287 (34%)	126/288 (44%)	<b>0,66 [0,47; 0,92]</b> p = 0,015 <sup>c</sup>	<b>0,77 [0,63; 0,95]</b>	<b>NNT = 11 [6; 50]</b>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z publikacji Allanore 2019.

b) Dane z publikacji Maher 2020a.

c) Zgodnie z publikacją Maher 2020a OR = 0,68 [0,48; 0,95], p = 0,024.

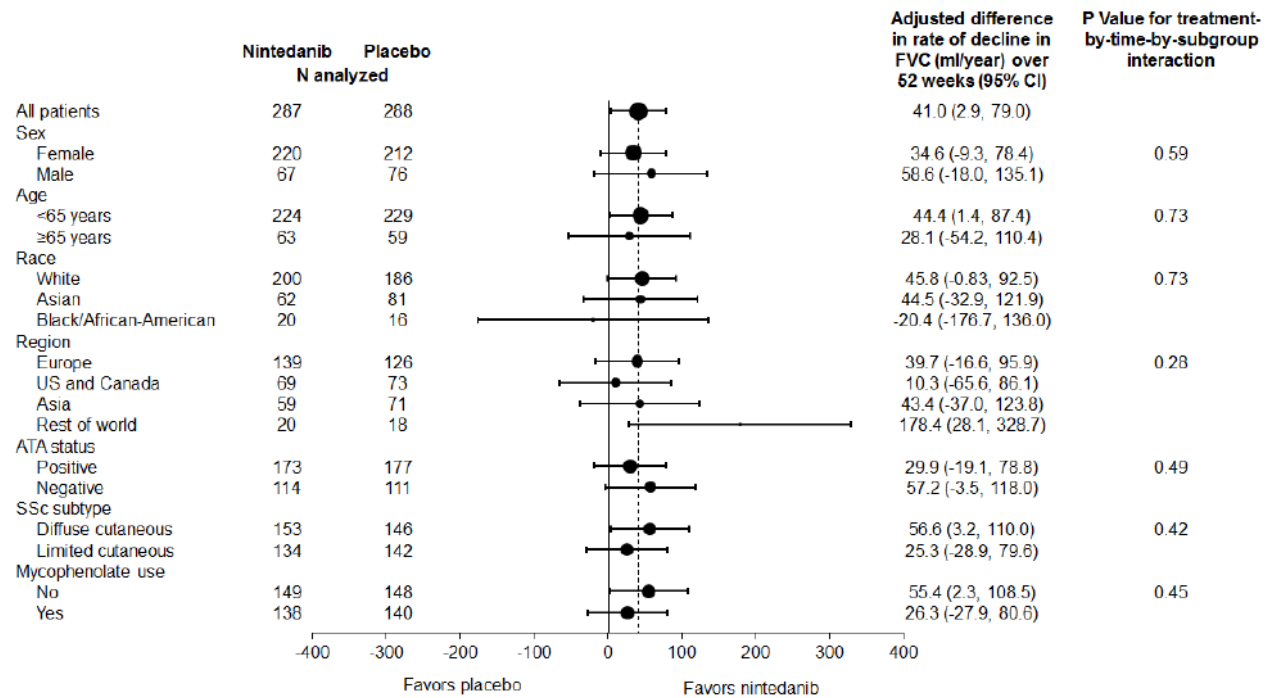
#### 4.1.1.1. Analiza w warstwach

W ramach badania SENSICIS przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na płeć, wiek, rasę, region, obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I, postać SSc i stosowanie MMF. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji (wartość  $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga terapii NIN + SoC nad PLC + SoC dotyczy całej populacji badania, niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 11, Tabela 59).

Tabela 11.  
Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Podgrupa		NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*	
		N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		287	288	<b>41,0 [2,9; 79,0]</b>	x
Płeć	Kobiety	220	212	34,6 [-9,3; 78,4]	0,59
	Mężczyźni	67	76	58,6 [-18,0; 135,1]	
Wiek	<65 lat	224	229	<b>44,4 [1,4; 87,4]</b>	0,73
	≥65 lat	63	59	28,1 [-54,2; 110,4]	
Rasa	Biała	200	186	45,8 [-0,83; 92,5]	0,73
	Azjatycka	62	81	44,5 [-32,9; 121,9]	
	Czarna lub Afroamerykanie	20	16	-20,4 [-176,7; 136,0]	
Region	Europa	139	126	39,7 [-16,6; 95,9]	0,28
	USA i Kanada	69	73	10,3 [-65,6; 86,1]	
	Azja	59	71	43,4 [-37,0; 123,8]	
	Pozostałe	20	18	<b>178,4 [28,1; 328,7]</b>	
Przeciwciała przeciw topoizomerazie I	Obecne	173	177	29,9 [-19,1; 78,8]	0,49
	Brak	114	111	57,2 [-3,5; 118,0]	
Postać SSc	Uogólniona skórna	153	146	<b>56,6 [3,2; 110,0]</b>	0,42
	Ograniczona skórna	134	142	25,3 [-28,9; 79,6]	
Stosowanie mykofenolanu mofetylu	NIE	149	148	<b>55,4 [2,3; 108,5]</b>	0,45
	TAK	138	140	26,3 [-27,9; 80,6]	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

**Wykres 6.****Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD**

Confidence intervals were not adjusted for multiplicity.  
ATA denotes anti-topoisomerase I antibody

Źródło: Distler 2019a.

**4.1.2. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)**

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do absolutnej zmiany DLCO względem wartości wyjściowych po 52 tyg. terapii (Tabela 12).

**Tabela 12.****Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	285	-3,21 (0,54)	284	-2,77 (0,54)	-0,44 [-1,94; 1,06]	0,57 <sup>a</sup>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

**4.2. Zmiany skórne****4.2.1. Zmiany skórne na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS)**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do nasilenia zmian skórnych ocenianych za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana po 52 tyg. terapii. Zarówno w grupie pacjentów leczonych NIN + SoC, jak i leczonych PLC + SoC zgrubienie skóry po upływie 52 tyg. terapii zmniejszyło się względem wartości wyjściowych (Tabela 13, Tabela 14).

**Tabela 13.**  
**Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	288	-2,17 (0,27)	286	-1,96 (0,26)	-0,21 [-0,94; 0,53]	0,58

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 14.**  
**Względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	288	-10,20 (5,98)	288	-3,92 (5,89)	-6,28 [-22,77; 10,21]	0,45

Dane z raportu clinicaltrials.gov

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

#### 4.2.1.1. Analiza w warstwach

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych odnośnie do zmiany mRSS nie stwierdzono interakcji (wartość  $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na płeć, wiek, rasę, region, obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I, postać SSc, stosowanie MMF, odsetek wartości należnej FVC oraz stopień zwłóknienia płuc (Tabela 15, Wykres 7). Oznacza to, że obserwowane różnice dotyczą całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

**Tabela 15.**  
**Analiza w warstwach dla absolutnej zmiany mRSS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD**

Podgrupa	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*		
	N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
<b>Ogółem</b>	288	286	-0,2 [-0,9; 0,5]	x	
<b>Płeć</b>	<b>Kobiety</b>	221	210	0,2 [-0,7; 1,0]	0,13
	<b>Mężczyźni</b>	67	76	-1,2 [-2,6; 0,3]	
<b>Wiek</b>	<b>&lt;65 lat</b>	224	227	-0,2 [-1,0; 0,6]	0,95
	<b>≥65 lat</b>	64	59	-0,3 [-1,8; 1,3]	
<b>Rasa</b>	<b>Biała</b>	201	184	-0,6 [-1,5; 0,3]	0,64
	<b>Azjatycka</b>	62	81	0,2 [-1,3; 1,7]	
	<b>Czarna lub Afroamerykanie</b>	20	16	0,2 [-2,9; 3,3]	
<b>Region</b>	<b>Europa</b>	140	125	-0,5 [-1,5; 0,6]	0,87
	<b>USA i Kanada</b>	69	73	0,1 [-1,4; 1,5]	
	<b>Azja</b>	59	71	0,1 [-1,5; 1,6]	
	<b>Pozostałe</b>	20	17	-1,0 [-3,9; 1,9]	

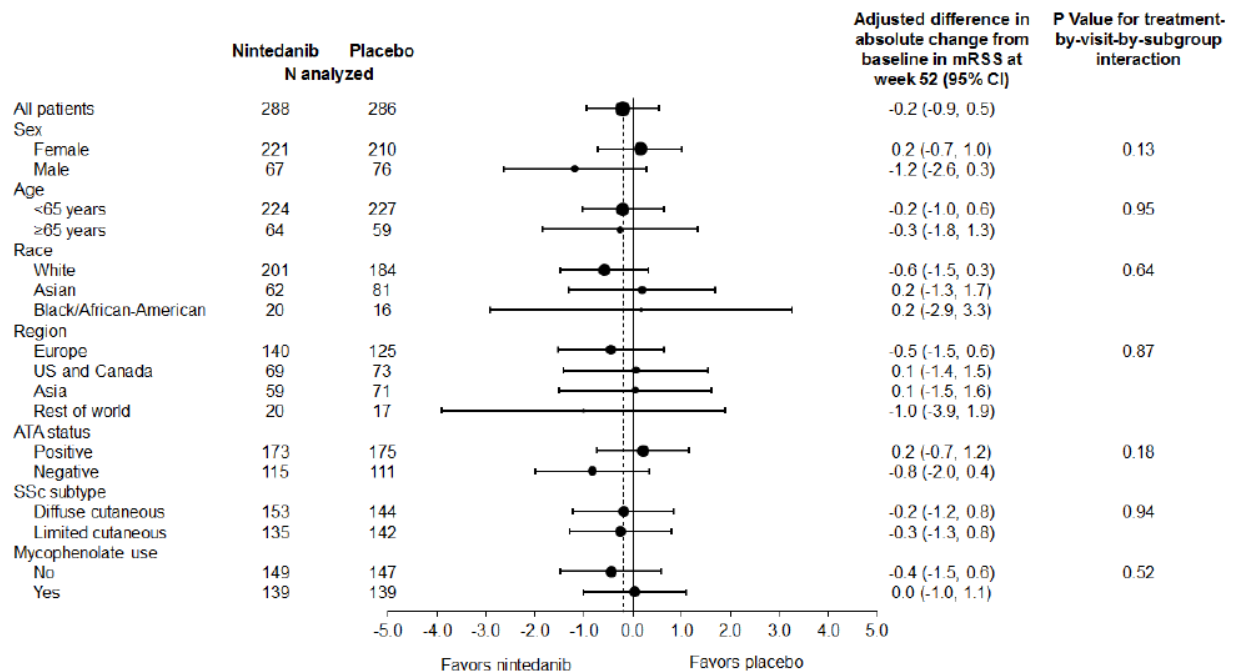


Podgrupa		NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*	Wartość p dla interakcji
		N	N	MD [95% CI]	
Przeciwciała przeciw topoizomerazie I	Obecne	173	175	0,2 [-0,7; 1,2]	0,18
	Brak	115	111	-0,8 [-2,0; 0,4]	
Postać SSc	Uogólniona skórna	153	144	-0,2 [-1,2; 0,8]	0,94
	Ograniczona skórna	135	142	-0,3 [-1,3; 0,8]	
Stosowanie mykofenolanu mofetylu	NIE	149	147	-0,4 [-1,5; 0,6]	0,52
	TAK	139	139	0,0 [-1,0; 1,1]	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

#### Wykres 7.

Analiza w warstwach dla absolutnej zmiany mRSS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD



Confidence intervals were not adjusted for multiplicity.  
ATA denotes anti-topoisomerase I antibody

Źródło: Distler 2019a.

#### 4.2.2. Owrzodzenie paliczek

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do oceny zmian skórnych dotyczących owrzodzenia paliczek (ang. *net digital ulcer burden*) po 52 tyg. terapii (Tabela 16).

Tabela 16.

Absolutna zmiana owrzodzenia paliczków względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg.	288	0,03 (0,05)	288	0,06 (0,04)	-0,03 [-0,16; 0,09]	0,59 <sup>a</sup>

Owrzodzenie paliczków (ang. *net digital ulcer burden*) definiowane jako liczba palców z owrzodzeniami pochodzenia naczyniowego umiejscowionymi dystalnie od bliższych stawów międzypaliczkowych.

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

### 4.3. Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonu zarówno po 52 tyg., jak i po 100 tyg. terapii (Tabela 17). Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów po 100 tyg. terapii NIN + SoC było porównywalne jak w grupie kontrolnej (0,95 vs 0,96; Tabela 18).

Tabela 17.

Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*
52 tyg.	10/288 (3%)	9/288 (3%)	1,16 [0,47; 2,84]
100 tyg. <sup>a</sup>	10/288 (3%)	9/288 (3%)	1,16 [0,47; 2,84] p = 0,75

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 18.

Czas do zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC	
	Czas [pacjento-lata]	Prawdopodobieństwo przeżycia	Czas [pacjento-lata]	Prawdopodobieństwo przeżycia
100 tyg.	412,2	0,95	425,7	0,96

Dane z raportu EMA.

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

### 4.4. Zaprzestanie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie NIN + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC (Tabela 19). W grupie NIN + SoC istotnie statystycznie większy był również odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki leku lub tymczasowego przerwania terapii, a także odsetek pacjentów z  $\geq 1$  redukcją dawki leku oraz odsetek pacjentów z  $\geq 1$  tymczasowym przerwaniem terapii. Tym niemniej, u zdecydowanej większości pacjentów wymagających redukcji dawki, dokonywano tego 1-krotnie (36% vs 5%), podczas gdy wielokrotna redukcja dawki miała miejsce sporadycznie (Tabela

20). Pomiędzy grupami NIN + SoC i PLC + SoC odnotowano również istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do średniego czasu trwania tymczasowego przerwania terapii (23,1 vs 19,7 dnia, Tabela 21).

**Tabela 19.**  
Zaprzestanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Powody zaprzestania terapii przed ukończeniem 52 tyg.	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Ogółem</b>	56/288 (19%)	31/288 (11%)			<b>1,81 [1,20; 2,71]</b>	<b>NNH = 11 [6; 34]</b>
<b>AE</b>	40/288 (14%)	21/288 (7%)			<b>1,90 [1,15; 3,15]</b>	<b>NNH = 15 [8; 62]</b>
<b>Odmowa kontynuowania terapii</b>	9/288 (3%)	7/288 (2%)			1,29 [0,49; 3,41]	0,01 [-0,02; 0,03]
<b>Brak przestrzegania protokołu</b>	1/288 (<1%)	1/288 (<1%)			1,00 [0,06; 15,91]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Inne powody</b>	6/288 (2%)	2/288 (1%)			3,00 [0,61; 14,74]	0,01 [-0,01; 0,03]

Okres interwencji: 52 tyg.

**Tabela 20.**  
Redukcja dawek oraz tymczasowe przerwanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
<b>Intensywność dawki &gt;90%<sup>a</sup></b>	183/288 (64%)	277/288 (96%)			<b>0,66 [0,60; 0,72]</b>	<b>3 [2; 3]</b>
<b>Redukcja dawki</b>	<b>≥1<sup>a</sup></b>	117/288 (41%)	13/288 (5%)		<b>9,00 [5,20; 15,59]</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	<b>1<sup>c</sup></b>	104/288 (36%)	13/288 (5%)		<b>8,00 [4,60; 13,91]</b>	<b>3 [2; 3]</b>
	<b>2<sup>c</sup></b>	13/288 (5%)	0/288 (0%)		<b>27,00 [1,61; 452,05]</b>	<b>22 [14; 49]</b>
	<b>&gt;2<sup>c</sup></b>	0/288 (0%)	0/288 (0%)		ND	ND
<b>≥1 redukcja dawki i/lub tymczasowe przerwanie terapii<sup>a</sup></b>	139/288 (48%)	35/288 (12%)			<b>3,97 [2,85; 5,54]</b>	<b>2 [2; 3]</b>
<b>Tymczasowe przerwanie terapii</b>	<b>≥1<sup>b</sup></b>	109/288 (38%)	33/288 (11%)		<b>3,30 [2,32; 4,70]</b>	<b>3 [3; 5]</b>
	<b>1<sup>c</sup></b>	73/288 (25%)	24/288 (8%)		<b>3,04 [1,98; 4,68]</b>	<b>5 [4; 9]</b>
	<b>2<sup>c</sup></b>	21/288 (7%)	3/288 (1%)		<b>7,00 [2,11; 23,21]</b>	<b>16 [10; 33]</b>
	<b>&gt;2<sup>c</sup></b>	15/288 (5%)	6/288 (2%)		2,50 [0,98; 6,35]	<b>32 [16; 1344]</b>

Okres interwencji: 52 tyg.

a) Dane z publikacji Highland 2019c.

b) Dane z raportu EMA.

c) Dane z publikacji Seibold 2020a.

**Tabela 21.**  
Czas trwania tymczasowego przerwania terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]*	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	288	23,1 dnia (17,4)	288	19,7 dnia (19,8)	<b>3,40 [0,36; 6,44]</b>	bd

Dane z publikacji Highland 2019c.

\* Obliczenia własne.

## 4.5. Zdarzenia niepożądane

Średnia czasu ekspozycji na leczenie NIN + SoC była zbliżona do tej z grupy PLC + SoC (10,52 mies. vs 11,35 mies. dla okresu interwencji 52 tyg. oraz 14,51 mies. vs 15,70 mies. dla okresu interwencji 100 tyg.).

W obu okresach obserwacji (tj. po 52 i 100 tyg.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, poważnych AE ogółem (ang. *severe AE*) oraz AE prowadzących do zgonu, natomiast w grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wyższe było ryzyko wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz AE uznanych za związane z leczeniem w ocenie badacza (Tabela 22).

Po 52 tyg. terapii wśród pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu do PLC + SoC wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądka i jelit (tj. biegunki, nudności oraz wymiotów), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania, w tym zmniejszonego apetytu, a także spadku masy ciała. W grupie NIN + SoC znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia kaszlu oraz zakażenia dróg oddechowych (Tabela 23, Tabela 24), natomiast wyższe ryzyko ciężkich (tj. raportowanych jako SAE) zapaleń płuc o podłożu infekcyjnym oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (Tabela 30).

Najczęściej raportowanym AE była biegunka, która w okresie 52 tyg. terapii wystąpiła u 76% pacjentów w grupie NIN + SoC oraz u 32% pacjentów z grupy PLC + SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem zaprzestania terapii z powodu biegunki, a także zmniejszenia dawki leku lub zaprzestania terapii z powodu wystąpienia biegunki. Jednak co ważne, tylko 4% spośród pacjentów stosujących NIN + SoC doświadczało biegunki o poważnym nasileniu (ang. *severe intensity*), natomiast u pozostałych pacjentów biegunka miała nasilenie łagodne (38%) lub umiarkowane (34%). Ciężką biegunkę odnotowano tylko u 1% chorych leczonych NIN + SoC. Wyniki badania wskazują, że biegunka ustąpiła u zdecydowanej większości pacjentów (93%; Tabela 28).

**Tabela 22.**  
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni</b>				
<b>AE ogółem</b>	283/288 (98%)	276/288 (96%)	1,03 [0,996; 1,06]	0,02 [-0,003; 0,05]
<b>SAE ogółem</b>	69/288 (24%)	62/288 (22%)	1,11 [0,82; 1,50]	0,02 [-0,04; 0,09]
<b>Poważne AE ogółem (ang. <i>severe AE</i>)</b>	52/288 (18%)	36/288 (13%)	1,44 [0,98; 2,14]	0,06 [-0,003; 0,11]
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	5/288 (2%)	4/288 (1%)	1,25 [0,34; 4,61]	0,003 [-0,02; 0,02]
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	46/288 (16%) <sup>c</sup>	25/288 (9%) <sup>c</sup>	<b>1,84 [1,16; 2,91]</b>	<b>NNH = 13 [7; 51]</b>

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>AE uznane za związane z leczeniem przez badacza<sup>a</sup></b>	238/288 (83%)	125/288 (43%)	<b>1,90 [1,65; 2,19]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
<b>AE specjalnego zainteresowania<sup>a,b</sup></b>	6/288 (2%)	1/288 (<1%)	6,00 [0,73; 49,52]	0,02 [-0,0005; 0,04]
<b>Okres obserwacji: 100 tyg. + 28 dni<sup>a</sup></b>				
<b>AE ogółem</b>	283/288 (98%)	281/288 (98%)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]
<b>SAE ogółem</b>	88/288 (31%)	79/288 (27%)	1,11 [0,86; 1,44]	0,03 [-0,04; 0,11]
<b>Poważne AE ogółem (ang. severe AE)</b>	62/288 (22%)	44/288 (15%)	1,41 [0,99; 2,00]	0,06 [-0,001; 0,13]
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	50/288 (17%)	29/288 (10%)	<b>1,72 [1,12; 2,64]</b>	<b>NNH = 13 [7; 58]</b>
<b>AE uznane za związane z leczeniem przez badacza</b>	238/288 (83%)	133/288 (46%)	<b>1,79 [1,56; 2,05]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
<b>AE specjalnego zainteresowania<sup>b</sup></b>	7/288 (2%)	1/288 (<1%)	7,00 [0,87; 56,53]	<b>NNH = 48 [25; 557]</b>

a) Dane z raportu EMA.

b) AE specjalnego zainteresowania definiowane jako perforacje przewodu pokarmowego oraz uszkodzenie wątroby.

c) W publikacji Kreuter 2020b podano informację o AE prowadzących do zaprzestania terapii, które wystąpiły u 14% vs 7% pacjentów odpowiednio dla NIN + SoC vs PLC + SoC.

Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów\* dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSC-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Biegunka</b>	218/288 (76%)	91/288 (32%)	<b>2,40 [2,00; 2,87]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
<b>Nudności</b>	91/288 (32%)	39/288 (14%)	<b>2,33 [1,66; 3,27]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>
<b>Owrzodzenie skóry</b>	53/288 (18%)	50/288 (17%)	1,06 [0,75; 1,50]	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Wymioty</b>	71/288 (25%)	30/288 (10%)	<b>2,37 [1,60; 3,51]</b>	<b>NNH = 7 [4; 12]</b>
<b>Kaszel</b>	34/288 (12%)	52/288 (18%)	<b>0,65 [0,44; 0,98]</b>	<b>NNT = 16 [9; 222]</b>
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>	36/288 (13%)	49/288 (17%)	0,73 [0,49; 1,09]	-0,05 [-0,10; 0,01]
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	33/288 (11%)	35/288 (12%)	0,94 [0,60; 1,47]	-0,01 [-0,06; 0,05]
<b>Ból brzucha</b>	33/288 (11%)	21/288 (7%)	1,57 [0,93; 2,65]	0,04 [-0,01; 0,09]
<b>Zmęczenie</b>	31/288 (11%)	20/288 (7%)	1,55 [0,91; 2,65]	0,04 [-0,01; 0,08]
<b>Spadek masy ciała</b>	34/288 (12%)	12/288 (4%)	<b>2,83 [1,50; 5,36]</b>	<b>NNH = 13 [8; 30]</b>
<b>Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparagininowej lub obu <math>\geq 3</math> x ULN*</b>	14/288 (5%)	2/288 (1%)	<b>7,00 [1,61; 30,52]</b>	<b>NNH = 24 [14; 66]</b>
<b>Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparagininowej &gt;3 x ULN oraz zwiększenie stężenia bilirubiny &gt;2 x ULN bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny**</b>	0/288 (0%)	0/288 (0%)	ND	ND

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

\*Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, które raportowano niezależnie od częstości.

a) Kryteria prawa Hy, wskazujące na ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby wywołanego przyjmowaniem leku.

Tabela 24.  
Zdarzenia niepożądane raportowane u >5% pacjentów\* dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia żołądka i jelit	254/288 (88%)	164/288 (57%)	<b>1,55 [1,39; 1,73]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
Ból w nadbrzuszu	20/288 (7%)	13/288 (5%)	1,54 [0,78; 3,03]	0,02 [-0,01; 0,06]
Choroba refluksowa przełyku	12/288 (4%)	22/288 (8%)	0,55 [0,28; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,004]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	180/288 (63%)	183/288 (64%)	0,98 [0,87; 1,11]	-0,01 [-0,09; 0,07]
Zakażenie dróg moczowych	24/288 (8%)	23/288 (8%)	1,04 [0,60; 1,81]	0,003 [-0,04; 0,05]
Zapalenie oskrzeli	16/288 (6%)	24/288 (8%)	0,67 [0,36; 1,23]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Grypa	12/288 (4%)	15/288 (5%)	0,80 [0,38; 1,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zakażenie dróg oddechowych	5/288 (2%)	15/288 (5%)	<b>0,33 [0,12; 0,91]</b>	<b>NNT = 29 [16; 202]</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	101/288 (35%)	111/288 (39%)	0,91 [0,73; 1,13]	-0,03 [-0,11; 0,04]
Duszność	21/288 (7%)	25/288 (9%)	0,84 [0,48; 1,47]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	100/288 (35%)	87/288 (30%)	1,15 [0,91; 1,46]	0,05 [-0,03; 0,12]
Ból stawów	17/288 (6%)	19/288 (7%)	0,89 [0,47; 1,69]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Ból pleców	16/288 (6%)	12/288 (4%)	1,33 [0,64; 2,77]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	96/288 (33%)	94/288 (33%)	1,02 [0,81; 1,29]	0,01 [-0,07; 0,08]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	86/288 (30%)	48/288 (17%)	<b>1,79 [1,31; 2,45]</b>	<b>NNH = 7 [5; 15]</b>
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	21/288 (7%)	3/288 (1%)	<b>7,00 [2,11; 23,21]</b>	<b>NNH = 16 [10; 33]</b>
Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy	17/288 (6%)	4/288 (1%)	<b>4,25 [1,45; 12,48]</b>	<b>NNH = 22 [13; 67]</b>
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	15/288 (5%)	1/288 (<1%)	<b>15,00 [1,99; 112,81]</b>	<b>NNH = 20 [13; 45]</b>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	77/288 (27%)	72/288 (25%)	1,07 [0,81; 1,41]	0,02 [-0,05; 0,09]
Gorączka	17/288 (6%)	13/288 (5%)	1,31 [0,65; 2,64]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zaburzenia układu nerwowego	60/288 (21%)	59/288 (20%)	1,02 [0,74; 1,40]	0,003 [-0,06; 0,07]
Ból głowy	27/288 (9%)	24/288 (8%)	1,13 [0,67; 1,90]	0,01 [-0,04; 0,06]
Nieukładowe zawroty głowy	17/288 (6%)	12/288 (4%)	1,42 [0,69; 2,91]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44/288 (15%)	22/288 (8%)	<b>2,00 [1,23; 3,25]</b>	<b>NNH = 13 [7; 40]</b>
Zmniejszony apetyt	27/288 (9%)	12/288 (4%)	<b>2,25 [1,16; 4,35]</b>	<b>NNH = 19 [10; 88]</b>

Dane z raportu EMA. Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

\* W tabeli nie uwzględniono AE z publikacji głównej do badania, tj. raportowanych u >10% pacjentów i przedstawionych w tabeli powyżej (Tabela 23).

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii raportowane u &gt;2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Biegunka	20/288 (7%)	1/288 (<1%)	<b>20,00 [2,70; 148,03]</b>	<b>NNH = 15 [10; 27]</b>
Nudności	6/288 (2%)	0/288 (0%)	13,00 [0,74; 229,70]	<b>NNH = 48 [25; 324]</b>
Wymioty	4/288 (1%)	1/288 (<1%)	4,00 [0,45; 35,57]	0,01 [-0,005; 0,03]
Ból w nadbrzuszu	3/288 (1%)	1/288 (<1%)	3,00 [0,31; 28,67]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	2/288 (1%)	0/288 (0%)	5,00 [0,24; 103,69]	0,01 [-0,005; 0,02]
Progresja choroby	3/288 (1%)	3/288 (1%)	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]

Dane z publikacji Seibold 2020a. Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

Tabela 26.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku raportowane u &gt;2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	n (%) przypadków redukcji dawek leku	
	NIN + SoC	PLC + SoC
<b>AE uznane za związane z leczeniem przez badacza</b>		
Biegunka	77 (60%)	4 (31%)
Wymioty	7 (5%)	0 (0%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	5 (4%)	0 (0%)
Nudności	5 (4%)	0 (0%)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	4 (3%)	1 (8%)
Ból w nadbrzuszu	3 (2%)	1 (8%)
Spadek masy ciała	3 (2%)	0 (0%)
<b>AE uznane za niezwiązane z leczeniem przez badacza</b>		
Ogółem	4 (3%)	0 (0%)

Dane z publikacji Seibold 2020a. Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

Tabela 27.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania terapii raportowane u &gt;2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	n (%) przypadków tymczasowego przerwania terapii	
	NIN + SoC	PLC + SoC
<b>AE uznane za związane z leczeniem przez badacza</b>		
Biegunka	75 (41%)	12 (19%)
Ból w nadbrzuszu	19 (10%)	6 (10%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	5 (3%)	1 (2%)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	5 (3%)	1 (2%)
Wymioty	4 (2%)	1 (2%)

Punkt końcowy	n (%) przypadków tymczasowego przerwania terapii	
	NIN + SoC	PLC + SoC
Niedociśnienie	0 (0%)	3 (5%)
<b>AE uznane za niezwiązane z leczeniem przez badacza</b>		
Ogółem	19 (10%)	15 (24%)

Dane z publikacji Seibold 2020a. Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

**Tabela 28.**  
Zdarzenia niepożądane związane z biegunką dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Rodzaj biegunki</b>				
Biegunka ogółem	218/288 (76%) <sup>a</sup>	91/288 (32%) <sup>b</sup>	<b>2,40 [2,00; 2,87]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
Biegunka o łagodnym nasileniu	108/288 (38%)	61/288 (21%)	<b>1,77 [1,35; 2,31]</b>	<b>NNH = 6 [4; 11]</b>
Biegunka o umiarkowanym nasileniu	98/288 (34%)	27/288 (9%)	<b>3,63 [2,45; 5,38]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>
Biegunka o poważnym nasileniu (ang. <i>severe intensity</i> )	12/288 (4%)	3/288 (1%)	<b>4,00 [1,14; 14,03]</b>	<b>NNH = 32 [17; 186]</b>
Biegunka uznana za związaną leczeniem	197/288 (68%)	57/288 (20%)	<b>3,46 [2,70; 4,42]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
Ciężka biegunka	2/288 (1%)	2/288 (1%)	1,00 [0,14; 7,05]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Ustąpienie biegunki</b>				
Pacjenci, u których biegunka ustąpiła	202/218 (93%)	86/91 (95%)	0,98 [0,92; 1,04]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Pacjenci, u których biegunka jeszcze nie ustąpiła i są pod obserwacją	14/218 (6%)	5/91 (5%)	1,17 [0,43; 3,15]	0,01 [-0,05; 0,07]
Pacjenci, u których biegunka ustąpiła z następstwami	1/218 (<1%)	0/91 (0%)	1,26 [0,05; 30,65]	0,005 [-0,01; 0,02]
Nieznany status	1/218 (<1%)	0/91 (0%)	1,26 [0,05; 30,65]	0,005 [-0,01; 0,02]
<b>Następstwa biegunki</b>				
Brak zaprzestania terapii lub zmniejszenia dawki leku	141/218 (65%)	88/91 (97%)	<b>0,67 [0,60; 0,74]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
Trwałe zmniejszenie dawki leku <sup>c</sup>	57/218 (26%)	2/91 (2%)	<b>11,90 [2,97; 47,70]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>
Trwałe zaprzestanie terapii	20/218 (9%)	1/91 (1%)	<b>8,35 [1,14; 61,28]</b>	<b>NNH = 12 [8; 27]</b>
Konieczność rozpoczęcia lub przedłużenia hospitalizacji	2/218 (1%)	2/91 (2%)	0,42 [0,06; 2,92]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Dane z raportu EMA. Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni.

a) Zgodnie z publikacją Maher 2019b 70% pacjentów spośród 218 z biegunką z grupy NIN + SoC doświadczyło 1 lub 2 przypadków biegunki, a długość trwania biegunki wynosiła ≤9 dni u 50% przypadków.

b) Zgodnie z publikacją Maher 2019b długość trwania biegunki w grupie PLC + SoC wynosiła ≤3 dni u 50% przypadków.

c) Zgodnie z publikacją Highland 2019c biegunka była powodem 59% przypadków zmniejszenia dawki leku i 41% przypadków tymczasowego zaprzestania terapii w grupie pacjentów leczonych NIN + SoC oraz odpowiednio 31% i 19% w grupie pacjentów leczonych PLC + SoC.



Tabela 29.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni</b>				
SAE prowadzące do zgonu	5/288 (2%)	4/288 (1%)	1,25 [0,34; 4,61]	0,003 [-0,02; 0,02]
SAE zagrażające życiu	1/288 (<1%)	3/288 (1%)	0,33 [0,03; 3,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]
SAE skutkujące trwałą lub istotną niepełnosprawnością	0/288 (0%)	3/288 (1%)	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,02; 0,003]
SAE wymagające lub przedłużające hospitalizację	53/288 (18%)	42/288 (15%)	1,26 [0,87; 1,83]	0,04 [-0,02; 0,10]
SAE będące wrodzoną anomalią lub wadą wrodzoną	0/288 (0%)	0/288 (0%)	ND	ND
Inne ciężkie zdarzenie istotne medycznie	29/288 (10%)	21/288 (7%)	1,38 [0,81; 2,36]	0,03 [-0,02; 0,07]
<b>Okres obserwacji: 100 tyg. + 28 dni</b>				
SAE prowadzące do zgonu	6/288 (2%)	5/288 (2%)	1,20 [0,37; 3,89]	0,003 [-0,02; 0,03]
SAE zagrażające życiu	1/288 (<1%)	4/288 (1%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,03; 0,005]
SAE skutkujące trwałą lub istotną niepełnosprawnością	1/288 (<1%)	3/288 (1%)	0,33 [0,03; 3,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]
SAE wymagające lub przedłużające hospitalizację	69/288 (24%)	55/288 (19%)	1,25 [0,92; 1,72]	0,05 [-0,02; 0,12]
SAE będące wrodzoną anomalią lub wadą wrodzoną	0/288 (0%)	0/288 (0%)	ND	ND
Inne ciężkie zdarzenie istotne medycznie	36/288 (13%)	32/288 (11%)	1,13 [0,72; 1,76]	0,01 [-0,04; 0,07]

Dane z raportu EMA.

Tabela 30.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u &gt;1% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni</b>				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	27/288 (9%)	25/288 (9%)	1,08 [0,64; 1,81]	0,01 [-0,04; 0,05]
Śródmiąższowa choroba płuc	7/288 (2%)	5/288 (2%)	1,40 [0,45; 4,36]	0,01 [-0,02; 0,03]
Nadciśnienie płucne	4/288 (1%)	4/288 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00 [-0,02; 0,02]
Duszność	3/288 (1%)	5/288 (2%)	0,60 [0,14; 2,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zwłóknienie płuc	3/288 (1%)	4/288 (1%)	0,75 [0,17; 3,32]	-0,003 [-0,02; 0,01]
Tętnicze nadciśnienie płucne	3/288 (1%)	0/288 (0%)	7,00 [0,36; 134,91]	0,01 [-0,00; 0,02]
Powikłania płucne w przebiegu twardziny układowej <sup>a</sup>	2/288 (1%)	3/288 (1%)	0,67 [0,11; 3,96]	-0,003 [-0,02; 0,01]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19/288 (7%)	10/288 (3%)	1,90 [0,90; 4,01]	0,03 [-0,00; 0,07]

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	8/288 (3%)	1/288 (<1%)	<b>8,00 [1,01; 63,55]</b>	<b>NNH = 41 [22; 241]</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3/288 (1%)	3/288 (1%)	1,00 [0,20; 4,91]	0,00 [-0,02; 0,02]
Ostra niewydolność nerek	3/288 (1%)	1/288 (<1%)	3,00 [0,31; 28,67]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Okres obserwacji: 100 tyg. + 28 dni</b>				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34/288 (12%)	34/288 (12%)	1,00 [0,64; 1,56]	0,00 [-0,05; 0,05]
Śródmiąższowa choroba płuc	10/288 (3%)	6/288 (2%)	1,67 [0,61; 4,53]	0,01 [-0,01; 0,04]
Duszność	5/288 (2%)	8/288 (3%)	0,63 [0,21; 1,89]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nadciśnienie płucne	5/288 (2%)	4/288 (1%)	1,25 [0,34; 4,61]	0,003 [-0,02; 0,02]
Tętniczne nadciśnienie płucne	4/288 (1%)	4/288 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00 [-0,02; 0,02]
Zwłóknienie płuc	4/288 (1%)	4/288 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00 [-0,02; 0,02]
Powikłania płucne w przebiegu twardziny układowej <sup>a</sup>	3/288 (1%)	5/288 (2%)	0,60 [0,14; 2,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	26/288 (9%)	12/288 (4%)	<b>2,17 [1,12; 4,21]</b>	<b>NNH = 20 [11; 121]</b>
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	10/288 (3%)	2/288 (1%)	<b>5,00 [1,11; 22,62]</b>	<b>NNH = 36 [19; 219]</b>
Zakażenie dróg oddechowych	3/288 (1%)	0/288 (0%)	7,00 [0,36; 134,91]	0,01 [-0,00; 0,02]
Zaburzenia serca	11/288 (4%)	11/288 (4%)	1,00 [0,44; 2,27]	0,00 [-0,03; 0,03]
Trzepotanie przedsionków	0/288 (0%)	3/288 (1%)	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6/288 (2%)	8/288 (3%)	0,75 [0,26; 2,13]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Występ krążków międzykręgowych	1/288 (<1%)	3/288 (1%)	0,33 [0,03; 3,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4/288 (1%)	1/288 (<1%)	4,00 [0,45; 35,57]	0,01 [-0,005; 0,03]
Torbiel jajnika	3/288 (1%)	0/288 (0%)	7,00 [0,36; 134,91]	0,01 [-0,003; 0,02]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3/288 (1%)	4/288 (1%)	0,75 [0,17; 3,32]	-0,003 [-0,02; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	3/288 (1%)	1/288 (<1%)	3,00 [0,31; 28,67]	0,01 [-0,01; 0,02]

Dane z raportu EMA.

a) Ang. *systemic sclerosis pulmonary*.

## 4.6. Jakość życia

### 4.6.1. Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (SGRQ)

W ocenie jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza SGRQ po 52 tyg. terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do oceny łącznej (Tabela 31), a także w domenach związanych z dolegliwościami oraz aktywnością fizyczną, natomiast NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC cechował się istotnie statystycznie gorszym wpływem na codzienne funkcjonowanie pacjentów (Tabela 32).

**Tabela 31.**  
Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	282	0,81 (0,88)	283	-0,88 (0,87)	1,69 [-0,73; 4,12]	0,17 <sup>a</sup>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

**Tabela 32.**  
Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla poszczególnych domen dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Domena	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p
<b>Dolegliwości (ang. <i>symptoms</i>)</b>	251	-1,14 (21,43)	260	-0,77 (22,62)	-0,37 [-4,19; 3,45]	bd
<b>Aktywność fizyczna (ang. <i>activity</i>)</b>	246	0,42 (19,02)	258	-0,30 (16,80)	0,72 [-2,42; 3,86]	bd
<b>Wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie (ang. <i>impact</i>)</b>	248	1,34 (17,29)	256	-1,78 (15,57)	<b>3,12 [0,24; 6,00]</b>	bd

Dane z raportu EMA. Wartości ujemne wskazują poprawę.

\* Obliczenia własne.

#### 4.6.1.1. Analiza w warstwach

W analizie warstwowej nie stwierdzono interakcji ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na płeć, wiek, rasę, region, obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I, postać SSc i stosowanie MMF (Tabela 33, Wykres 8).

**Tabela 33.**  
Analiza w warstwach dla jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

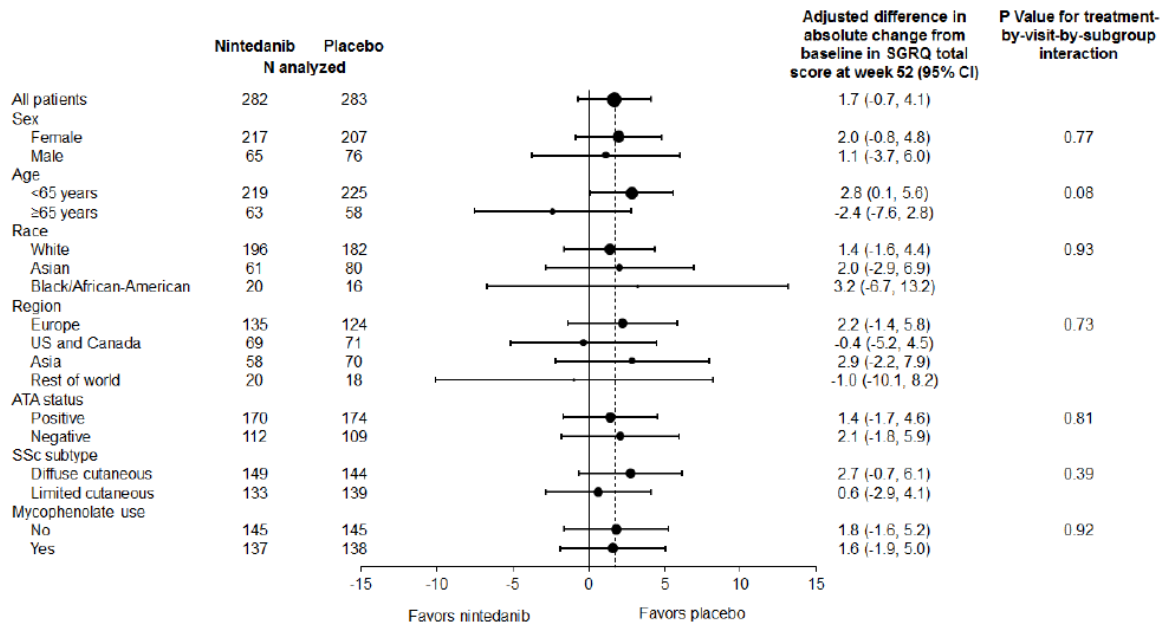
Podgrupa	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
<b>Ogółem</b>	282	283	1,7 [-0,7; 4,1]	x

Podgrupa	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*		
	N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Płeć	Kobiety	217	207	2,0 [-0,8; 4,8]	0,77
	Mężczyźni	65	76	1,1 [-3,7; 6,0]	
Wiek	<65 lat	219	225	2,8 [0,1; 5,6]	0,08
	≥65 lat	63	58	-2,4 [-7,6; 2,8]	
Rasa	Biała	196	182	1,4 [-1,6; 4,4]	0,93
	Azjatycka	61	80	2,0 [-2,9; 6,9]	
	Czarna lub Afroamerykanie	20	16	3,2 [-6,7; 13,2]	
Region	Europa	135	124	2,2 [-1,4; 5,8]	0,73
	USA i Kanada	69	71	-0,4 [-5,2; 4,5]	
	Azja	58	70	2,9 [-2,2; 7,9]	
	Pozostałe	20	18	-1,0 [-10,1; 8,2]	
Przeciwciała przeciw topoisomerazie I	Obecne	170	174	1,4 [-1,7; 4,6]	0,81
	Brak	112	109	2,1 [-1,8; 5,9]	
Postać SSc	Uogólniona skórna	149	144	2,7 [-0,7; 6,1]	0,39
	Ograniczona skórna	133	139	0,6 [-2,9; 4,1]	
Stosowanie mykofenolanu mofetylu	NIE	145	145	1,8 [-1,6; 5,2]	0,92
	TAK	137	138	1,6 [-1,9; 5,0]	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

### Wykres 8.

Analiza w warstwach dla jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD



Źródło: Distler 2019a.

#### 4.6.2. Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI po 52 tyg. terapii (Tabela 34).

Tabela 34.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI – dostosowana absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg.	bd	0,054 (0,024)	bd	0,022 (0,024)	0,032 [-0,035; 0,099]	0,34 <sup>a</sup>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

#### 4.6.3. Kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekle chorych – ocena duszności (FACIT-Dyspnea)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza FACIT-Dyspnea po 52 tyg. terapii (Tabela 35).

Tabela 35.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza FACIT-Dyspnea – dostosowana absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg.	bd	0,99 (0,42)	bd	0,34 (0,41)	0,64 [-0,51; 1,79]	0,27 <sup>a</sup>

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

#### 4.6.4. Pozostałe kwestionariusze (SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L, skala VAS)

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia wyrażonej przez absolutną zmianę względem wartości wyjściowych w odniesieniu do oceny:

- ograniczeń w codziennych czynnościach spowodowanych problemami jelitowymi przy użyciu kwestionariusza SHAQ,
- ograniczeń w codziennych czynnościach spowodowanych objawem Raynauda przy użyciu kwestionariusza SHAQ,
- ograniczeń funkcjonalnych przy użyciu kwestionariusza FACIT,
- stanu zdrowia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L,
- stanu zdrowia przy użyciu skali VAS w ocenie lekarza (Tabela 36).

Tabela 36.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariuszy SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz skali VAS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSC-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p
<b>SHAQ (skala VAS)</b>						
Nasilenie bólu	236	0,20 (2,66)	240	-0,01 (2,34)	0,21 [-0,24; 0,66]	bd
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane problemami jelitowymi	233	1,54 (3,19)	238	0,15 (2,20)	<b>1,39 [0,89; 1,89]</b>	bd
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane problemami z oddychaniem	234	0,19 (2,39)	239	0,04 (2,44)	0,15 [-0,29; 0,59]	bd
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane objawem Raynauda	233	0,35 (2,81)	238	-0,42 (2,66)	<b>0,77 [0,28; 1,26]</b>	bd
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane owrzodzeniem palców	232	0,37 (2,66)	238	-0,01 (2,50)	0,38 [-0,09; 0,85]	bd
Ogólne nasilenie choroby	234	0,11 (2,18)	239	-0,14 (2,53)	0,25 [-0,18; 0,68]	bd
<b>FACIT</b>						
Ograniczenia funkcjonalne	252	1,6 (6,4)	257	0,2 (6,3)	<b>1,40 [0,30; 2,50]</b>	bd
<b>EQ-5D-5L (skala VAS)</b>						
Samoocena stanu zdrowia	254	-2,5 (19,0)	261	1,0 (20,1)	<b>-3,50 [-6,88; -0,12]</b>	bd
<b>Ocena stanu zdrowia przez pacjenta lub lekarza (skala VAS)</b>						
Globalna ocena pacjenta	251	-0,26 (2,28)	257	-0,15 (2,27)	-0,11 [-0,51; 0,29]	bd
Globalna ocena lekarza	251	-0,15 (2,13)	257	0,26 (2,01)	<b>-0,41 [-0,77; -0,05]</b>	bd

Dane z raportu EMA. Dla FACIT oraz SHAQ wartości ujemne wskazują poprawę. Dla EQ-5D-5L oraz globalnej oceny pacjenta i lekarza na skali VAS wartości dodatnie wskazują poprawę.

\* Obliczenia własne.

#### 4.7. Wskaźnik łączonej odpowiedzi w twardzinie układowej (CRISS)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wskaźnika CRISS względem wartości wyjściowych (Tabela 37).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę wskaźnika CRISS względem wartości wyjściowych po 52 tyg. terapii był taki sam w obu grupach (po 12%; Tabela 37).

Tabela 37.

Liczba pacjentów z poprawą wskaźnika CRISS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Pacjenci z poprawą wskaźnika CRISS względem wartości wyjściowych</b>	35/288 (12%)	34/288 (12%)	1,03 [0,57; 1,88] p = 0,91	1,03 [0,66; 1,60]	0,003 [-0,05; 0,06]

Wskaźnik CRISS – wskaźnik łączonej odpowiedzi w twardzinie układowej (ang. *Combined Response Index in Systemic Sclerosis*) określany na podstawie łącznej oceny mRSS, odsetka wartości należnej FVC, oceny jakości życia HAQ-DI i w skali VAS oraz braku lub obecności znacznego pogorszeniaILD lub twardzinowego przełomu nerkowego lub niewydolności lewokomorowej serca lub tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dane z raportu EMA. Nie podano informacji o liczbie pacjentów n/N, obliczenia wykonano dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N = 288 w obu grupach).

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

## 4.8. Długoterminowe stosowanie NIN (przedłużenie badania SENSICIS – badanie SENSICIS-ON)

### 4.8.1. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się w czasie. Średnia zmiana FVC względem wartości wyjściowych (tj. wartości w momencie włączenia do badania SENSICIS-ON) u pacjentów, którzy otrzymywali NIN przez 52 tyg. w ramach przedłużenia badania SENSICIS wyniosła -51,3 ml i była zbliżona do absolutnej średniej zmiany FVC względem wartości wyjściowych u pacjentów, którzy otrzymywali NIN + SoC przez 52 tyg. w ramach fazy randomizowanej badania SENSICIS (-54,6 ml, Tabela 38, Wykres 9, Tabela 6).

W grupie otrzymującej PLC + SoC w ramach badania SENSICIS tempo pogarszania się czynności płuc było dużo wyższe, średnia absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych wyniosła -101,0 ml (Rozdz. 4.1.1, Tabela 6).

Tabela 38.

Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania SENSICIS-ON) [ml] po 52 tyg. terapii NIN stosowanym w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSICIS-ON

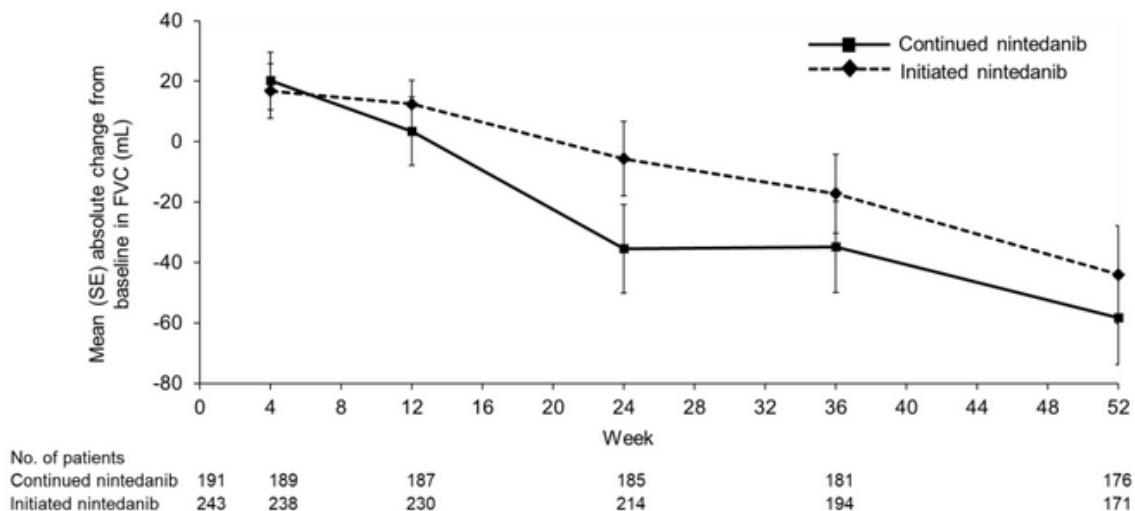
Grupa pacjentów	NIN	
	N	Średnia (SE)
<b>Pacjenci leczeni NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON ogółem</b>	444	-51,3 (11,2)
<b>Pacjenci kontynuujący leczenie NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON</b>	197	-58,3 (15,5)
<b>Pacjenci rozpoczynający leczenie NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON</b>	247	-44,0 (16,2)

Dane z publikacji Allanore 2020b.

Ogółem w badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN + SoC otrzymywane w ramach badania SENSICIS przez maksymalnie 100 tyg. oraz 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN + SoC (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC + SoC w ramach badania SENSICIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekowych otrzymujących NIN + SoC przez maksymalnie 28 dni).

**Wykres 9.**

Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania SENSIS-ON) [ml] w kolejnych punktach czasowych terapii NIN stosowanym w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSIS-ON



Źródło: Allanore 2020b.

Ogółem w badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania SENSIS przez maksymalnie 100 tyg. oraz 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC w ramach badania SENSIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekových otrzymujących NIN przez maksymalnie 28 dni).

#### 4.8.2. Zdarzenia niepożądane

Leczenie NIN w ramach badania SENSIS-ON wiązało się z wystąpieniem przynajmniej jednego AE u 98% pacjentów oraz przynajmniej jednego SAE u 23% pacjentów. Z powodu wystąpienia AE terapię zaprzestało 5% pacjentów kontynuujących leczenie NIN rozpoczęte w ramach badania SENSIS oraz 21% pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (Tabela 39).

Wśród pacjentów leczonych NIN w ramach badania SENSIS-ON najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka raportowana u 69% pacjentów (Tabela 40). Profil bezpieczeństwa NIN w badaniu SENSIS-ON był spójny z tym obserwowanym przez okres 52 tyg. w ramach badania randomizowanego SENSIS.

**Tabela 39.**

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w ramach badania SENSIS-ON po 52 tyg. terapii NIN\*

Punkt końcowy	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
	n/N (%)	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>	191/197 (97%)	243/247 (98%)
<b>SAE ogółem</b>	42/197 (21%)	60/247 (24%)
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	9/197 (5%)	53/247 (21%)

Dane z publikacji Allanore 2020b.

Ogółem w badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN + SoC otrzymywane w ramach badania SENSIS przez maksymalnie 100 tyg. oraz 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN + SoC (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC + SoC w ramach badania SENSIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekowych otrzymujących NIN + SoC przez maksymalnie 28 dni).

\* AE raportowane po 52 tyg. terapii lub do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku u pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed upływem 52 tyg.



Tabela 40.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów\* niezależnie od przyczyny wystąpienia po 52 tyg. terapii\*\* NIN stosowanego w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSISCIS-ON

Punkt końcowy	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
	n/N (%)	n/N (%)
Biegunka	134/197 (68%)	170/247 (69%)
Nudności	32/197 (16%)	60/247 (24%)
Wymioty	27/197 (14%)	53/247 (21%)
Owrzodzenie skóry	36/197 (18%)	43/247 (17%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28/197 (14%)	33/247 (13%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	27/197 (14%)	26/247 (11%)
Kaszel	24/197 (12%)	21/247 (9%)
Spadek masy ciała	14/197 (7%)	26/247 (11%)
Ból brzucha	6/197 (3%)	33/247 (13%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub obu $\geq 3$ x ULN*	3/197 (2%)	20/247 (8%)

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

Dane z publikacji Allanore 2020b.

Ogółem w badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania SENSISCIS przez maksymalnie 100 tyg. oraz 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC w ramach badania SENSISCIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekowych otrzymujących NIN przez maksymalnie 28 dni).

\* Z wyjątkiem AE oznaczonego gwiazdką, które raportowano niezależnie od częstości.

\*\* AE raportowane po 52 tyg. terapii lub do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku u pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed upływem 52 tyg.

## 5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania nintedanibu, jako ocenianej interwencji oraz mykofenolanu mofetylu, jako najczęściej stosowanego leku immunosupresyjnego w ramach terapii standardowej (SoC). W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

### Nintedanib

Na stronie EMA odnaleziono dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Ofev. Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Ofev należą:

- biegunka,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny będące konsekwencją uszkodzenia wątroby wywołane przez lek (DILI, ang. *drug-induced liver injury*),
- krwawienie,
- zawał mięśnia sercowego [61].

W dokumencie EMA podano informację, że w przypadku wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń zalecane jest postępowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ofev. W przypadku wystąpienia biegunki lub zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny zalecane jest zmniejszenie dawki leku, czasowe przerwanie leczenia lub w szczególnych przypadkach zaprzestanie leczenia. Poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny powinien być określony przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem oraz monitorowany w trakcie terapii. Pacjentów ze znanym ryzykiem krwawień należy leczyć nintedanibem wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych należy zachować ostrożność przy leczeniu, a u pacjentów z objawami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia [4, 61].

Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Ofev należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa z wyłączeniem zawału mięśnia sercowego, perforacje przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, działanie teratogenne oraz niewydolność serca. Wyżej wymienione zagrożenia wymagają jednak dalszej oceny i brak jest wystarczających dowodów na ich związek ze stosowaniem nintedanibu [61].

Na stronie EMA odnaleziono także dokument podsumowujący RMP dla produktu leczniczego Vargatef<sup>3</sup>, z którego wynika, że do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, neutropenia, sepsa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, perforacja narządów, krwawienie oraz nadciśnienie. W przypadku wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń zalecane jest postępowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vargatef (redukcja dawek leku, uważna obserwacja, w szczególnych przypadkach zaprzestanie leczenia). Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, działanie teratogenne, niewydolność wątroby, niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT [62].

Na stronach FDA oraz MHRA odnaleziono komunikat z 2020 roku o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie [63, 64].

Na stronie FDA odnaleziono ponadto komunikat z 2017 roku o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsułek (produkt leczniczy Ofev) [65].

### **Mykofenolan mofetylu**

Na stronach wszystkich ww. agencji regulatorowych odnaleziono komunikaty z 2012, 2015 oraz 2017 roku dotyczące poważnego ryzyka teratogenności związanego z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu. W komunikatach przedstawiono zalecenia dla kobiet i mężczyzn dotyczące zapobiegania ciąży podczas stosowania mykofenolanu mofetylu, a także poinformowano o wprowadzeniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego nowych przeciwwskazań tzn. u kobiet w ciąży (z wyjątkiem, gdy nie jest możliwy do zastosowania inny rodzaj terapii) oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (wymagany ujemny test ciążyowy). W związku z raportami po wprowadzeniu produktu do obrotu, które wykazały, że narażenie na mykofenolan mofetylu podczas ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty ciąży i wrodzonych wad rozwojowych, FDA wprowadziło program monitorujący urodzenia wśród kobiet leczonych mykofenolanem mofetylu [66–69].

Dodatkowo na stronach EMA, MHRA oraz URPL odnaleziono komunikaty z 2017 oraz 2018 roku, będące aktualizacją zaleceń dotyczących antykoncepcji. W dokumentach przedstawiono dowody kliniczne nie wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych lub poronień w sytuacji, gdy ojciec dziecka przyjmował leki zawierające mykofenolan mofetylu, natomiast ryzyko dla kobiet pozostało niezmiennione. Zaleca się, aby mężczyźni lub ich partnerki stosowali skuteczne metody

---

<sup>3</sup> Lek zarejestrowany w terapii raka płuca.

antykoncepcji podczas leczenia mykofenolanem mofetylu oraz przez co najmniej 90 dni po zakończeniu terapii. U kobiet w wieku rozrodczym wymagane jest stosowanie przynajmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji przed, w trakcie leczenia oraz przez 6 tygodni po zakończeniu terapii [70–72].

Na stronie MHRA odnaleziono także komunikat z 2014 roku o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia wybiórczej aplazji czerwonych krwinek w związku z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu. W przypadku jej wystąpienia personel medyczny powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii mykofenolanem mofetylu [73].

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono ponadto ostrzeżenia z 2014 oraz 2015 roku dotyczące zagrożeń wystąpienia hipogammaglobulinemii i rozstrzeni oskrzeli w związku z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu (produkt leczniczy CellCept). U pacjentów, u których występują nawracające infekcje zaleca się mierzyć stężenie immunoglobulin w surowicy. Z kolei u pacjentów, u których rozwinęły się uporczywe objawy ze strony płuc, takie jak kaszel lub duszność, należy niezwłocznie przeprowadzić badania. W obu opisywanych przypadkach zastąpienie mykofenolanu mofetylu innym lekiem immunosupresyjnym skutkowało ustąpieniem objawów [74, 75].

### **Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)**

W Aneksie (E.1) zostały przedstawione dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym, gromadzone przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- nintedanibu (produktu leczniczego Ofev oraz Vargatef, odpowiednio rok 2015 oraz 2014) zgłoszono 5 206 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (dla produktu leczniczego Ofev zgłoszono 4 302 rekordy, natomiast dla produktu leczniczego Vargatef zgłoszono 520 rekordów),
- mykofenolanu mofetylu (rok 1996) zgłoszono 32 391 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [76].

### **Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO**

Ponadto w Aneksie (E.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek:

- nintedanibu (produktu leczniczego Ofev oraz Vargatef, odpowiednio rok 2015 oraz 2014) zgłoszono 13 740 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego

zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych,

- mykofenolanu mofetylu (rok 1996) zgłoszono 52 066 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody zdarzenia należące do grupy infekcji i infestacji [77].

## 6. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne (Erre 2020 oraz Florez-Suarez 2020) obejmujące ocenę stosowania nintedanibu w populacji docelowej [59, 60].

Charakterystykę i główne wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 41). Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądu systematycznego Erre 2020 oceniano jako umiarkowaną, a Florez-Suarez 2020 jako niską (Tabela 42).

**Tabela 41.**  
Charakterystyka przeglądów systematycznych Erre 2020 oraz Florez-Suarez 2020 [59, 60]

Kryterium	Erre 2020	Florez-Suarez 2020
<b>Cel</b>	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu SSC-ILD	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu SSC-ILD
<b>Rodzaj analizy</b>	Przegląd systematyczny i metaanaliza	Przegląd systematyczny i metaanaliza
<b>Źródła informacji medycznej (data przeszukania)</b>	Scopus, EU Clinical Trials Registry EudraCT, ClinicalTrials.gov, Web of Science: Web of Science Core Collection, Biological Abstracts, KCI, Korean Journal Database, MEDLINE, Russian Science Citation Index oraz ScELO Citation Index (14 kwietnia 2020 roku)	MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials (CENTRAL) (styczeń 2015 roku – 31 lipca 2019 roku)
<b>Oceniane interwencje</b>	cyklofosfamid, MMF, cyklofosfamid + prednizon w wysokich dawkach, cyklofosfamid i następnie azatiopryna, rytuksymab, pirfenidon, NIN, pomalidomid, PLC	cyklofosfamid, MMF, cyklofosfamid + prednizon i następnie azatiopryna, NIN, pirfenidon, rytuksymab, PLC
<b>Liczba badań (liczba pacjentów)</b>	9 RCT (926), w tym 1 RCT dla NIN + SoC vs PLC + SoC (SENSCIS)	14 badań włączonych do analizy jakościowej, 3 RCT włączone do metaanalizy (882), w tym 1 RCT dla NIN + SoC vs PLC + SoC (SENSCIS)
<b>Wnioski</b>	<p>Spośród ocenianych interwencji, tylko rytuksymab w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał tempo pogarszania się czynności płuc. Należy jednak podkreślić, że w metaanalizie analizę skuteczności oparto o wyniki dla spadku FVC (% wartości należnej) oraz spadku DLCO (% wartości należnej) wyrażonych jako standaryzowana różnica średnich, natomiast dostępne wyniki z badania SENSICIS wyrażone były jako średnioroczny spadek FVC oraz średnioroczny spadek DLCO, przez co nie było możliwe ich uwzględnienie w przeprowadzanej metaanalizie sieciowej. Badania SENSICIS nie włączono zatem do metaanalizy w ramach skuteczności, ale podkreślono, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczynia się do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami odnośnie do bezpieczeństwa oraz śmiertelności. W rankingu SUCRA wykazano, że spośród analizowanych interwencji, NIN zajmuje drugie po PLC miejsce odnośnie do bezpieczeństwa terapii.</p>	<p>Spośród ocenianych interwencji jako najlepsze terapie stosowane w leczeniu SSC-ILD wskazano cyklofosfamid oraz MMF, przy czym jako preferowaną opcję leczenia z uwagi na profil bezpieczeństwa wskazano MMF.</p> <p>Udowodniono, że NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczynia się do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc. Podkreślono jednak, że nie wpływa on w sposób istotny statystycznie na inne niż płucne objawy choroby, takie jak zmiany skórne lub jakość życia chorych. Istnieje zatem potrzeba dalszych dowodów naukowych dotyczących stosowania NIN w populacji z SSC-ILD.</p>
<b>Ocena w skali AMSTAR2</b>	Umiarkowana (>1 wada/słabość w domenach niekrytycznych)	Niska (1 wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych)

SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*), sposób raportowania rankogramu umożliwiającego jednoczesne porównanie kilku interwencji poprzez określenie prawdopodobieństwa zajęcia określonego miejsca w sieci przez każdą z interwencji

**Tabela 42.**  
**Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne**

Domena	Erre 2020	Florez-Suarez 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	0	1
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2	3
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Umiarkowana	Niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

## 7. Wnioski

### **Stosowanie NIN u pacjentów z SSc-ILD pozwala na znaczne zmniejszenie progresji choroby wyrażone zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc.**

W badaniu SENSCIS udowodniono, że u pacjentów leczonych NIN dodanym do SoC po 52 tyg. stosowania terapii średni roczny spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów leczonych PLC dodanym do SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o 44%. Wyniki wskazujące na wyższą skuteczność NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC były spójne w szeregu testowanych subpopulacji, w tym niezależnie od stosowania mykofenolanu mofetylu, wartości wyjściowej wyrażonej jako odsetek wartości należnej FVC i stopnia zwłóknienia płuc. Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się w czasie, co potwierdzono w ramach przedłużenia badania SENSCIS (SENSCIS-ON).

Terapia NIN nie wpływała na nasilenie zmian skórnych związanych z przebiegiem SSc-ILD. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy NIN i PLC w odniesieniu do oceny zmian skórnych pacjentów zarówno dotyczących zgrubienia skóry ocenianego na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana, jak i stopnia owrzodzenia paliczków (ang. *net digital ulcer burden*).

Ryzyko większości zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupami NIN i PLC, w tym w szczególności zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC częściej raportowano zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zmniejszony apetyt oraz spadek masy ciała. Natomiast wśród leczonych NIN + SoC rzadziej w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC + SoC występowały kaszel oraz zakażenie dróg oddechowych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem była biegunka, której ryzyko w grupie NIN + SoC było wyższe niż w grupie PLC + SoC (76% vs 32%), przy czym u większości pacjentów miała ona charakter łagodny lub umiarkowany i ustąpiła u niemal wszystkich pacjentów, którzy doświadczyli tej dolegliwości (93%).

Profil bezpieczeństwa NIN z przedłużenia badania SENSCIS (SENSCIS-ON) był zgodny z profilem obserwowanym przez okres 52 tyg. w ramach badania SENSCIS.

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC nie pogarsza w sposób istotny ogólnej jakości życia pacjentów. Pomędzy NIN + SoC i PLC + SoC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do ogólnej jakości życia pacjentów ocenianej przy użyciu kwestionariusza SGRQ, a także oceny niepełnosprawności (HAQ-DI) oraz oceny dolegliwości w postaci duszności (FACIT-Dyspnea).



## 8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze ograniczenia, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Skuteczność NIN potwierdzono w odniesieniu do zahamowania spadku FVC, który jest parametrem czynnościowym, odzwierciedlającym stopień zaawansowania zwłóknienia płuc i zalecanym przez agencje regulatorowe (w tym FDA), jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dotyczących ILD, które jest chorobą przewlekłą i postępującą, dlatego wykazanie wpływu na śmiertelność wymagałoby prowadzenia badań klinicznych z wieloletnim okresem obserwacji, co wobec braku skutecznych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania byłoby trudne zarówno ze względów etycznych, jak również organizacyjnych. FVC jest wprawdzie zastępczym punktem końcowym, ale o potwierdzonej zależności pomiędzy spadkiem należnej wartości FVC a zwiększoną śmiertelnością pacjentów [3].
2. Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej NIN stosowanego w populacji docelowej. Rejestracja NIN w terapii pacjentów z SSc-ILD nastąpiła jednak stosunkowo niedawno (kwiecień 2020 roku), zatem w niedługim czasie można spodziewać się tego typu doniesień.
3. Badanie RCT przeprowadzono w rocznym okresie interwencji. Aczkolwiek zaplanowano również ocenę długoterminowych efektów leczenia w ramach przedłużenia badania SENSICIS (SENSICIS-ON), którego wyniki cząstkowe (z pierwszej analizy pośredniej dla 52-tygodniowego leczenia – zatem dla części pacjentów dostępne są już wyniki 2-letniej terapii) są już dostępne i zostały zaprezentowane w ramach niniejszej analizy klinicznej.

## 9. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (SENSCIS) porównujące 52-tygodniową terapię nintedanibem z placebo (NIN vs PLC). Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej badania SENSISCIS dopuszczane było stosowanie terapii standardowej (SoC) obejmującej leczenie immunosupresyjne (m.in. mykofenolan mofetylu, metotreksat, prednizon). Badanie SENSISCIS stanowi dużą (ponad 500 pacjentów) próbę kliniczną z randomizacją, cechującą się niskim ryzykiem błędu systematycznego, którą przeprowadzono także w polskich ośrodkach. Uogólnioną postać SSc rozpoznano u 52% chorych biorących udział w badaniu, natomiast u pozostałych występowała postać ograniczona, skórna. Obecność przeciwciał przeciw topoisomerasie I, świadczących o postępującej SSc-ILD [78], stwierdzono u 60% pacjentów.

W ramach terapii standardowej (SoC) w obu grupach badania SENSISCIS prawie połowa pacjentów stosowała mykofenolan mofetylu, a niecałe 10% chorych stosowało metotreksat. Kortykosteroidy, które można stosować w monoterapii lub dodane do innego leczenia, w momencie rozpoczęcia badania przyjmowało ok. 50% pacjentów<sup>4</sup>. Ponadto w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby możliwe było zastosowanie innej terapii immunosupresyjnej obejmującej m.in. azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę A czy prednizon w wysokich dawkach (Aneks C.1, Tabela 49).

. Wydaje się zatem, że praktyka kliniczna odnośnie do rozpowszechnienia leków immunosupresyjnych w Polsce jest zbliżona do warunków, w jakich realizowano badanie SENSISCIS.

Populację wnioskowaną stanowią chorzy ze źle rokującą, aktywną i postępującą SSc-ILD oraz pacjenci z zaawansowaną SSc-ILD (Rozdz. 1.2).

<sup>4</sup> Dane z publikacji Maher 2020a [39]. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym Vonk 2019 [47] podano, że 72% chorych z grupy badanej i 66% chorych z grupy kontrolnej otrzymywało kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia badania (baseline), w trakcie leczenia badanym lekiem lub po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem (do 52 tyg.). Nie podano informacji czy kortykosteroidy stosowano stale, czasowo, czy tylko w przypadku zaostrzeń.

Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania SENSISC wskazuje, że u większości pacjentów choroba była aktywna i zaawansowana. Zdecydowaną większość populacji (77%) stanowili pacjenci ze zwłóknieniem płuc wynoszącym co najmniej 20%, a zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmowały średnio 36% powierzchni płuc. Natomiast wartość FVC wynosiła średnio 73% wartości należnej, przy czym większość populacji (69%) stanowili pacjenci z wartością FVC wynoszącą <80% wartości należnej.

W badaniu SENSISC wykazano, że stosowanie NIN wiązało się ze znacznym spowolnieniem progresji choroby wyrażone zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc. Po 52 tyg. terapii średni spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów otrzymujących placebo dodane do SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o 44%. Redukcja tempa utraty czynności płuc była zatem podobna do tej obserwowanej w badaniach klinicznych dotyczących idiopatycznego zwłóknienia płuc (INPULSIS), gdzie stosowanie NIN w porównaniu z PLC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o 49% [13]. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu SENSISC krzywe zmian FVC w grupach leczonych NIN i PLC do około 12 tygodnia terapii przebiegają podobnie, natomiast później następuje ich rozdzielenie. W grupie kontrolnej następuje stała, postępująca progresjaILD, natomiast w grupie badanej można zaobserwować stabilizację i zahamowanie postępu choroby (Rozdz. 4.1.1, Wykres 3). Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że korzyści z terapii były niezależnie od charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz ewentualnego stosowania dodatkowych terapii np. mykofenolanu mofetylu.

W badaniu SENSISC pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana FVC, która należy wprawdzie do zastępczych punktów końcowych, przy czym w wielu badaniach wykazano, że spadek należnej wartości FVC koreluje ze zwiększoną śmiertelnością [3]. Z tego też względu FDA uznaje FVC za tradycyjny zastępczy punkt końcowy (surogat) pozwalający ocenić skuteczność zastosowanej terapii wILD [79]. Z kolei EMA uznała, że FVC był właściwie dobranym pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu dotyczącym rejestracji nintedanibu w terapiiILD [80]. W pracy Sobański et al, opartym o dane ponad 850 pacjentów z SSc-ILD z europejskiej bazy EUSTAR wykazano, że następujący w ciągu 1 roku spadek FVC o > 10% wartości należnej jest czynnikiem prognostycznym śmiertelności pacjentów ( $p < 0,001$ ) [81]. Z kolei w ramach badania Hoffmann-Vold 2019 wykazano, że progresjaILD zdefiniowana jako spadek wartości należnej FVC była związana z pogorszeniem przeżycia całkowitego, a także niższym prawdopodobieństwem przeżycia rocznego (96% vs 100%), 5-letniego (79% vs 85%) i 10-letniego (59% vs 78%;  $p$  dla wszystkich porównań = 0,018) w porównaniu z pacjentami ze stabilnym FVC [82].

Najnowsze dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie terapii przeciwwłóknieniowej (jaką jest NIN) u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF) wydłuża ich przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami nie stosującymi NIN. Na podstawie danych pochodzących z europejskiego rejestru EMPIRE wykazano, że stosowanie NIN w porównaniu z pirfenidonem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z IPF (mediana przeżycia

całkowitego 56,3 mies. vs 38,7 mies.,  $p = 0,003$ ), podobnie jak stosowanie NIN i pirfenidonu zamiennie (ang. *treatment switch*, pacjenci leczeni NIN i następnie pirfenidonem lub odwrotnie) w porównaniu z innymi terapiami lub brakiem leczenia (mediana przeżycia całkowitego 71,9 mies. vs 21,4 mies.,  $p < 0,001$ ) [83]. Z kolei w publikacji Lancaster 2019, w której analizowano wpływ stosowania NIN na przeżycie pacjentów z IPF w oparciu o wyniki pochodzące z 6 badań klinicznych, średni czas przeżycia całkowitego pacjentów oszacowano na 11,6 roku u pacjentów leczonych NIN w porównaniu z 3,7 roku u pacjentów otrzymujących PLC [84]. Na podstawie wyników z badań randomizowanych oceniających terapię NIN w porównaniu z PLC wśród pacjentów z IPF (TOMORROW oraz INPULSIS) udowodniono także, że stosowanie NIN w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu w trakcie leczenia ( $HR = 0,57$  [0,34; 0,97], a ponadto o 30% zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [85]. Biorąc pod uwagę podobieństwa w procesie patofizjologicznym obu chorób, jak i zgodny wpływ NIN na redukcję tempa pogarszania się czynności płuc w obu jednostkach chorobowych można przewidywać, że korzystny wpływ NIN na przeżycie pacjentów wykazywany w populacji z IPF odnosi się również do populacji z SSc-ILD.

NIN nie ma wpływu na zmiany skórne w przebiegu SSc. Zarówno w grupie pacjentów leczonych NIN + SoC, jak i leczonych PLC + SoC zgrubienie skóry po upływie 52 tyg. terapii zmniejszyło się względem wartości wyjściowych, co jest spójne z przebiegiem SSc po kilku latach od wystąpienia jej pierwszych objawów [13].

Profil bezpieczeństwa nintedanibu był już wcześniej oceniany w badaniach klinicznych dotyczących idiopatycznego włóknienia płuc (INPULSIS) oraz innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym (INBUILD), a ryzyko i charakter zdarzeń niepożądanych było porównywalne, jak w badaniu dla SSc-ILD (SCENCIS), w którym odsetek pacjentów z AE ogółem oraz SAE w grupie NIN był porównywalny jak w grupie PLC. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniu SENCIS była biegunka, przy czym u większości pacjentów miała ona charakter łagodny lub umiarkowany i ustąpiła u niemal wszystkich pacjentów, którzy doświadczyli tej dolegliwości (93%). Ponadto 80% pacjentów ukończyło pełny 52-tygodniowy okres leczenia NIN. Podkreślić też trzeba, że stosowanie NIN w porównaniu z PLC nie pogorszyło ogólnej jakości życia pacjentów.

Najnowsze dane wskazują, że efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się również w dłuższym horyzoncie czasowym. Pacjenci, którzy ukończyli fazę zaślepioną badania SENCIS otrzymali możliwość kontynuacji terapii w ramach badania SENCIS-ON. Aktualnie dostępne są dane obejmujące 2-letni okres obserwacji, a uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że w pierwszym roku terapii NIN średni spadek FVC był porównywalny, jak w drugim roku leczenia tym preparatem (51 vs 55 ml), podczas gdy w grupie placebo, stosującej równocześnie aktualnie dostępne leki immunosupresyjne (SoC), roczny spadek FVC był około 2-krotnie większy i wynosił 101 ml. Profil bezpieczeństwa NIN obserwowany w okresie przedłużenia badania był zbliżony, jak podczas fazy zaślepionej badania.

Skuteczność NIN udokumentowana została również w innych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc – poza SSc-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang.

*Idiopathic pulmonary fibrosis*) i inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD; ang. *progressive fibrosing interstitial disease*), w których lek uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej, a w przypadku IPF także refundację w Polsce. Co więcej, w październiku 2020 roku oraz w styczniu 2021 roku NIN uzyskał pozytywną opinię Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych odpowiednio we wskazaniach: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) oraz przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [86, 87].

W toku przeszukania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa NIN oraz innych terapii (cyklofosfamid, MMF, cyklofosfamid + prednizon w wysokich dawkach, cyklofosfamid +/- prednizon i następnie azatiopryna, rytuksymab, pirfenidon, pomalidomid) w populacji pacjentów z SSc-ILD [59, 60]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami odnośnie do śmiertelności, przy czym dane dla NIN pochodziły z badania SENCIS, które nie było zaplanowane do oceny śmiertelności. W obu przeglądach systematycznych podkreślono, że NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczynia się do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc. W rankingu SUCRA wykazano natomiast, że spośród analizowanych interwencji NIN zajmuje drugie po PLC miejsce odnośnie do bezpieczeństwa terapii.

Podsumowując, nintedanib (Ofev®) to pierwszy lek zarejestrowany w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD). Jego mechanizm działania umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu włóknienia płuc występującego w przebieguILD, stanowiącego jedną z najgorzej rokujących manifestacji SSc. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem progresji choroby wyrażonym poprzez zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, PF-ILD), a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmujące dolegliwości ze strony układu pokarmowego są krótkotrwałe i ustępują u znacznej większości pacjentów.

## 10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 43.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2, Aneks A1 APD, Rozdz. 7
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Aneks A1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 6
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2, Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5, Aneks E
<b>§ 4.4</b>	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

## 11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (2.9.2020).
  2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (5.2.2021).
- 
4. ChPL Ofev (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf) (2.2.2021).
  5. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (2.9.2020).
  6. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (2.9.2020).
  7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (2.9.2020).
  8. Allanore Y, Khanna D, Volkman E, Stock C, Gahlemann M, Schoof N, Distler O, Maher T. (2019) Improvement and Stabilization of Lung Function in Patients with SSc-ILD Treated with Nintedanib vs Placebo in a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial: Proportions of Patients with FVC Changes Using Cutoffs Previously Proposed to Define Minimally Clinically Important Differences. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):1209–1210.
  9. Allanore Y, Steen V, Kuwana M, Denton C, Matucci-Cerinic M, Volkman E, Khanna D, Wachtlin D, Gahlemann M, Quresma M, Alves M, Distler O. (2020) Thu0330 Effects of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Ild (ssc-Ild) and Differing Extents of Skin Fibrosis: Further Analyses of the Sencis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):395–396.
  10. Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, Okamoto M, Swarnakar R, Zeng X, Zou H, Meng X, Gahlemann M, Alves M, Kuwana M, SENSCIS trial investigators. (2020) Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSCIS trial. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.005. Online ahead of print. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212534520301568?via%3Dihub> (5.2.2021).
  11. Cottin V, Distler O, Distler J, Brown K, Varga J, Coeck C, Schmidt H, Highland K. (2016) Design of a randomized, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *QJM: An International Journal of Medicine* 109(Issue suppl\_1):P068.
  12. Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, Varga J, Coeck C, Gahlemann M, Sauter W, Schmidt H, Highland KB, SENSCIS™ trial investigators. (2017) Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin. Exp. Rheumatol.* 35 Suppl 106(4):75–81.
  13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine* 380(26):2518–2528.
  14. Distler O, Highland K, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Kuwana M, Maher TM. (2019) OP0017 Nintedanib reduced decline in forced vital capacity across subgroups of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial. *Ann Rheum Dis* 78(Suppl 2):75.
  15. Distler O, Highland K, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Kuwana M, Maher T. (2019) P19 Nintedanib reduced decline in forced vital capacity across subgroups of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS® trial. *Swiss Medical Weekly* 149(Suppl. 238):12S.
  16. Distler O, Highland K b., Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M d., Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher T m., i in. (2019) Nintedanib Reduces Lung Function Decline in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Results of the SENSCIS Trial. *Am J Respir Crit Care Med* (199):A7360.

17. Distler O, Highland K, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Kuwana M, Maher M. (2019) Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): The SENSCIS Trial. *Am J Respir Crit Care Med* (199):A5963.
18. Distler O, Highland K, Mayes M, Kuwana M, Saketkoo L, Vonk M, Kreuter M. (2019) Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in the SENSCIS Trial: Subgroup Analysis Based on Demographic Characteristics. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):1215–1218.
19. Distler O, Highland K, Hoffmann-Vold AM, Kowal-Bielecka O, Walker U, Galdo FD, Vonk M, Hummers L, Erhardt E, Quaresma M, Alves M, Smith V. (2020) Sat0313 Correlation Between Progression of Skin Fibrosis and Progression of Interstitial Lung Disease (ild) in Patients with Ssc-Ild: Data from the Sencsis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):1101–1102.
20. Distler O, Khanna D, Allanore Y, Hoffmann-Vold A m., Sfikakis P, Valentini G, Maher T m., Aringer M, Meng L, Alves M, Gahlemann M, Quaresma M, Kuwana M, on behalf of the SENSCIS trial investigators. Lung Function Decline in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) by Time Since First Non-Raynaud Symptom: Subgroup Analysis of the SENSCIS Trial. *American Thoracic Society International Conference Abstracts; 2020; A37. ILD THERAPY I,A1524–A1524.*
21. Fischer A, Distler O, Khanna D, Allanore Y, Hoffmann-Vold A, Valentini G, Maher T. (2019) Lung Function Decline in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in the SENSCIS Trial: Subgroup Analysis by Time Since First Non-Raynaud Symptom. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):2899–2901.
22. Goh N, Denton C p., Lynch D a., Maher T m., Smith V, Prasse A, Cottin V, Spiera R, Stock C, Gahlemann M, Alves M, Wells A u., on behalf of the SENSCIS trial investigators. Effect of Nintedanib in Patients with Limited and Extensive Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Data from the SENSCIS Trial. *American Thoracic Society International Conference Abstracts; 2020; A37. ILD THERAPY I,A1525–A1525.*
23. Highland K, Distler O, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M, Raghu G, Sauter W, Girard M, Kohlbrenner V, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Kuwana M, Maher TM. (2019) OP0242 Safety profile of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Rheum Dis* 78(Suppl 2):200.
24. Highland KB, Azuma A, Fischer A, Kuwana M, Maher TM, Mayes MD, Raghu G, Girard M, Alves M, Gahlemann M, Distler O. (2019) Changes in FVC in the SENSCIS trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD). *European Respiratory Journal* 54(suppl 63):RCT1882.
25. Highland KB, Kuwana M, Azuma A, Fischer A, Maher TM, Mayes MD, Raghu G, Girard M, Kohlbrenner V, Clerisme-Beaty E, Alves M, Distler O. (2019) Dose adjustments in the SENSCIS trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD). *European Respiratory Journal* 54(suppl 63):PA4731.
26. Highland K, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton C, Distler J, Hoffmann-Vold A. (2019) Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease by Use of Mycophenolate at Baseline: Subgroup Analysis of the SENSCIS Trial. *Arthritis and Rheumatology* 71(suppl 10):3265–3268.
27. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, i in. (2021) Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSCIS trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 9(1):96–106.
28. Humphries S, Hachulla E, Hamblin M, Ogura T, Wormanns D, Ittrich C, Risse F, Alves M, Gahlemann M, Lynch D. (2020) Changes in Imaging Markers in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) Treated with Nintedanib: Sub-Study of the SENSCIS Trial. *Arthritis Rheumatol.* 72(suppl 10):A1382.
29. Jouneau S, Lescoat A, Crestani B, Riemekasten G, Kondoh Y, Smith V, Patel N m., Huggins J t., Stock C, Gahlemann M, Alves M, Denton C p., on behalf of the SENSCIS trial investigators. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) by Body Mass Index (BMI) at Baseline: Subgroup Analysis of the SENSCIS Trial. *American Thoracic Society International Conference Abstracts; 2020; A37. ILD THERAPY I,A1526–A1526.*
30. Kreuter M, Hoffmann-Vold A, Matucci-Cerinic M, Saketkoo L, Highland K, Wilson H, Alves M. (2019) Health-Related Quality of Life in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Impact of Lung Function on Patient-Reported Outcomes in a Randomized Phase III Trial. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):2955–2957.
31. Kreuter M, Nunes H, Criner GJ, Sfikakis P, Stevens W, Miede C, Quaresma M, Alves M, Raghu G. (2020) FVC decline in patients with SSc-ILD by use of anti-acid therapy. *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):3394.
32. Kreuter M, Highland KB, Kuwana M, Azuma A, Maher T, Mayes MD, Raghu G, Girard M, Kohlbrenner V, Clerisme-Beaty E, Alves M, Distler O. Dose adjustments in the SENSCIS Trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)\*. 61. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.; marzec 2020; Pneumologie,74(S 1):P151.*



33. Kreuter M, Highland KB, Azuma A, Kuwana M, Maher TM, Mayes MD, Raghu G, Girard M, Alves M, Gahlemann M, Distler O. Changes in FVC in the SENSISC Trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)\*. 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; marzec 2020; *Pneumologie*,74(S 1):P154.
34. Kuwana M, Highland K, Gahlemann M, Denton C, Fischer A, Mayes M, Steen V. (2019) Effects of Nintedanib in Patients with Diffuse and Limited Cutaneous Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSISC Trial. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):2927–2929.
35. Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A, Ugai H, Gahlemann M, Takehara K, Azuma A. (2020) Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSISC trial. *Modern Rheumatology* 31(1):141–150.
36. Lescoat A, Jouneau S, Crestani B, Riemekasten G, Kondoh Y, Smith V, Patel N, Huggins J, Stock C, Gahlemann M, Alves M, Denton C. (2020) Sat0329 Is the Rate of Lung Function Decline the Same in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Ild (ssc-Ild) Who Experience Weight Loss? Data from the Senscis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):1110–1110.
37. Maher T, Distler O, Azuma A, Fischer A, Highland KB, Kuwana M, Mayes MD, Wachtlin D, Alves M, Gahlemann M, Stowasser S, Raghu G. (2019) Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing FVC at baseline: the SENSISC trial. *European Respiratory Journal* 54(suppl 63):OA3599.
38. Maher T, Highland K, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes M, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Kohlbrenner V, Kuwana M, Distler O. (2019) FRI0301 Gastrointestinal adverse events in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) treated with nintedanib: data from the SENSISC trial. *Ann Rheum Dis* 78(Suppl 2):831.
39. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkmann ER, Aringer M, Castellvi I, Cutolo M, Stock C, Schoof N, Alves M, Raghu G, SENSISC trial investigators. (2020) Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of the SENSISC trial. doi: 10.1002/art.41576. Online ahead of print. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.41576> (5.2.2021).
40. Maher T m., Distler O, Allanore Y, Ogura T, Varga J, Vettori S, Crestani B, von Wangenheim U, Quaresma M, Alves M, Stowasser S, Assassi S, on behalf of the SENSISC trial investigators. (2020) Effect of Nintedanib on Progression of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) Beyond 52 Weeks: Data from the SENSISC Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201:A4558–A4558.
41. Mayes M, Highland K, Gahlemann M, Fischer A, Raghu G, Girard M, Alves M, Stowasser S, Distler J, Matucci-Cerinic M, Volkmann E. (2019) Effect of Anti-Topoisomerase I Antibody Status on Decline in Lung Function in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Data from the SENSISC Trial. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):2913–2915.
42. Prasse A, Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Kuwana M, Maher TM. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): the SENSISC trial\*. 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; marzec 2020; *Pneumologie*,74(S 1):P156.
43. Prasse A, Maher TM, Distler O, Azuma A, Highland KB, Kuwana M, Mayes MD, Wachtlin D, Alves M, Gahlemann M, Stowasser S, Raghu G. Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing FVC at baseline: the SENSISC Trial\*. 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; marzec 2020; *Pneumologie*,74(S 1):P155.
44. Raghu G, Distler O, Azuma A, Fischer A, Highland KB, Kuwana M, Mayes MD, Wachtlin D, Stowasser S, Alves M, Gahlemann M, Maher TM. (2019) Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing extents of lung fibrosis: the SENSISC trial. *European Respiratory Journal* 54(suppl 63):PA5193.
45. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, Costabel U, von Wangenheim U, Kohlbrenner V, Gahlemann M, Alves M, Distler O, SENSISC trial investigators. (2020) Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSISC trial. *Ann Rheum Dis* 79(11):1478–1484.
46. Volkmann E, Vettori S, Varga J, Herrick A, Cutolo M, Cordeiro A, Azevedo VF, Johnson S, Stock C, Gahlemann M, Moros L, Alves M, Mayes M. (2020) Sat0345 Is There a Difference Between the Sexes in the Rate of Progression of Systemic Sclerosis-Associated Ild (ssc-Ild)? Data from the Senscis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):1118–1119.
47. Vonk M, Distler O, Furst D, Hachulla E, Johnson S, Assassi S, Meng L. (2019) Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSISC Trial by Corticosteroid Use. *Arthritis and Rheumatology* 71(Suppl 10):2925–2927.
48. Wiewrodt R, Vonk M, Distler O, Furst D, Hachulla E, Johnson S, Assassi S, Meng L, Quaresma M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Wuyts WA. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSISC Trial by Corticosteroid Use\*. 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.; marzec 2020; *Pneumologie*,74(S 1):P158.

49. Wiewrodt R, Raghu G, Distler O, Azuma A, Highland KB, Kuwana M, Mayes MD, Wachtlin D, Stowasser S, Alves M, Gahlemann M, Maher TM. Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing extents of lung fibrosis: the SENCIS trial\*. 61. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.*; marzec 2020; *Pneumologie*,74(S 1):P157.
50. Wuyts WA, Azuma A, Distler JHW, Sondergaard K, Proudman S, Cottin V, Erhardt E, Quaresma M, Gahlemann M, Alves M, Maher TM. (2020) Effects of nintedanib in patients with SSc-ILD and preserved and highly impaired lung function. *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):3393.
51. EMA. (2020) EMA/CHMP/155527/2020 Ofev Nintedanib - assessment report. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (3.8.2020).
52. FDA. (2019) NDA 205832/S-012 FDA Briefing Document Arthritis Advisory Committee Meeting - Nintedanib. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/129232/download> (3.8.2020).
53. ClinicalTrials.gov. NCT02597933 A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> (3.8.2020).
54. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2015-000392-28 SENCIS®: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with 'Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000392-28/results> (3.8.2020).
55. International Clinical Trials Registry Platform. (2016) CTRI/2016/02/006617 A Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Treatment for at Least 52 Weeks in Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). Dostęp: [http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf\\_generate.php?trialid=14033&EncHid=&modid=&compid=%27,%2714033det%27](http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=14033&EncHid=&modid=&compid=%27,%2714033det%27) (3.8.2020).
56. Allanore Y, Vonk M, Azuma A, Mayes M, Gahlemann M, James A, Kohlbrenner V, Stowasser S, Highland K. (2020) Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Interim Analysis of SENCIS-ON [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 72(suppl 10):A2040.
57. ClinicalTrials.gov. NCT03313180 A Trial to Evaluate the Safety of Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03313180> (26.11.2020).
58. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2016-003403-66 An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with 'Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003403-66/DK> (26.11.2020).
59. Erre GL, Sebastiani M, Fenu MA, Zinellu A, Floris A, Cavagna L, Renzoni E, Manfredi A, Passiu G, Woodman RJ, Mangoni AA. (2020) Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 9(2560):1–18.
60. Flórez-Suárez JB, Maldonado-Cañón K, Londoño J, Méndez-Patarroyo P, Quintana-López G. (2020) Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)* 27:146–169.
61. EMA. (2020) Summary of risk management plan for Ofev (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (28.8.2020).
62. EMA. (2015) Summary of risk management plan for Vargatef (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (28.8.2020).
63. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.8.2020).
64. MHRA. (2020) Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection> (28.8.2020).
65. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.8.2020).
66. URPL. (2017) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg, tabletki powlekane (Mykofenolan mofetylu: ważne nowe zalecenia dla kobiet i mężczyzn dotyczące zapobiegania ciąży). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produktu-leczniczego-mycophenolate> (8.10.2020).
67. EMA. (2015) EMA recommends additional measures to prevent use of mycophenolate in pregnancy. Pregnant women must not be exposed unless there is no suitable alternative to prevent transplant rejection. Dostęp:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommends-additional-measures-prevent-use-mycophenolate-pregnancy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommends-additional-measures-prevent-use-mycophenolate-pregnancy_en.pdf) (8.10.2020).
68. FDA. (2012) Important safety information for prescribers of mycophenolate. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/86072/download> (8.10.2020).
  69. MHRA. (2015) Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid: new pregnancy-prevention advice for women and men. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-mycophenolic-acid-new-pregnancy-prevention-advice-for-women-and-men> (8.10.2020).
  70. URPL. (2018) Mykofenolan mofetylu (MMF)/kwas mykofenolowy (MPA): aktualizacja zaleceń dotyczących antykoncepcji. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/mykofenolan-mofetylu-mmfkwas-mykofenolowy-mpa-aktualizacja-zalece%C5%84-dotycz%C4%85cych-antykoncepcji> (8.10.2020).
  71. EMA. (2017) Mycophenolate: updated recommendations for contraception for men and women. Recommendations updated to reflect level of risk to unborn babies following organ transplantation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/mycophenolate-updated-recommendations-contraception-men-women\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/mycophenolate-updated-recommendations-contraception-men-women_en.pdf) (8.10.2020).
  72. MHRA. (2018) Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid: updated contraception advice for male patients. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-mycophenolic-acid-updated-contraception-advice-for-male-patients> (8.10.2020).
  73. MHRA. (2014) Mycophenolate mofetil: pure red cell aplasia. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-pure-red-cell-aplasia> (8.10.2020).
  74. URPL. (2014) Mykofenolan mofetylu (CellCept): nowe ostrzeżenia dotyczące zagrożeń wystąpienia hipogammaglobulinemii i rozstrzeni oskrzeli. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/mykofenolan-mofetylu-cellcept-nowe-ostrze%C5%BCenia-dotycz%C4%85ce-zagro%C5%BCe%C5%84-wyst%C4%85pienia-hipogammaglobulinemii> (8.10.2020).
  75. MHRA. (2015) Mycophenolate mofetil (CellCept) and mycophenolic acid: risk of hypogammaglobulinaemia and risk of bronchiectasis. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-mycophenolic-acid-risk-of-hypogammaglobulinaemia-and-risk-of-bronchiectasis> (8.10.2020).
  76. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (28.8.2020).
  77. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.8.2020).
  78. Krasowska D, Rudnicka L, Dańczak-Pazdrowska A, Chodorowska G, Woźniacka A, Lis-Święty A, Czuwara J, Maj J, Majewski S, Sysa-Jędrzejowska A, Wojas-Pelc A. (2017) Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: diagnosis and monitoring. *Przegl Dermatol* 104(5):483–498.
  79. FDA. (2020) FDA approves first treatment for patients with rare type of lung disease. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-rare-type-lung-disease> (20.7.2020).
  80. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P. (2019) The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011–2018. *PLoS Med* 16(9):e1002873.
  81. Sobański V, de Vries-Bouwstra J, Hoffmann-Vold AM, Huscher D, Alves M, Matucci-Cerinic M, Li M, Valentini G, Cziráj L, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Schoof N, Distler O. Association of short-term longitudinal changes in clinical and physiologic variables with overall survival in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Annual Meeting of the American College of Rheumatology*; 19 październik 2018; Chicago, Illinois, USA. .
  82. Hoffmann-Vold A-M, Fretheim H, Halse A-K, Seip M, Bitter H, Wallenius M, Garen T, Salberg A, Brunborg C, Midtvedt Ø, Lund MB, Aaløkken TM, Molberg Ø. (2019) Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200(10):1258–1266.
  83. Vasakova M, Sterclova M, Mogulkoc N, Lawandowska K, Müller V, Hajkova M, Jovanovic D, Tekavec-Trkanjec J, Kramer M, Studnicka M, Stoeva N, Littnerova S, Hejduk K, Dusek L. Long-term overall survival and progression-free survival in idiopathic pulmonary fibrosis treated by pirfenidone or nintedanib or their switch. Real world data from the EMPIRE registry. *European Respiratory Society Annual Meeting*; 28 wrzesień 2019; Madrid, Spain. *European Respiratory Journal*,54:PA4720.
  84. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, Quaresma M, Stowasser S, Richeldi L. (2019) Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respiratory Research* 6(1):e000397.
  85. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. (2016) Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 113:74–79.
  86. AOTMiT. (2020) Ofev, nintedanib, kapsułki miękkie we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 219/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materiały-2020/6979-219-2020-zlc> (18.12.2020).

87. AOTMiT. (2021) Ofev, nintedanib, kapsułki miękkie we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 317/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7180-317-2020-zlc> (2.2.2021).

## 12. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	14
Tabela 2.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	20
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SENSISCIS leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC .....	24
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badania SENSISCIS wg skali Cochrane .....	25
		
Tabela 6.	Spadek FVC oraz absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	34
Tabela 7.	Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	35
Tabela 8.	Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	36
Tabela 9.	Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	36
Tabela 10.	Liczba pacjentów z minimalną klinicznie istotną różnicą w FVC w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	37
Tabela 11.	Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	38
Tabela 12.	Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	39
Tabela 13.	Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	40
Tabela 14.	Względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	40
Tabela 15.	Analiza w warstwach dla absolutnej zmiany mRSS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	40
Tabela 16.	Absolutna zmiana owrzodzenia paliczek względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	42
Tabela 17.	Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	42
Tabela 18.	Czas do zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	42
Tabela 19.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	43
Tabela 20.	Redukcja dawek oraz tymczasowe przerwanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	43
Tabela 21.	Czas trwania tymczasowego przerwania terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	43
Tabela 22.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	44
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów* dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	45
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >5% pacjentów* dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	46
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii raportowane u >2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	47
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku raportowane u >2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	47
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania terapii raportowane u >2 pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	47
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane związane z biegunką dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	48

Tabela 29.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	49
Tabela 30.	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >1% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	49
Tabela 31.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	51
Tabela 32.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla poszczególnych domen dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	51
Tabela 33.	Analiza w warstwach dla jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	51
Tabela 34.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI – dostosowana absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	53
Tabela 35.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza FACIT-Dyspnea – dostosowana absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	53
Tabela 36.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariuszy SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz skali VAS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	54
Tabela 37.	Liczba pacjentów z poprawą wskaźnika CRISS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	55
Tabela 38.	Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania SENSISCIS-ON) [ml] po 52 tyg. terapii NIN stosowanym w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSISCIS-ON.....	55
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w ramach badania SENSISCIS-ON po 52 tyg. terapii NIN*.....	56
Tabela 40.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów* niezależnie od przyczyny wystąpienia po 52 tyg. terapii** NIN stosowanego w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSISCIS-ON.....	57
Tabela 41.	Charakterystyka przeglądów systematycznych Erre 2020 oraz Florez-Suarez 2020 [59, 60].....	62
Tabela 42.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	63
Tabela 43.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	70
Tabela 44.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla nintedanibu ..	81
Tabela 45.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla nintedanibu.....	82
Tabela 46.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla nintedanibu.....	83
Tabela 47.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	84
Tabela 48.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla nintedanibu).....	86
Tabela 49.	Ograniczenia i wymagania dotyczące leków dozwolonych w badaniu SENSISCIS.....	101
Tabela 50.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	102
Tabela 51.	Ekspozycja na leczenie dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD... ..	102
Tabela 52.	Utrata z badania (pacjenci, którzy nie wzięli udziału we wszystkich zaplanowanych wizytach do 52 tyg.) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	103
Tabela 53.	Spadek FVC oraz zmiana FVC względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF.....	103
Tabela 54.	Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF.....	104
Tabela 55.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) odsetków wartości należnej FVC.....	104

Tabela 56.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc.....	105
Tabela 57.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na rozległość ILD (wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc oraz odsetków wartości należnej FVC).....	106
Tabela 58.	Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na rozległość ILD (wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc oraz odsetków wartości należnej FVC).....	106
Tabela 59.	Liczba pacjentów z minimalnie klinicznie istotną różnicą w FVC w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach.....	106
Tabela 60.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów.....	108
Tabela 61.	Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów.....	108
Tabela 62.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda.....	108
Tabela 63.	Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda.....	109
Tabela 64.	Spadek FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD z uwzględnieniem dostosowywania dawki leku u pacjentów leczonych NIN + SoC.....	109
Tabela 65.	Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF.....	110
Tabela 66.	Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) odsetków wartości należnej FVC.....	110
Tabela 67.	Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc.....	111
Tabela 68.	Bezpieczeństwo terapii ogółem oraz zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku stosowania MMF.....	112
Tabela 69.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów.....	113
Tabela 70.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF.....	115
Tabela 71.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) odsetków wartości należnej FVC.....	115
Tabela 72.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc..	115
Tabela 73.	Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – dodatkowa analiza eksploracyjna dla okresu interwencji 100 tyg. ....	116
Tabela 74.	Liczba pacjentów ze spadkiem FVC względem wartości wyjściowych w 100 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	116
Tabela 75.	Zmiana stopnia zwłóknienia płuc <sup>a</sup> względem wartości wyjściowych na podstawie HRCT [%] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	116
Tabela 76.	Liczba pacjentów ze zmianą względem wartości wyjściowych w zakresie rozległości obszarów z oznakami nieprawidłowości <sup>a</sup> na podstawie HRCT w 52–60 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	117

Tabela 77. Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD w podgrupie pacjentów z oceną stopnia zwłóknienia płuc na podstawie HRCT .....	117
Tabela 78. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021 roku) [76].....	121
Tabela 79. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na luty 2021 roku) [77].....	121

## Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla nintedanibu .....	20
Rysunek 2. Przebieg badania SENCIS.....	24

## Wykresy

Wykres 1. Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – skorygowana różnica między grupami w 52 tyg. ....	34
Wykres 2. Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – wykres ramka-wąsy dla skorygowanej różnicy między grupami w 52 tyg. ....	34
Wykres 3. Spadek FVC dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml] w 52 tyg.....	35
Wykres 4. Skumulowany odsetek pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	36
Wykres 5. Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	37
Wykres 6. Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	39
Wykres 7. Analiza w warstwach dla absolutnej zmiany mRSS względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD.....	41
Wykres 8. Analiza w warstwach dla jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD .....	52
Wykres 9. Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania SENCIS-ON) [ml] w kolejnych punktach czasowych terapii NIN stosowanym w terapii SSc-ILD w ramach badania SENCIS-ON .....	56
Wykres 10. Spadek FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD z uwzględnieniem dostosowywania dawki leku u pacjentów leczonych NIN + SoC.....	110
Wykres 11. Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD w całej populacji badania SENCIS oraz w podgrupie pacjentów z oceną stopnia zwłóknienia płuc na podstawie HRCT .....	117



## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 44.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla nintedanibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	nintedanib	912	996	1 036
#2	nintedan b [Supplementary Concept]	502	541	562
#3	nintedanib [MeSH Terms]	0	0	0
#4	BIBF1120	927	1 011	1 051
#5	"BIBF 1120"	77	79	80
#6	"BIBF-1120"	77	79	80
#7	ofev	916	1 000	1 040
#8	vargatef <sup>a</sup>	914	998	1 038
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	944	1 028	1 069
#10	ILD	4 389	4 724	4 883
#11	"interstitial lung disease"	9 772	10 329	10 608
#12	interstitial*	104 502	106 671	107 774
#13	lung	912 181	932 021	942 684
#14	pulmonary	1 334 676	1 363 770	1 379 101
#15	pneumon*	267 512	297 005	302 913
#16	#13 OR #14 OR #15	1 501 085	1 554 663	1 574 323
#17	#12 AND #16	34 800	35 878	36 425
#18	fibros*	240 020	245 978	249 311
#19	fibrot*	28 964	30 017	30 592
#20	#13 OR #14	1 334 676	1 363 770	1 379 101
#21	#18 OR #19	250 908	257 199	260 704
#22	#20 AND #21	66 649	68 403	69 377
#23	"Lung Diseases, Interstitial"[MeSH Terms]	55 712	56 329	56 703
#24	#10 OR #11 OR #17 OR #22 OR #23	131 652	134 407	135 885
#25	scleroderma	27 063	27 447	27 677
#26	systemic	520 393	533 070	540 140
#27	sclerosis	160 832	164 408	166 426
#28	#26 AND #27	19 531	20 021	20 321
#29	"Scleroderma, Systemic"[MeSH Terms]	20 537	20 793	20 963
#30	"Scleroderma, Diffuse"[MeSH Terms]	970	983	995
#31	"Scleroderma, Limited"[MeSH Terms]	753	758	762

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#32	#25 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	34 163	34 763	35 120
#33	#24 OR #32	161 877	165 101	166 867
#34	#9 AND #33	592	659	690
#35	#9 AND #33 Filters: from 2020/7/20 - 3000/12/12	x	68	x
#36	#9 AND #33 Filters: from 2020/11/24 - 3000/12/12	x	x	35
<b>Data przeszukania: 20 lipca 2020 roku</b>				
<b>Data 1. aktualizacji: 24 listopada 2020 roku</b>				
<b>Data 2. aktualizacji: 3 lutego 2021 roku</b>				

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Tabela 45.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla nintedanibu**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	nintedanib AND [embase]/lim	3 218	3 474	3 626
#2	'nintedanib'/exp AND [embase]/lim	3 101	3 341	3 480
#3	bibf1120 AND [embase]/lim	87	90	91
#4	'bibf 1120' AND [embase]/lim	540	545	548
#5	'bibf-1120' AND [embase]/lim	540	545	548
#6	ofev AND [embase]/lim	90	97	98
#7	vargatef AND [embase]/lim <sup>a</sup>	99	104	106
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3 261	3 517	3 669
#9	ild AND [embase]/lim	9 196	9 974	10 374
#10	'interstitial lung disease' AND [embase]/lim	24 321	25 728	26 502
#11	interstitial* AND [embase]/lim	150 030	154 456	157 690
#12	lung AND [embase]/lim	1 494 137	1 535 710	1 550 388
#13	pulmonary AND [embase]/lim	747 408	768 335	780 764
#14	pneumon* AND [embase]/lim	371 183	384 981	392 149
#15	#12 OR #13 OR #14	1 942 660	1 998 410	2 021 671
#16	#11 AND #15	58 183	60 625	61 898
#17	fibros* AND [embase]/lim	356 114	366 046	374 728
#18	fibrot* AND [embase]/lim	43 806	45 387	46 718
#19	#12 OR #13	1 719 783	1 767 742	1 786 790
#20	#17 OR #18	370 206	380 584	389 563
#21	#19 AND #20	110 366	113 784	115 930
#22	'interstitial lung disease'/exp AND [embase]/lim	72 096	74 930	76 788
#23	#9 OR #10 OR #16 OR #21 OR #22	174 416	180 132	183 670
#24	scleroderma AND [embase]/lim	25 383	26 064	26 271
#25	systemic AND [embase]/lim	653 958	673 818	684 890

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#26	sclerosis AND [embase]/lim	237 109	243 315	246 831
#27	#25 AND #26	36 200	37 532	38 114
#28	'systemic sclerosis'/exp AND [embase]/lim	25 564	26 620	27 023
#29	#24 OR #27 OR #28	50 614	52 194	52 848
#30	#23 OR #29	215 355	222 194	226 222
#31	#8 AND #30	1 724	1 919	2 029
#32	#8 AND #30 AND [20-7-2020]/sd	x	196	x
#33	#8 AND #30 AND [24-11-2020]/sd	x	x	113
<b>Data przeszukania: 20 lipca 2020 roku</b>				
<b>Data 1. aktualizacji: 24 listopada 2020 roku</b>				
<b>Data 2. aktualizacji: 3 lutego 2021 roku</b>				

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Tabela 46.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla nintedanibu**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	nintedanib	465	495	542
#2	BIBF1120	17	18	19
#3	"BIBF 1120"	96	97	98
#4	BIBF-1120	96	97	98
#5	ofev	9	9	10
#6	vargatef <sup>a</sup>	17	17	18
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	501	531	578
#8	ILD	503	541	585
#9	"interstitial lung disease"	956	1 012	1 066
#10	interstitial*	4 147	4 296	4 426
#11	lung	70 969	73 220	74 863
#12	pulmonary	53 744	55 388	56 580
#13	pneumon*	19 548	20 606	21 173
#14	#11 OR #12 OR #13	112 401	116 066	118 610
#15	#10 AND #14	2 149	2 248	2 329
#16	fibros*	14 828	15 189	15 532
#17	fibrot*	1 050	1 097	1 132
#18	#11 OR #12	99 799	102 821	105 010
#19	#16 OR #17	15 278	15 658	16 019
#20	#18 AND #19	5 318	5 483	5 602
#21	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitia ] explode all trees	793	764	772

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#22	#8 OR #9 OR #15 OR #20 OR #21	7 090	7 320	7 492
#23	scleroderma	1 166	1 178	1 221
#24	systemic	49 420	50 763	51 922
#25	sclerosis	13 443	13 814	14 180
#26	#24 AND #25	1 490	1 532	1 607
#27	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	538	554	565
#28	MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees	209	218	223
#29	MeSH descriptor: [Scleroderma, Limited] explode all trees	17	17	17
#30	#23 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1 896	1 924	2 003
#31	#22 OR #30	8 623	8 870	9 091
#32	#7 AND #31	269	293	329
#33	#7 AND #31 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present	x	24	x
#34	#7 AND #31 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present	x	x	36
<b>Data przeszukania: 20 lipca 2020 roku</b>				
<b>Data aktualizacji: 24 listopada 2020 roku</b>				
<b>Data 2. aktualizacji: 3 lutego 2021 roku</b>				

Nie odnaleziono MeSH dla hasła nintedanib w bazie Cochrane.

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

## A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 47.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/ aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ data aktualizacji
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc</b> ( <a href="http://ptchp.org/">http://ptchp.org/</a> )	nintedanib Ofev	1/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ERS – European Respiratory Society</b> ( <a href="https://www.ersnet.org/">https://www.ersnet.org/</a> )	nintedan b AND SSc-ILD Ofev AND SSc-ILD	406/383/29 (4) 107/92/29 (1)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ELF – European Lung Foundation</b> ( <a href="https://www.europeanlung.org/en/">https://www.europeanlung.org/en/</a> )	nintedanib Ofev	1/1/1 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/ aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ data aktualizacji
<b>BTS – British Thoracic Society</b> ( <a href="https://www.brit-thoracic.org.uk/">https://www.brit-thoracic.org.uk/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>BLF – British Lung Foundation</b> ( <a href="https://www.blf.org.uk/">https://www.blf.org.uk/</a> )	nintedanib Ofev	22/22/23 (0) 8/8/8 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ITS – Irish Thoracic Society</b> ( <a href="https://irishthoracicsociety.com/">https://irishthoracicsociety.com/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ATS – American Thoracic Society</b> ( <a href="https://www.thoracic.org/">https://www.thoracic.org/</a> )	nintedanib Ofev	191/111/88 (0) 39/62/6 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>American Lung Association</b> ( <a href="https://www.lung.org/">https://www.lung.org/</a> )	nintedanib Ofev	2/2/2 (0) 4/4/4 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>CTS – Canadian Thoracic Society</b> ( <a href="https://cts-sct.ca/">https://cts-sct.ca/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>TSANZ – Thoracic Society of Australia and New Zealand</b> ( <a href="https://www.thoracic.org.au/">https://www.thoracic.org.au/</a> )	nintedanib Ofev	2/2/2 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>Lung Foundation Australia</b> ( <a href="https://lungfoundation.com.au/">https://lungfoundation.com.au/</a> )	nintedanib Ofev	2/2/3 (0) 2/2/2 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</b> ( <a href="http://www.ptderm.pl/">http://www.ptderm.pl/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ISD – International Society of Dermatology</b> ( <a href="https://www.intsocderm.org/">https://www.intsocderm.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ILDS – International League of Dermatological Societies</b> ( <a href="https://ilds.org/">https://ilds.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>AAD – American Academy of Dermatology</b> ( <a href="https://www.aad.org/">https://www.aad.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>EULAR – European League Against Rheumatism</b> ( <a href="https://www.eular.org/">https://www.eular.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>BSR – British Society for Rheumatology</b> ( <a href="https://www.rheumatology.org.uk/">https://www.rheumatology.org.uk/</a> )	nintedanib Ofev	1/1/1 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>ACR – American College of Rheumatology</b> ( <a href="https://www.rheumatology.org/">https://www.rheumatology.org/</a> )	nintedanib Ofev	1/2/3 (2) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>SCTC – Scleroderma Clinical Trials Consortium</b> ( <a href="https://sclerodermaclinicaltrialsconsortium.org/">https://sclerodermaclinicaltrialsconsortium.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>CSRG – Canadian Scleroderma Research group</b> ( <a href="http://www.canadiansclerodermaresearchgroup.org/">http://www.canadiansclerodermaresearchgroup.org/</a> )	nintedanib Ofev	0/0/0 (0) 0/0/0 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/ aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ data aktualizacji
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
<b>NICE (<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>)</b>	nintedanib Ofev	14/14/14 (0) 1/1/1 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>FDA (<a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>)</b>	nintedanib Ofev	64/66/64 (1) 45/37/39 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>EMA (<a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>)</b>	nintedanib Ofev	110/111/128 (1) 60/61/74 (1)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b><a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a></b>	nintedanib Ofev	162/164/147 (2) 162/164/147 (2)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a></b>	nintedanib Ofev	51/52/53 (2) 12/13/13 (2)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
<b>Boehringer Ingelheim (<a href="https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials">https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials</a>)</b>	nintedanib Ofev	35/50/49 (0) 35/40/1 (0)	29.07.2020 / 24.11.2020 / 03.02.2021

### A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 48.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla nintedanibu)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Antoniou 2020	Metodyka	Praca poglądowa	A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD?	Antoniou K.M.; Trachalaki A.; Tzouvelekis A.; Poletti V.; Vasarmidi E.; Sfikakis P.; Bouros D.	Pulmonology. 2020;26:1-2
2.	Bruni 2020	Metodyka	Praca poglądowa	The adoption of nintedanib in systemic sclerosis: the SENSICIS study.	Bruni, Teresa; Varone, Francesco	Breathe (Sheff). 2020 Jun;16(2):200005. doi: 10.1183/20734735.0005-2020.
3.	Chung 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Drugs in phase I and phase II clinical trials for systemic sclerosis	Chung M.P.; Chung L.	Expert Opinion on Investigational Drugs. 2020;29:349-362
4.	Denton 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Challenges in evidence-based therapy for systemic sclerosis associated interstitial lung disease	Denton C.P.; Ong V.H.	The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8:226-227

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Distler 2019f	Metodyka	Praca poglądowa	Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	Distler, Oliver; Volkman, Elizabeth R; Hoffmann-Vold, Anna Maria; Maher, Toby M	Expert Rev Clin Immunol. 2019 Oct;15(10):1009-1017. doi: 10.1080/1744666X.2020.1668269. Epub 2019 Sep 30.
6.	Duarte 2018	Metodyka	Badanie mające na celu opis charakterystyki pacjentów z SSC-ILD oraz identyfikację czynników predykcyjnych rozwoju choroby	Interstitial lung disease in scleroderma patients-a portuguese portrait	Duarte A.C.; Cordeiro A.; Santiago T.; Salvador M.J.; Santos M.J.	Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:1502
7.	Fischer 2019b	Metodyka	Praca poglądowa	Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention.	Fischer, Aryeh; Patel, Nina M; Volkman, Elizabeth R	Open Access Rheumatol. 2019 Dec 9;11:283-307. doi: 10.2147/OARRR.S226695. eCollection 2019.
8.	Gayle 2020	Metodyka	Badanie mające na celu opis charakterystyki pacjentów z SSC, w tym SSC-ILD oraz oszacowanie kosztów związanych z ich opieką zdrowotną	Healthcare Resource Utilization Among Patients in England with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Database Analysis	Gayle A.; Schoof N.; Alves M.; Clarke D.; Raabe C.; Das P.; Del Galdo F.; Maher T.M.	Advances in Therapy. 2020;37:2460-2476
9.	Hinchcliff 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Current and Potential New Targets in Systemic Sclerosis Therapy: a New Hope.	Hinchcliff, Monique; O'Reilly, Steven	Curr Rheumatol Rep. 2020 Jun 19;22(8):42. doi: 10.1007/s11926-020-00918-3.
10.	Kuwana 2018	Metodyka	Praca poglądowa w formie abstraktu konferencyjnego	Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: current and future approach to the management	Kuwana M	International journal of rheumatic diseases. 2018;21:12-
11.	Meyer 2018	Metodyka	Praca poglądowa	Scleroderma with fibrosing interstitial lung disease: Where do we stand?	Meyer K.C.	Annals of the American Thoracic Society. 2018;15:1273-1275
12.	Murray 2012	Metodyka	Praca poglądowa	Interstitial lung disease: Is interstitial lung disease the same as scleroderma lung disease?	Murray L.A.; Rubinowitz A.; Herzog E.L.	Current Opinion in Rheumatology. 2012;24:656-662
13.	NA 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Nintedanib.	NA	Aust Prescr. 2016 Apr;39(2):62-3. doi: 10.18773/austprescr.2016.031. Epub 2016 Feb 22.
14.	Rahimi 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	Rahimi, Susan	Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):136. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30001-1. Epub 2020 Jan 10.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
15.	Vo kmann 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era	Volkman E.R.; Chung A.; Tashkin D.P.	Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2017;2:72-83
16.	Wollin 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Wollin L.; Distler J.H.W.; Denton C.P.; Gahlemann M.	Journal of Scleroderma and Related Disorders. 2019;:
17.	Galli 2017	Populacja	Brak pacjentów z SSc-ILD	Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions.	Galli, Jonathan A.; Pandya, Alok Nath; Vega-Olivo, Michelle; Dass, Chandra; Zhao, Huaqing; Criner, Gerard J	Respirology. 2017 Aug;22(6):1171-1178. doi: 10.1111/resp.13024. Epub 2017 Mar 20.
18.	Durheim 2020	Interwencja	Podgrupa pacjentów z SSc-ILD nie była leczona nintedanibem	ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF	Durheim M.T.; Hoffmann-Vold A.-M.; Eagan T.M.; Hovden A.-O.; Lund M.B.; Bjerke G.; Birring S.S.; Jonassen T.M.; Johansen O.E.; Sjaheim T.	BMJ Open Respiratory Research. 2020;7:
19.	Aguilaniu 2019	Inne	Publikacja w j. francuskim	Not available	Aguilaniu B.; Lancaster L.H.; Conoscenti C.S.; Iliowite J.; Trampisch M.; Mogu koc N.; Homik L.; Kaye M.	Revue des Maladies Respiratoires. 2019;36:A140-A141
20.	Aguilar-Zamora 2019	Inne	Populacja pacjentów zILD w przebiegu kilku chorób autoimmunologicznych, w tym SSc. Brak wyników dla pacjentów z SSc-ILD leczonych nintedanibem	Efficacy and safety of antifibrotic therapy in diffuse interstitial pulmonary disease associated with systemic autoimmune diseases	Aguilar-Zamora M.; Narvaéz J.; Alegre-Sancho J.J.; Vicens V.; Molina M.; Nolla J.M.	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1204-1205
21.	Bredemeier 2020	Inne	List do redakcji dotyczący badania SENSICIS. Brak wyników innych niż w publikacjach włączonych do analizy	Correspondence on 'Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial'	Bredemeier, M	Ann Rheum Dis. 2020 Oct 6;annrheumdis-2020-218911. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218911. Online ahead of print.
22.	Crestani 2019	Inne	Publikacja w j. francuskim	Not available	Crestani B.; Ryerson J.; Wijsenbeek M.; Bonella F.; Spagnolo P.; Stansen W.; Stowasser S.; Richeldi L.	Revue des Maladies Respiratoires. 2019;36:A136-A137



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
23.	Hachulla 2019	Inne	Publikacja w j. francuskim	[Nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: A justified hope?].	Hachulla, E	Rev Med Interne. 2019 Dec;40(12):775-777. doi: 10.1016/j.revmed.2019.08.009. Epub 2019 Aug 30.
24.	Israel-Biet 2019	Inne	Publikacja w j. francuskim	Not available	Israel-Biet D.; Maher T.; Stowasser S.; Nishioka Y.; White E.; Cottin V.; Noth I.; Selman M.; Wachtlin D.; Diefenbach C.; Jenkins R.G.	Revue des Maladies Respiratoires. 2019;36:A137-A138
25.	Jakubczyc 2020	Inne	Publikacja w j. niemieckim	[Interstitial lung disease in rheumatic diseases - new therapeutic approaches].	Jakubczyc, Anna; Neurohr, Claus	Dtsch Med Wochenschr. 2020 Apr;145(7):470-473. doi: 10.1055/a-0985-5793. Epub 2020 Apr 1.
26.	Jouneau 2019	Inne	Publikacja w j. francuskim	Not available	Jouneau S.; Kolb M.R.; Wells A.; Behr J.; Richeldi L.; Schnaidt S.; Quaresma M.; Stowasser S.; Raghu G.; Martinez J.	Revue des Maladies Respiratoires. 2019;36:A138
27.	Kondoh 2020	Inne	List do redakcji dotyczący badania SENSICIS. Brak wyników innych niż w publikacjach włączonych do analizy	A new therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Kondoh Y.	Respiratory Investigation; 2020.
28.	Moran-Mendoza 2019	Inne	List do redakcji dotyczący badania SENSICIS. Brak wyników innych niż w publikacjach włączonych do analizy	Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease	Moran-Mendoza, Onofre; Alharthi, Bader; Clements-Baker, Marie	N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1595. doi: 10.1056/NEJMc1910735.
29.	Oliveira 2020	Inne	Populacja pacjentów z ILD w przebiegu różnych chorób tkanki łącznej, w tym SSc. Brak wyników dla pacjentów z SSc-ILD leczonych nintedanibem (2 pacjentów)	Connective tissue disease-associated interstitial lung disease.	Oliveira, R P; Ribeiro, R; Melo, L; Grima, B; Oliveira, S; Alves, J D	Pulmonology. 2020 Feb 7:S2531-0437(20)30004-0. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.01.004.
30.	Prasse 2020c	Inne	Publikacja w j. niemieckim	[Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease].	Prasse, A; Bonella, F; Müller-Ladner, U; Witte, T; Hunzelmann, N; Distler, J	Z Rheumatol. 2020 Apr;79(3):294-303. doi: 10.1007/s00393-019-00724-y.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
31.	Schertel 2017	Inne	Publikacja w j. niemieckim	Not available	Schertel, Anke; Funke-Chambour, Manuela; Geiser, Thomas	Praxis (Bern 1994). 2017 Sep;106(18):999-1006. doi: 10.1024/1661-8157/a002770.
32.	Seibold 2020b	Inne	List do redakcji dotyczący badania SENSICIS. Brak wyników innych niż w publikacjach włączonych do analizy	Response to: 'Correspondence on 'Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial' by Bredemeier	Seibold, JR; Kohlbrenner, V; Alves, M; Distler, O	Ann Rheum Dis. 2020 Oct 6;annrheumdis-2020-218960. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218960. Online ahead of print.

## Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### B.1. Charakterystyka badań klinicznych

#### B.1.1. SENSICIS

##### SENSICIS

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych. Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu z placebo stosowanych wraz z terapią standardową u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD). Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SENSICIS została przeprowadzona w 52 tyg. od rozpoczęcia terapii. Leczenie w ramach badania było kontynuowane do czasu przyjęcia terapii przez ostatniego pacjenta przez 52 tyg., ale nie dłużej niż 100 tyg. Dane zbierane po 52 tyg. zostały wykorzystane w dodatkowej analizie eksploracyjnej. Pacjenci, którzy ukończyli badanie SENSICIS mogli wziąć udział w przedłużeniu badania SENSICIS-ON, w którym wszyscy chorzy otrzymują nintedanib (badanie w toku).

##### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat w momencie podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnej z wytycznymi ICH-GCP i lokalnymi przepisami; 2) Rozpoznanie SSc zgodne z kryteriami ACR/EULAR 2013; 3) Początek SSc (definiowany przez pierwszy objaw inny niż Raynouda) w ciągu 7 lat od 1. wizyty; 4) Rozpoznanie SSc-ILD na podstawie HRCT potwierdzone w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; 5) Zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmujące  $\geq 10\%$  powierzchni płuc w ocenie eksperta radiologa; 6) FVC  $\geq 40\%$  wartości należnej podczas 2. wizyty; 7) Pojemność dyfuzyjna płuc DLCO 30–89% wartości należnej podczas 2. wizyty (z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny oznaczonej podczas 1. wizyty); 8) Do badania dopuszczano pacjentów przyjmujących prednizon w dawce do 10 mg na dobę (lub równoważność dawki) przez co najmniej 8 tyg. przed 2. wizytą, a także mykofenolan mofetylu lub metotreksat w stałej dawce przez co najmniej 6 mies. przed randomizacją (lub obie terapie); wymagane nie stosowanie mykofenolanu mofetylu/sodu lub metotreksatu w ciągu co najmniej 8 tyg. przed 2. wizytą lub przyjmowanie stabilnej terapii mykofenolanem mofetylu/sodu lub metotreksatem przez 6 mies. przed 2. wizytą oraz 6 mies. po randomizacji; 9) U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania.

##### Kryteria wykluczenia

1) Parametry laboratoryjne: AST, ALT  $> 1,5 \times$  ULN, poziom bilirubiny  $> 1,5 \times$  ULN, klirens kreatyniny  $< 30$  mL/min obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta; 2) Choroby płuc: niedrożność dróg oddechowych (FEV1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela  $< 0,7$ ) podczas 2. wizyty, inne klinicznie istotne nieprawidłowości płucne; 3) Inne choroby: istotne nadciśnienie płucne (prawokomorowa niewydolność serca, cewnikowanie prawych jam serca, nadciśnienie płucne wymagające terapii epoprostenolem lub treprostinilem); choroby sercowo-naczyniowe (ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 mies. od 1. wizyty);  $> 3$  owrzodzenia opuszki palca podczas 2. wizyty, ciężka martwica opuszki palca wymagająca hospitalizacji w wywiadzie lub inne ciężkie owrzodzenia; ryzyko krwawienia (predyspozycje genetyczne do krwawienia; wymagana fibrynoliza, pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe lub terapia przeciwpłytkowa w wysokich dawkach; krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; krwiopłucie, krwiomocz, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody przewodu pokarmowego, poważny uraz lub operacja w ciągu 3 mies. od 1. wizyty; nieprawidłowe parametry krzepnięcia); zakrzep (w tym udar i przemijający napad niedokrwienności) w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składniki; inne choroby, które w ocenie badacza uniemożliwiają wzięcie udziału w badaniu; oczekiwana długość życia  $< 2,5$  roku z powodu choroby innej niż SSc; kliniczne objawy złego wchłaniania lub konieczność żywienia pozajelitowego; 4) Wcześniejsze leczenie nintedanbem lub pirfenidonem; 5) Inna terapia przyjmowana w ciągu 1 mies. lub 6 okresów półtrwania (w zależności od tego, co trwało dłużej) przed 1. wizytą; 6) Terapia: prednizonem w dawce  $> 10$  mg/dobę lub jej odpowiednik w ciągu 2 tyg. przed 2. wizytą; azatiopryną, hydroksychlorochiną, kolchizyną, D-penicylaminą lub sulfazalą w ciągu 8 tyg. przed 2. wizytą; cyklofosfamidem, rytuksymabem, tocilizumabem, abataceptem, leflunomidem, takrolimusem lub nowszymi lekami przeciwko zapaleniu stawów jak tofacytynib i cyklosporyna A lub paraaminobenzoetan potasu w ciągu 6 mies. przed 2. wizytą; 7) Niestabilna terapia przy użyciu mykofenolanu mofetylu/sodu lub metotreksatu (nieodzwolona terapia skojarzona); 8) Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych w przeszłości lub planowany w okresie najbliższego roku; 9) Planowane poważne zabiegi chirurgiczne w okresie trwania badania; 10) Cięża lub karmienie piersią; 11) Czynne nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 12) Przewlekła choroba wątroby (niewydolność wątroby stopnia A, B lub C w skali Child-Pugh); 13) Sklerodermiczny kryzys nerkowy.

POPULACJA	NIN + SoC	PLC + SoC
Liczebność grup	288	288
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	55 (11,8)	53 (12,6)
Płeć (% kobiet)	77%	74%

SENSCIS			
Rasa (%)	Biała	70%	65%
	Azjatycka	22%	28%
	Czarna lub Afroamerykanie	7%	6%
	Indianie Ameryki Płn., rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1%	1%
Masa ciała [kg], średnia (SD)*		69,4 (15,4)	70,0 (16,4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		25,9 (4,8)	25,8 (5,1)
Postać SSc (%)	Uogólniona skórna	53%	51%
	Ograniczona skórna	47%	49%
Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda w latach	mediana (zakres)	3,4 (0,3–7,1)	3,5 (0,4–7,2)
	średnia (SD)*	3,48 (1,62)	3,50 (1,78)
Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda (%)*	≤ 1 rok	6%	8%
	>1–3 lata	35%	36%
	>3–5 lat	41%	35%
	>5–7 lat	17%	19%
	>7 lat	<1%	1%
Czas od pierwszej diagnozy SSC-ILD w latach, średnia (SD)*		2,67 (1,71)	2,58 (1,77)
Obraz płuc w HRCT (%)	Obraz plastra miodu (ang. <i>honeycombing</i> )	15%	16%
	Zmiany siateczkowate (ang. <i>reticulation</i> )	92%	94%
	Obraz o typie matowej szyby (ang. <i>ground glass opacities</i> )	84%	85%
Stopień zwłóknienia płuc na podstawie HRCT [%], średnia (SD)		36,8 (21,8)	35,2 (20,7)
FVC [ml], średnia (SD)		2 459 (736)	2 541 (816)
FVC [% wartości należnej], średnia (SD)		72,4 (16,8)	72,7 (16,6)
DLCO [% wartości należnej], średnia (SD)		52,9 (15,1)	53,2 (15,1)
Wartość wyjściowa FVC (%)	<80% wartości należnej <sup>d</sup>	70%	68%
	≥80% wartości należnej <sup>d</sup>	30%	32%
	<70% wartości należnej <sup>e</sup>	44%	44%
	≥70% wartości należnej <sup>e</sup>	56%	56%
Wartość wyjściowa zwłóknienia płuc (%) <sup>f</sup>	<20%	20%	26%
	≥20%	80%	74%
RozległaILD: wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc >30% lub zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC <70% wartości należnej <sup>d</sup>		62%	62%
OgraniczonaILD: wartości wyjściowe ( <i>baseline</i> ) zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC ≥70% wartości należnej <sup>d</sup>		38%	38%
Obecność przeciwciał (%)	Przeciw topoizomerazie I	60%	61%
	Przeciw RNA polimerazie III*	8%	9%
	Przeciw centromerom*	6%	8%
Populacja ogółem		11,3 (9,2)	10,9 (8,8)

SENSCIS			
Ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), średnia (SD)	Pacjenci z uogólnioną postacią SSc	17,0 (8,7)	16,3 (8,9)
	Pacjenci z ograniczoną postacią SSc	4,9 (4,2)	5,4 (4,1)
Owrzodzenie paliczków (ang. <i>net digital ulcer burden</i> ), średnia (SD)		0,2 (0,7)	0,2 (0,7)
Ocena jakości życia pacjentów, średnia (SD)	SGRQ	40,7 (20,2)	39,4 (20,9)
	HAQ-DI	0,65 (0,70)	0,55 (0,58)
	FACIT-Dyspnea	47,01 (9,64)	45,67 (9,90)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	NIN + SoC	PLC + SoC	
Dawkowanie	NIN w dawce 150 mg doustnie, przyjmowany 2 razy na dobę	PLC w dawce 150 mg doustnie, przyjmowane 2 razy na dobę	
Okres leczenia	Co najmniej 52 tyg., ale nie dłużej niż 100 tyg. (tj. do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia) Następnie pacjenci, którzy ukończyli badanie i wzięli udział w wizycie kontrolnej 28 dni po zakończeniu leczenia mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymują nintedanib (badanie w toku)		
Okres obserwacji	100 tyg. (w ramach terapii) + 28 dni (analiza bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia w ramach badania)		
Kointerwencje (SoC)	Mykofenolan mofetylu: 139/288 (48%) Metotreksat: 23/288 (8%) Kortykosteroidy: 206/288 (72%) <sup>a</sup> Kortykosteroidy w momencie kwalifikacji do badania/rozpoczęcia leczenia NIN+ SoC: 151/288 (52%) <sup>b</sup>	Mykofenolan mofetylu: 140/288 (49%) Metotreksat: 15/288 (5%) Kortykosteroidy: 191/288 (66%) <sup>a</sup> Kortykosteroidy w momencie kwalifikacji do badania/rozpoczęcia leczenia PLC + SoC: 135/288 (47%) <sup>b</sup>	
	Do badania dopuszczano pacjentów przyjmujących prednizon w stałej dawce do 10 mg na dobę (lub równowartość dawki) przez co najmniej 8 tyg. przed 2. wizytą, a także mykofenolan mofetylu lub metotreksat w stałej dawce przez co najmniej 6 mies. przed randomizacją (lub obie terapie). Wymagano nie stosowania mykofenolanu mofetylu lub metotretksatu w ciągu co najmniej 8 tyg. przed 2. wizytą lub przyjmowanie stabilnej terapii mykofenolanem mofetylu lub metotretksatem przez 6 mies. przed 2. wizytą oraz 6 mies. po randomizacji.		
Cross-over	Jeżeli w trakcie badania wystąpiło klinicznie istotne zaostrzenie, definiowane jako:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absolutny &gt;10% spadek FVC wyrażony jako procent wartości należnej względem wartości wyjściowych lub</li> <li>• względna zmiana w mRSS o &gt;25% i absolutna zmiana w mRSS o &gt;5 punktów w porównaniu z wartościami wyjściowymi lub</li> <li>• znaczące klinicznie pogorszenie innych układów narządów lub parametrów klinicznych w ocenie badacza</li> </ul> dopuszczano możliwość zastosowania dodatkowej terapii. Informacje o pozostałych kointerwencjach dozwolonych w trakcie udziału w badaniu i o ich ograniczeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49)		
Uwagi	NIE (w ramach badania SENSCIS-ON pacjenci z grupy PLC mogli przejść na leczenie NIN po zakończeniu badania SENSCIS)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, mogli przerwać terapię (na ≤4 tyg., jeśli wystąpiło u nich zdarzenie niepożądane, które zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem, lub na ≤8 tyg. w przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie zostały uznane za związane z leczeniem) lub zmniejszyć dawkę do 100 mg 2 razy na dobę. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia, byli proszeni o przybycie na wszystkie zaplanowane wizyty i poddanie się badaniom zgodnie z pierwotnym planem.		
	OCENA WIARYGODNOŚCI		
Testowana hipoteza wyjściowa	IIA <i>Superiority</i>		

SENSCIS		
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC; ml/rok)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I; blokowa (listy generowane przy użyciu zwalidowanego systemu), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IVRS lub IWRS)	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	TAK, prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) <sup>c</sup> Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	24/288 (8%) 13/288 (5%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	<b>Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>	Niskie
	<b>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</b>	Niskie
	<b>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</b>	Niskie
	<b>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	Niskie
	<b>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	Niskie
	<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Boehringer Ingelheim	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<p>I-rzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek FVC (ml/rok);</li> </ul> <p>Kluczowe II-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS; absolutna zmiana względem wartości wyjściowych),</li> <li>• ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SGRQ (absolutna zmiana względem wartości wyjściowych);</li> </ul> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek FVC (% wartości należnej),</li> <li>• absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml),</li> <li>• odsetek pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% oraz &gt;10% wartości należnej,</li> <li>• odsetek pacjentów ze względnym spadkiem FVC &gt;5% oraz &gt;10% względem wartości wyjściowych,</li> <li>• odsetek pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem,</li> <li>• odsetek pacjentów z minimalnie klinicznie istotną różnicą w FVC (zmiana ≥3% wartości należnej),</li> <li>• ocena zmian skórnych na podstawie mRSS (względna zmiana względem wartości wyjściowych),</li> <li>• odsetek pacjentów z absolutną zmianą mRSS ≥5 punktów względem wartości wyjściowych,</li> <li>• absolutna zmiana owrzodzenia paliczków względem wartości wyjściowych (ang. <i>net digital ulcer burden</i>, liczba palców z owrzodzeniami pochodzenia naczyniowego umiejscowionymi dystalnie od bliższych stawów międzypaliczkowych),</li> <li>• odsetek pacjentów z progresją choroby (absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych o &gt;10% wartości należnej lub względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych o &gt;25% i absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych o &gt;5 punktów lub zgon),</li> <li>• czas do zgonu niezależnie od przyczyny,</li> <li>• absolutna zmiana wskaźnika CRIS (wskaźnik łącznej odpowiedzi w twardzinie układowej, ang. <i>Combined Response Index in Systemic Sclerosis</i>, określane na podstawie łącznej oceny mRSS, odsetka wartości należnej FVC, oceny jakości życia HAQ-DI i w skali VAS oraz braku lub obecności znacznego pogorszeniaILD lub twardzinowego przełomu nerkowego lub niewydolności lewokomorowej serca lub tętniczego nadciśnienia płucnego) względem wartości wyjściowych,</li> <li>• absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych (% wartości należnej),</li> <li>• absolutna zmiana saturacji hemoglobiny (SpO<sub>2</sub>) w spoczynku względem wartości wyjściowych,</li> </ul>	

## SENSCIS

- ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy HAQ-DI, FACIT-Dyspnea, SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz skali VAS,
- toksyczność terapii

## Metody oceny stosowane w badaniu

- parametry płucne oceniane spirometrycznie (na początku badania oraz w 2, 4, 6, 12, 24 i 52 tyg.; spirometria wykonywana zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, wyniki potwierdzane przez personel w ośrodku centralnym),
- zmiany skórne oceniane przy użyciu mRSS (na początku badania oraz w 12, 24, 36 i 52 tyg.),
- jakość życia oceniana przy użyciu SGRQ, HAQ-DI oraz FACIT-Dyspnea (na początku badania oraz w 24 i 52 tyg.),
- toksyczność terapii oceniana od przyjęcia pierwszej dawki do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku (zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, wersja 21.1.)

\* Dane na podstawie raportu EMA.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CRIS – wskaźnik łączonej odpowiedzi w twardzinie układowej (ang. *Combined Response Index in Systemic Sclerosis*); DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide*); FACIT – kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłych chorych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); HAQ-DI – wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*); HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); IVRS – interaktywny system głosowy (ang. *interactive voice response system*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web response system*); mRSS – zmodyfikowana skala Rodnana (ang. *modified Rodnan skin score*); SGRQ – kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (ang. *Saint George's Respiratory Questionnaire*); SHAQ – kwestionariusz oceny stanu twardziny skóry (ang. *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

a) Dane na podstawie publikacji Vonk 2019. Dane obejmują stosowanie kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania (baseline), w trakcie leczenia badanym lekiem oraz po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem (do 52 tyg.). Brak informacji o przyjmowanych dawkach kortykosteroidów oraz czy kortykosteroidy stosowano stale, czasowo, czy tylko w przypadku zaostrzeń.

b) Dane z publikacji Maher 2020a.

c) Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) dla l-rzędowego punktu końcowego oraz większości punktów końcowych dotyczących skuteczności. W przypadku niektórych punktów końcowych dotyczących skuteczności podawano wyniki analizy ITT (absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml], odsetki pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem, absolutna oraz względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych, absolutna zmiana owrzodzenia paliczek względem wartości wyjściowych).

d) Dane na podstawie analizy w podgrupach z publikacji Maher 2019a.

e) Dane na podstawie analizy w podgrupach z publikacji Goh 2020.

f) Dane na podstawie analizy w podgrupach z publikacji Raghu 2019.

## B.1.2. Przedłużenie badania SENSCIS – badanie SENSCIS-ON

### SENSCIS-ON

Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne przedłużenie badania SENSCIS, w którym wszyscy pacjenci otrzymują nintedanib (badanie w toku).

W badaniu uczestniczyły również pacjentki z SSc-ILD, które ukończyły otwarte badanie interakcji lekowych nintedanibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol oraz lewonorgestrel), w którym otrzymywały nintedanib do 28 dni (NCT03675581, 16 pacjentek).

W badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym:

- 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania SENSCIS przez 52 tyg., a maksymalnie 100 tyg. oraz
- 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC w ramach badania SENSCIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekowych otrzymujących NIN przez maksymalnie 28 dni).

Wyniki jedynej analizy pośredniej przeprowadzonej do tej pory w ramach badania SENSCIS-ON obejmują:

- podgrupę pacjentów kontynuujących leczenie NIN, tj. pacjentów, którzy otrzymywali NIN w ramach badania SENSCIS przez maksymalnie 100 tyg.,
- podgrupę pacjentów rozpoczynających leczenie NIN, tj. pacjentów, którzy otrzymywali PLC w ramach badania SENSCIS oraz pacjentki, które otrzymywały NIN w ramach badania interakcji lekowych przez okres do 28 dni i obejmują okres 52 tyg. stosowania nintedanibu w ramach przedłużenia badania SENSCIS.

### Kryteria włączenia

- 1) Pacjenci, którzy ukończyli badanie SENSCIS i uczestniczyli w wizycie kontrolnej 28 dni po zakończeniu badania oraz pacjentki z SSc-ILD, które ukończyły otwarte badanie interakcji lekowych nintedanibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol oraz lewonorgestrel), w którym otrzymywały nintedanib do 28 dni;
- 2) Świadoma zgoda na udział w badaniu;
- 3) U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych 28 dni przed, w trakcie badania oraz 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

## SENSCIS-ON

## Kryteria wykluczenia

1) Parametry laboratoryjne: AST, ALT >3 x ULN, poziom bilirubiny >2 x ULN, klirens kreatyniny <30 mL/min obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta; 2) Klinicznie istotna niedokrwistość wg oceny badacza; 3) Ryzyko krwawienia (predyspozycje genetyczne do krwawienia; wymagana fibrynoliza, pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe lub terapia przeciwplatekowa w wysokich dawkach; krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; krwiopłucie, krwiomocz, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody przewodu pokarmowego, poważny uraz lub operacja w ciągu 3 mies. od 1. wizyty; nieprawidłowe parametry krzepnięcia); 4) Nowe poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe powstałe po zakończeniu udziału w poprzednim badaniu (udar, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego); 5) Poważna operacja wykonana w ciągu ostatnich 3 mies.; 6) Okres >12 tyg. pomiędzy ostatnim przyjęciem badanego leku w ramach badania SENSICIS a wizytą 2. lub >1 tydzień pomiędzy ostatnim przyjęciem badanego leku w ramach badania interakcji lekowych wśród kobiet a wizytą 2.; 7) Użycie dowolnego leku badanego w ramach poprzednich badań po ich zakończeniu lub planowanie ich użycia w trakcie badania; 8) Choroba lub stan, który mógłby narazić pacjenta na ryzyko spowodowane wzięciem udziału w badaniu lub ograniczająca możliwość wzięcia udziału w badaniu; 9) Czynne nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 10) Znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składniki; 11) Ciąża lub karmienie piersią.

POPULACJA	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
Liczebność	197 <sup>a</sup>	247 <sup>a</sup>
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	bd	bd
Płeć (% kobiet)	bd	bd
Rasa (%)	bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
Postać SSc (%)	Uogólniona skórna	bd
	Ograniczona skórna	bd
Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda	bd	bd
Czas od pierwszej diagnozy SSC-ILD	bd	bd
Obraz płuc w HRCT	bd	bd
Stopień zwłóknienia płuc na podstawie HRCT [%], średnia (SD)	bd	bd
FVC [ml], średnia (SD)	2379 (754)	2443 (814)
FVC [% wartości należnej], średnia (SD)	70,4 (18,1)	70,8 (17,9)
DLCO [% wartości należnej], średnia (SD)	bd	bd
Obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I (%)	bd	bd
Ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), średnia (SD)	bd	bd
Owrzodzenie paliczek (ang. <i>net digital ulcer burden</i> ), średnia (SD)	bd	bd
Ocena jakości życia pacjentów, średnia (SD)	SGRQ	bd
	HAQ-DI	bd
	FACIT-Dyspnea	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	NIN Brak danych o stosowanym SoC	
Dawkowanie	NIN w dawce 150 mg doustnie, przyjmowany 2 razy na dobę	



SENSCIS-ON	
<b>Okres leczenia</b>	Planowany okres badania: 34 mies. Analiza pośrednia wykonana po 52 tyg. terapii
<b>Okres obserwacji</b>	Planowany okres badania: 34 mies. Analiza pośrednia wykonana po 52 tyg. terapii
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Uwagi</b>	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IID
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywne
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Toksyczność terapii (częstość zdarzeń niepożądanych ogółem)
<b>Randomizacja</b>	ND
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	ND
<b>Zaślepienie</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: ITT
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	bd
<b>Ocena w skali NICE</b>	6/8
<b>Sponsor badania</b>	Boehringer Ingelheim
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml),</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	bd

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

a) Ogółem w badaniu brało udział 444 pacjentów, w tym 197 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania SENCIS przez maksymalnie 100 tyg. oraz 247 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (w tym 231 pacjentów otrzymujących PLC w ramach badania SENCIS oraz 16 pacjentek z badania interakcji lekowych otrzymujących NIN przez maksymalnie 28 dni).

## B.2. Ocena wiarygodności badań

### B.2.1. SENSCIS

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	SENSCIS
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	NIN + SoC
Komparator:	PLC + SoC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	I-rzędowy punkt końcowy: Spadek FVC (ml/rok)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD = 41,0 [2,9; 79,0]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>	Randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na obecność przeciwciał przeciw topoisomerasie I.	T
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Randomizacja blokowa (listy generowane przy użyciu zwalidowanego systemu), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IVRS lub IWRS). Członkowie zespołu badań klinicznych nie mieli dostępu do kodów i nie znali harmonogramu randomizacji	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją, opakowanie i etykietowanie identyczne.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza przeprowadzona wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Parametry płucne oceniane spirometrycznie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, wyniki potwierdzone przez personel w ośrodku centralnym	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## B.2.2. Przedłużenie badania SENSICIS – badanie SENSICIS-ON

Ocena wiarygodności badania SENSICIS-ON w skali NICE	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
<b>SUMA</b>	<b>6/8</b>

## Aneks C. Szczegółowe wyniki badania SENSIS

### C.1. Leki dozwolone w badaniu SENSIS

Tabela 49.  
Ograniczenia i wymagania dotyczące leków dozwolonych w badaniu SENSIS

Terapia	Przed randomizacją	Podczas przyjmowania leczenia w ramach badania	Po zakończeniu leczenia w ramach badania
<b>Terapie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne</b>			
Terapia przeciwzakrzepowa w pełnych dawkach	TAK Parametry krzepnięcia mierzone podczas 1. wizyty	NIE	TAK
Terapia przeciwplatekcyjna w wysokich dawkach <sup>a</sup>	TAK	NIE	TAK
Terapia przeciwplatekcyjna w niskich dawkach <sup>b</sup>	TAK	TAK	TAK
Profilaktyczne niskie dawki heparyny lub płukanie heparyną <sup>c</sup>	TAK	TAK	TAK
<b>Leki immunosupresyjne</b>			
Stabilna terapia mykofenolanem mofetylu/sodu	TAK Pod warunkiem stabilnej terapii przez co najmniej 6 mies. przed 2. wizytą (lub konieczny okres <i>washout</i> przez 8 tyg. przed 2. wizytą)	TAK Kontynuacja dawek otrzymywanych przed rozpoczęciem badania <sup>d</sup>	TAK
Stabilna terapia metotreksatem	TAK Pod warunkiem stabilnej terapii przez co najmniej 6 mies. przed 2. wizytą (lub konieczny okres <i>washout</i> przez 8 tyg. przed 2. wizytą)	TAK Kontynuacja dawek otrzymywanych przed rozpoczęciem badania <sup>d</sup>	TAK
Azatiopryna	NIE 8 tyg. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK
Cyklofosfamid	NIE 6 mies. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK
Cyklosporyna A	NIE 6 mies. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK
<b>Kortykosteroidy</b>			
Prednizon w dawce ≤10 mg/dobę	TAK	TAK	TAK
Prednizon w dawce ≥10 mg/dobę	NIE 2 tyg. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK
<b>Pozostałe leki</b>			
Hydroksychlorochina, kolchicina, D-penicylamina, sulfasalazyna	NIE 8 tyg. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK

Terapia	Przed randomizacją	Podczas przyjmowania leczenia w ramach badania	Po zakończeniu leczenia w ramach badania
Rytuksymab, tocilizumab, abatacept, leflunomid, takrolimus, nowsze leki przeciwartretyczne jak tofacytynib, paraaminobenzoetan potasu	NIE 6 mies. przed 2. wizytą	NIE Z wyjątkiem zaostrzenia <sup>d</sup>	TAK
Pirfenidon	NIE	NIE	NIE
Nintedanib (poza badaniem)	NIE	NIE	NIE
Inne leki	Konieczny okres <i>washout</i> 1 mies. lub 6 okresów półtrwania przed 1. wizytą (w zależności od tego, co trwa dłużej)	NIE	NIE

TAK – terapia była dozwolona; NIE – terapia nie była dozwolona

a) Na przykład kwas acetylosalicylowy w dawce >325 mg/dobę, klopidoogrel w dawce >75 mg/dobę lub równoważne dawki innej terapii przeciw płytkowej.

b) Na przykład kwas acetylosalicylowy w dawce <325 mg/dobę, klopidoogrel w dawce <75 mg/dobę lub równoważne dawki innej terapii przeciw płytkowej.

c) W razie potrzeby konserwacji stałego urządzenia dożylnego (np. enoksaparyna 4000 j.m. s.c. na dobę).

d) Rozpoczęcie leczenia / zmiana dawki dozwolona w przypadku klinicznie istotnego zaostrzenia, definiowanego jako:

- absolutny >10% spadek FVC wyrażony jako procent wartości należnej względem wartości wyjściowych lub
- względna zmiana w mRSS o >25% i bezwzględna zmiana w mRSS o >5 punktów względem wartości wyjściowych lub
- znaczące klinicznie pogorszenie innych układów narządów lub parametrów klinicznych w ocenie badacza.

## C.2. Ekspozycja na leczenie i utrata z badania

Tabela 50.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia	4/580 (1%)	
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii przed ukończeniem 52 tyg.	56/288 (19%)	31/288 (11%)
Pacjenci, którzy ukończyli 52 tyg. terapii	232/288 (81%)	257/288 (89%)
Pacjenci, którzy nie wzięli udziału we wszystkich zaplanowanych wizytach do 52 tyg. (utrata z badania)	24/288 (8%)	13/288 (5%)
Pacjenci, którzy wzięli udział we wszystkich zaplanowanych wizytach do 52 tyg.	264/288 (92%)	275/288 (95%)

Tabela 51.

Ekspozycja na leczenie dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Dawkowanie	NIN + SoC		PLC + SoC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
<b>Okres interwencji: 52 tyg.</b>				
Ogółem	288	10,52 mies. (3,43)	288	11,35 mies. (2,39)
Dawka 150 mg	bd	8,17 mies. (4,44)	bd	11,11 mies. (2,72)
Dawka 100 mg	bd	5,09 mies. (3,30)	bd	3,79 mies. (3,51)
<b>Okres interwencji: 100 tyg.</b>				
Ogółem	288	14,51 mies. (6,67)	288	15,70 mies. (5,67)

Dane z raportu EMA.

Tabela 52.

Utrata z badania (pacjenci, którzy nie wzięli udziału we wszystkich zaplanowanych wizytach do 52 tyg.) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Powody utraty z badania	NIN + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	24/288 (8%)	13/288 (5%)
AE	14/288 (5%)	8/288 (3%)
Wycofanie zgody	2/288 (1%)	2/288 (1%)
Brak przestrzegania protokołu	0/288 (0%)	1/288 (<1%)
Inne powody	8/288 (3%)	2/288 (1%)

Dane z raportu FDA. Okres interwencji: 52 tyg.

### C.3. Wyniki w podgrupach

#### C.3.1. Parametry płucne

Tabela 53.

Spadek FVC oraz zmiana FVC względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p		
Spadek FVC [ml/rok]	<b>Pacjenci leczeni MMF</b>							
	138 <sup>b</sup>	-40,2 (19,8) <sup>a</sup>	140	-66,5 (19,3) <sup>a</sup>	26,3 [-27,9; 80,6]	bd	0,45	
	<b>Pacjenci nieleczeni MMF</b>							
	149	-63,9 (19,3) <sup>a</sup>	148	-119,3 (19,0) <sup>a</sup>	<b>55,4 [2,3; 108,5]</b>	bd		
<b>Pacjenci leczeni MMF</b>								
Zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml] <sup>c</sup>	139	-42,2 (20,0)	140	-78,6 (19,4)	36,4 [-18,3; 91,2]	bd	0,61	
	<b>Pacjenci nieleczeni MMF</b>							
	149	-66,4 (19,4)	148	-122,7 (19,1)	<b>56,3 [2,8; 109,7]</b>	bd		
	<b>Pacjenci leczeni MMF</b>							
Spadek FVC [% wartości należnej] <sup>c</sup>	139	-0,9 (0,6)	140	-1,7 (0,5)	0,8 [-0,7; 2,3]	bd	0,49	
	<b>Pacjenci nieleczeni MMF</b>							
	149	-1,9 (0,5)	148	-3,4 (0,5)	<b>1,5 [0,1; 3,0]</b>	bd		
	<b>Pacjenci leczeni MMF</b>							

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Okres interwencji: 52 tyg.

a) Wartość SE z publikacji Highland 2021.

b) Zgodnie z publikacją Highland 2021 139 pacjentów.

c) Dane z publikacji Highland 2021.

Tabela 54.

Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej <sup>a</sup>	Pacjenci leczeni MMF						
	21/138 (15%)	36/140 (26%)	0,52 [0,29; 0,95]	0,59 [0,36; 0,96]	NNT = 10 [6; 92]		
	Pacjenci nieleczeni MMF						
	38/149 (26%)	46/148 (31%)	0,76 [0,46; 1,26]	0,82 [0,57; 1,18]	-0,06 [-0,16; 0,05]		
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej <sup>b</sup>	Pacjenci leczeni MMF						
	4/138 (3%)	7/140 (5%)	0,57 [0,16; 1,98]	0,58 [0,17; 1,94]	-0,02 [-0,07; 0,02]		
	Pacjenci nieleczeni MMF						
	16/149 (11%)	17/148 (12%)	0,93 [0,45; 1,91]	0,93 [0,49; 1,78]	-0,01 [-0,08; 0,06]		
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >5% względem wartości wyjściowych <sup>c</sup>	Pacjenci leczeni MMF						
	39/138 (28%)	57/140 (41%)	0,58 [0,35; 0,95]	0,69 [0,50; 0,97]	NNT = 9 [5; 73]		
	Pacjenci nieleczeni MMF						
	56/149 (38%)	68/148 (46%)	0,71 [0,45; 1,13]	0,82 [0,62; 1,07]	-0,08 [-0,20; 0,03]		
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >10% względem wartości wyjściowych <sup>d</sup>	Pacjenci leczeni MMF						
	14/138 (10%)	21/140 (15%)	0,64 [0,31; 1,32]	0,68 [0,36; 1,28]	-0,05 [-0,13; 0,03]		
	Pacjenci nieleczeni MMF						
	34/149 (23%)	31/148 (21%)	1,12 [0,64; 1,94]	1,09 [0,71; 1,68]	0,02 [-0,08; 0,11]		

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Highland 2021.

a) Wartość p dla interakcji pomiędzy grupami podana przez autorów badania wynosiła 0,35.

b) Wartość p dla interakcji pomiędzy grupami podana przez autorów badania wynosiła 0,50.

c) Wartość p dla interakcji pomiędzy grupami podana przez autorów badania wynosiła 0,55.

d) Wartość p dla interakcji pomiędzy grupami podana przez autorów badania wynosiła 0,23.

Tabela 55.

Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) odsetków wartości należnej FVC

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC <80% wartości należnej <sup>a</sup>							
52 tyg.	201	-79,1 (17,2)	196	-103,7 (16,8)	24,6 [-21,4; 70,6]	bd	0,24
Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≥80% wartości należnej <sup>a</sup>							
52 tyg.	87	4,5 (25,8)	92	-68,9 (25,4)	73,4 [6,6; 140,2]	bd	
Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≤90% wartości należnej <sup>b</sup>							
52 tyg.	248	-55,7 (15,2)**	246	-95,9 (14,8)**	40,2 [-1,0; 81,4]	bd	0,94



Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p		
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &gt;90% wartości należnej<sup>b</sup></b>								
52 tyg.	39	-32,7 (38,2)**	42	-76,9 (37,5)**	44,2 [-56,0; 144,3]	bd	0,73	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≤60% wartości należnej<sup>b</sup></b>								
52 tyg.	81	-99,1 (27,9)**	70	-128,9 (28,7)**	29,8 [-45,7; 105,3]	bd		
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &gt;60% wartości należnej<sup>b</sup></b>								
52 tyg.	206	-35,7 (16,4)**	218	-81,1 (15,8)**	<b>45,5 [1,5; 89,4]</b>	bd	0,76	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &lt;70% wartości należnej<sup>c</sup></b>								
52 tyg.	127	bd	127	bd	32,6 [-25,2; 90,5]	bd		
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≥70% wartości należnej<sup>c</sup></b>								
52 tyg.	160	bd	161	bd	44,5 [-5,9; 94,9]	bd		

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

\*\* Wartości SE odczytano z wykresu.

a) Dane z publikacji Maher 2019a.

b) Dane z publikacji Wuys 2020.

c) Dane z publikacji Goh 2020.

Tabela 56.

Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc &lt;20%<sup>a</sup></b>							
52 tyg.	57	-69,3 (31,2)	74	-85,5 (26,7)	16,2 [-64,1; 96,5]	bd	0,50
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc ≥20%<sup>a</sup></b>							
52 tyg.	231	-48,2 (15,5)	214	-96,1 (15,8)	<b>47,9 [4,5; 91,3]</b>	bd	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc &lt;30%<sup>b</sup></b>							
52 tyg.	120	bd	129	bd	8,8 [-49,1; 66,7]	bd	0,14
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc ≥30%<sup>b</sup></b>							
52 tyg.	167	bd	159	bd	<b>66,2 [15,8; 116,7]</b>	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z publikacji Raghu 2019.

b) Dane z publikacji Goh 2020.

Tabela 57.

Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na rozległośćILD (wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc oraz odsetków wartości należnej FVC)

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z rozległąILD</b>							
52 tyg.	179	bd	178	bd	49,4 [0,6; 98,1]	bd	0,58
<b>Pacjenci z ograniczonąILD</b>							
52 tyg.	108	bd	110	bd	27,5 [-33,6; 88,5]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Goh 2020.

RozległaILD: wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc >30% lub zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC <70% wartości należnej.

OgraniczonaILD: wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC ≥70% wartości należnej.

Tabela 58.

Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na rozległośćILD (wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc oraz odsetków wartości należnej FVC)

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Pacjenci z rozległąILD</b>						
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	38/179 (21%)	48/178 (27%)	bd	0,79 [0,54; 1,14]	-0,06 [-0,15; 0,03]	
<b>Pacjenci z ograniczonąILD</b>						
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	21/108 (19%)	34/110 (31%)	bd	0,63 [0,39; 1,01]	<b>NNT = 9 [5; 1997]</b>	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Goh 2020.

RozległaILD: wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc >30% lub zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC <70% wartości należnej.

OgraniczonaILD: wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc >10% do ≤30% przy jednoczesnym FVC ≥70% wartości należnej.

Tabela 59.

Liczba pacjentów z minimalnie klinicznie istotną różnicą w FVC w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &lt;80% wartości należnej</b>						
<b>Poprawa (wzrost ≥3% wartości należnej)</b>	44/200 (22%)	25/196 (13%)	1,72 [1,10; 2,70]	<b>NNT = 11 [7; 55]</b>		
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	82/200 (41%)	87/196 (44%)	0,92 [0,74; 1,16]	-0,03 [-0,13; 0,06]		
<b>Pogorszenie (spadek ≥-3,3% wartości należnej)</b>	74/200 (37%)	84/196 (43%)	0,86 [0,68; 1,10]	-0,06 [-0,15; 0,04]		
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≥80% wartości należnej</b>						
<b>Poprawa (wzrost ≥3% wartości należnej)</b>	22/87 (25%)	18/92 (20%)	1,29 [0,75; 2,24]	0,06 [-0,06; 0,18]		

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	40/87 (46%)	32/92 (35%)	1,32 [0,92; 1,90]	0,11 [-0,03; 0,25]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	25/87 (29%)	42/92 (46%)	<b>0,63 [0,42; 0,94]</b>	<b>NNT = 6 [4; 34]</b>
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc &lt;20%</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	12/57 (21%)	14/74 (19%)	1,11 [0,56; 2,22]	0,02 [-0,12; 0,16]
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	25/57 (44%)	27/74 (36%)	1,20 [0,79; 1,83]	0,07 [-0,10; 0,24]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	20/57 (35%)	33/74 (45%)	0,79 [0,51; 1,22]	-0,10 [-0,26; 0,07]
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc <math>\geq</math>20%</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	54/230 (23%)	29/214 (14%)	<b>1,73 [1,15; 2,61]</b>	<b>NNT = 11 [6; 36]</b>
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	97/230 (42%)	92/214 (43%)	0,98 [0,79; 1,22]	-0,01 [-0,10; 0,08]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	79/230 (34%)	93/214 (43%)	<b>0,79 [0,62; 0,9999]</b>	<b>NNT = 11 [6; 1485]</b>
<b>Pacjenci stosujący kortykosteroidy</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	32/151 (21%)	19/135 (14%)	1,51 [0,90; 2,53]	0,07 [-0,02; 0,16]
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	66/151 (44%)	59/135 (44%)	1,00 [0,77; 1,30]	0,00 [-0,12; 0,12]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	53/151 (35%)	57/135 (42%)	0,83 [0,62; 1,11]	-0,07 [-0,18; 0,04]
<b>Pacjenci nie stosujący kortykosteroidów</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	34/136 (25%)	24/153 (16%)	1,59 [0,997; 2,55]	<b>NNT = 11 [6; 3219]</b>
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	56/136 (41%)	60/153 (39%)	1,05 [0,79; 1,39]	0,02 [-0,09; 0,13]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	46/136 (34%)	69/153 (45%)	0,75 [0,56; 1,01]	<b>NNT = 9 [5; 1303]</b>
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda <math>\leq</math>3 lata</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	31/118 (26%)	14/127 (11%)	<b>2,38 [1,34; 4,25]</b>	<b>NNT = 7 [5; 18]</b>
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	41/118 (35%)	54/127 (43%)	0,82 [0,59; 1,12]	-0,08 [-0,20; 0,04]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	46/118 (39%)	59/127 (46%)	0,84 [0,63; 1,12]	-0,07[-0,20; 0,05]
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda &gt;3 lata</b>				
<b>Poprawa (wzrost <math>\geq</math>3% wartości należnej)</b>	35/169 (21%)	29/161 (18%)	1,15 [0,74; 1,79]	0,03 [-0,06; 0,11]
<b>Stabilizacja (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej)</b>	81/169 (48%)	65/161 (40%)	1,19 [0,93; 1,52]	0,08 [-0,03; 0,18]
<b>Pogorszenie (spadek <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej)</b>	53/169 (31%)	67/161 (42%)	0,75 [0,56; 1,01]	-0,10 [-0,21; 0,001]

Dane z publikacji Maher 2020a.

Wartość p dla interakcji &gt;0,05 dla wszystkich podgrup z tabeli.

**Tabela 60.**  
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci stosujący kortykosteroidy</b>							
52 tyg.	205	-64,3 (8,9)**	191	-103,9 (16,7)	39,6 [-6,3; 85,6]	bd	0,82
<b>Pacjenci nie stosujący kortykosteroidów</b>							
52 tyg.	82	-23,1 (25,9)**	97	-72,5 (23,3)	49,4 [-18,8; 117,6]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

\*\* Wartości SE odczytano z wykresu.

Dane z publikacji Vonk 2019.

**Tabela 61.**  
Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Pacjenci stosujący kortykosteroidy</b>						
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	46/205 (22%)	52/191 (27%)	0,78 [0,49; 1,23]	0,82 [0,58; 1,16]	-0,05 [-0,13; 0,04]	
<b>Pacjenci nie stosujący kortykosteroidów</b>						
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	13/82 (16%)	30/97 (31%)	<b>0,42 [0,20; 0,87]</b>	<b>0,51 [0,29; 0,92]</b>	<b>NNT = 7 [4; 34]</b>	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Vonk 2019. Wartość p dla interakcji pomiędzy grupami podana przez autorów badania wynosiła 0,16.

**Tabela 62.**  
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda &lt;3 lata</b>							
52 tyg.	118	-77,7 (bd)	127	-111,3 (20,3)**	33,6 [-25,0; 92,2]	bd	0,98
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda od 3 do ≤5 lat</b>							
52 tyg.	118	-26,0 (bd)	102	-65,7 (22,8)**	39,7 [-21,5; 101,0]	bd	
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda &gt;5 lat<sup>a</sup></b>							
52 tyg.	51	-57,8 (bd)	59	-102,4 (30,0)**	44,6 [-42,9; 132,1]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

\*\* Wartości SE odczytano z wykresu.

Dane z publikacji Distler 2020b.

a) Zgodnie z kryteriami włączenia do badania czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda wynosił <7 lat.

Tabela 63.

Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda &lt;3 lata</b>					
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	25/118 (21%)	42/127 (33%)	0,55 [0,31; 0,98]	0,64 [0,42; 0,98]	NNT = 9 [5; 115]
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda od 3 do ≤5 lat</b>					
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	25/118 (21%)	24/102 (24%)	0,88 [0,46; 1,66]	0,90 [0,55; 1,47]	-0,02 [-0,13; 0,09]
<b>Czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda &gt;5 lat<sup>a</sup></b>					
<b>Pacjenci z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o &gt;5% wartości należnej</b>	9/51 (18%)	16/59 (27%)	0,56 [0,22; 1,42]	0,65 [0,31; 1,34]	-0,09 [-0,25; 0,06]

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Distler 2020b.

a) Zgodnie z kryteriami włączenia do badania czas od wystąpienia pierwszego objawu choroby innego niż objaw Raynauda wynosił <7 lat.

Tabela 64.

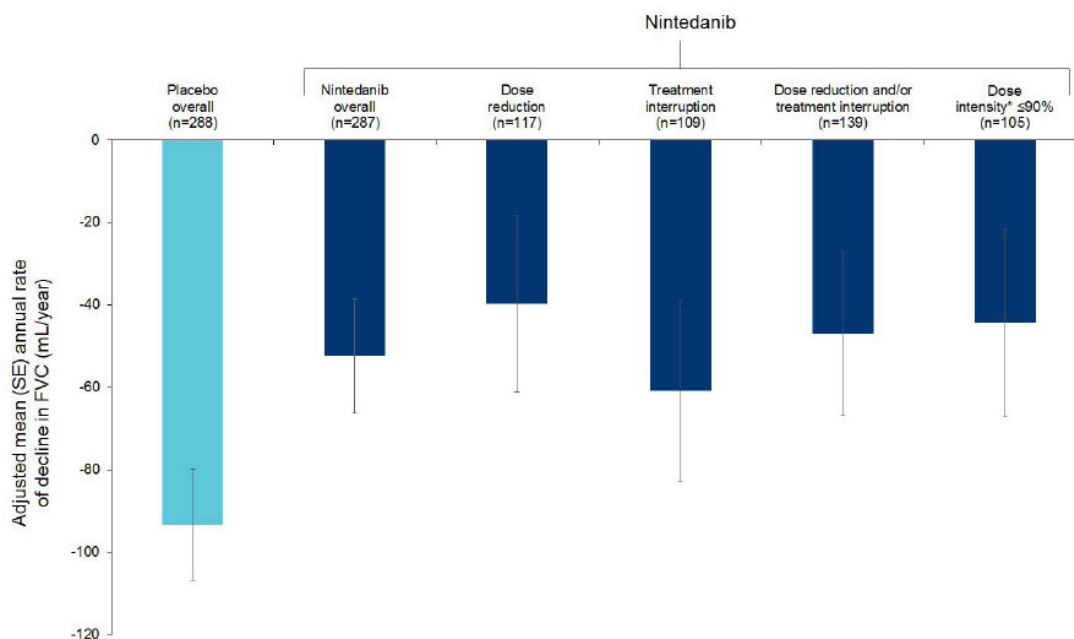
Spadek FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD z uwzględnieniem dostosowywania dawki leku u pacjentów leczonych NIN + SoC

Podgrupa	N	Średnia (SE)
PLC + SoC ogółem	288	-93,44 (13,51)
NIN + SoC ogółem	287	-52,68 (13,67)
<b>Redukcja dawki NIN + SoC</b>	117	-39,94 (21,31)
<b>Tymczasowe przerwanie terapii NIN + SoC</b>	109	-60,90 (21,89)
<b>Redukcja dawki i/lub tymczasowe przerwanie terapii NIN + SoC</b>	139	-47,15 (19,71)
<b>Intensywność dawki NIN + SoC ≤90%</b>	105	-44,47 (22,65)

Dane odczytano z wykresu, na podstawie publikacji Seibold 2020a.

**Wykres 10.**

**Spadek FVC [ml/rok] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD z uwzględnieniem dostosowywania dawki leku u pacjentów leczonych NIN + SoC**



Źródło: Seibold 2020a.

**C.3.2. Zmiany skórne****Tabela 65.**

**Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci leczeni MMF</b>							
52 tyg.	139	-2,4 (0,4)	140	-2,5 (0,4)	0,04 [-1,01; 1,09]	bd	0,52
<b>Pacjenci nieleczeni MMF</b>							
52 tyg.	149	-1,9 (0,4)	148	-1,5 (0,4)	-0,44 [-1,47; 0,58]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Dane z publikacji Highland 2021.

**Tabela 66.**

**Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (baseline) odsetków wartości należnej FVC**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &lt;80% wartości należnej</b>							
52 tyg.	201	-2,4 (0,3)	196	-1,8 (0,3)	-0,6 [-1,5; 0,3]	bd	0,58 <sup>a</sup>

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC <math>\geq</math>80% wartości należnej</b>							
<b>52 tyg.</b>	87	-1,7 (0,5)	92	-2,2 (0,5)	0,5 [-0,8; 1,8]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Maher 2019a.

a) W publikacji Prasse 2020b podano wartość p dla interakcji równą 0,18.

**Tabela 67.**

**Absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc**

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc &lt;20%</b>							
<b>52 tyg.</b>	57	-0,9 (0,6)	74	-1,7 (0,5)	0,8 [-0,7; 2,4]	bd	0,45 <sup>a</sup>
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc <math>\geq</math>20%</b>							
<b>52 tyg.</b>	231	-2,5 (0,3)	214	-2,0 (0,3)	-0,5 [-1,3; 0,4]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Raghu 2019.

a) W publikacji Wiewrodt 2020b podano wartość p dla interakcji równą 0,15.

### C.3.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 68.

Bezpieczeństwo terapii ogółem oraz zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku stosowania MMF

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni MMF				Pacjenci nieleczeni MMF			
	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
<b>Bezpieczeństwo terapii ogółem</b>								
<b>AE ogółem</b>	136/139 (98%)	135/140 (96%)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,02; 0,05]	147/149 (99%)	141/148 (95%)	1,04 [0,99; 1,08]	0,03 [-0,005; 0,07]
<b>SAE ogółem</b>	36/139 (26%)	22/140 (16%)	<b>1,65 [1,02; 2,65]</b>	<b>NNH = 9 [5; 136]</b>	33/149 (22%)	40/148 (27%)	0,82 [0,55; 1,22]	-0,05 [-0,15; 0,05]
<b>Poważne AE ogółem (ang. severe AE)</b>	28/139 (20%)	18/140 (13%)	1,57 [0,91; 2,70]	0,07 [-0,01; 0,16]	24/149 (16%)	18/148 (12%)	1,32 [0,75; 2,34]	0,04 [-0,04; 0,12]
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	3/139 (2%)	2/140 (1%)	1,51 [0,26; 8,90]	0,01 [-0,02; 0,04]	2/149 (1%)	2/148 (1%)	0,99 [0,14; 6,96]	-0,0001 [-0,03; 0,03]
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	15/139 (11%)	9/140 (6%)	1,68 [0,76; 3,71]	0,04 [-0,02; 0,11]	31/149 (21%)	16/148 (11%)	<b>1,92 [1,10; 3,37]</b>	<b>NNH = 10 [5; 56]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane raportowane u &gt;10% pacjentów</b>								
<b>Biegunka</b>	106/139 (76%)	48/140 (34%)	<b>2,22 [1,74; 2,85]</b>	<b>NNH = 2 [1; 3]</b>	112/149 (75%)	43/148 (29%)	<b>2,59 [1,98; 3,38]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
<b>Nudności</b>	43/139 (31%)	23/140 (16%)	<b>1,88 [1,20; 2,95]</b>	<b>NNH = 6 [4; 21]</b>	48/149 (32%)	16/148 (11%)	<b>2,98 [1,78; 5,00]</b>	<b>NNH = 4 [3; 8]</b>
<b>Owrzodzenie skóry</b>	22/139 (16%)	23/140 (16%)	0,96 [0,56; 1,65]	-0,01 [-0,09; 0,08]	31/149 (21%)	27/148 (18%)	1,14 [0,72; 1,81]	0,03 [-0,06; 0,12]
<b>Wymioty</b>	32/139 (23%)	17/140 (12%)	<b>1,90 [1,11; 3,25]</b>	<b>NNH = 9 [5; 49]</b>	39/149 (26%)	13/148 (9%)	<b>2,98 [1,66; 5,35]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>
<b>Kaszel</b>	20/139 (14%)	33/140 (24%)	0,61 [0,37; 1,01]	<b>NNT = 11 [6; 2153]</b>	14/149 (9%)	19/148 (13%)	0,73 [0,38; 1,40]	-0,03 [-0,11; 0,04]
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>	10/139 (7%)	22/140 (16%)	<b>0,46 [0,23; 0,93]</b>	<b>NNT = 12 [7; 90]</b>	26/149 (17%)	27/148 (18%)	0,96 [0,59; 1,56]	-0,01 [-0,10; 0,08]
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	19/139 (14%)	25/140 (18%)	0,77 [0,44; 1,32]	-0,04 [-0,13; 0,04]	14/149 (9%)	10/148 (7%)	1,39 [0,64; 3,03]	0,03 [-0,04; 0,09]
<b>Ból brzucha</b>	14/139 (10%)	6/140 (4%)	2,35 [0,93; 5,94]	0,06 [-0,002; 0,12]	19/149 (13%)	15/148 (10%)	1,26 [0,67; 2,38]	0,03 [-0,05; 0,10]



Punkt końcowy	Pacjenci leczeni MMF				Pacjenci nieleczeni MMF			
	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Zmęczenie	19/139 (14%)	14/140 (10%)	1,37 [0,71; 2,62]	0,04 [-0,04; 0,11]	12/149 (8%)	6/148 (4%)	1,99 [0,77; 5,15]	0,04 [-0,01; 0,09]
Ból głowy	16/139 (12%)	15/140 (11%)	1,07 [0,55; 2,09]	0,01 [-0,07; 0,08]	11/149 (7%)	9/148 (6%)	1,21 [0,52; 2,84]	0,01 [-0,04; 0,07]
Zakażenie dróg moczowych	16/139 (12%)	11/140 (8%)	1,47 [0,71; 3,04]	0,04 [-0,03; 0,11]	8/149 (5%)	12/148 (8%)	0,66 [0,28; 1,57]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Spadek masy ciała	10/139 (7%)	4/140 (3%)	2,52 [0,81; 7,84]	0,04 [-0,01; 0,09]	24/149 (16%)	8/148 (5%)	<b>2,98 [1,38; 6,42]</b>	<b>NNH = 9 [5; 26]</b>
Zmniejszony apetyt	14/139 (10%)	10/140 (7%)	1,41 [0,65; 3,07]	0,03 [-0,04; 0,10]	13/149 (9%)	2/148 (1%)	<b>6,46 [1,48; 28,11]</b>	<b>NNH = 13 [8; 40]</b>

Dane z publikacji Highland 2021. Okres obserwacji: 52 tyg. lub do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku wśród pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed ukończeniem 52 tyg.

Tabela 69.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie kortykosteroidów

Punkt końcowy	Pacjenci stosujący kortykosteroidy				Pacjenci nie stosujący kortykosteroidów			
	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Biegunka	159/206 (77%)	64/191 (34%)	<b>2,30 [1,86; 2,85]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>	59/82 (72%)	27/97 (28%)	<b>2,58 [1,83; 3,66]</b>	<b>NNH = 2 [1; 3]</b>
Nudności	59/206 (29%)	27/191 (14%)	<b>2,03 [1,34; 3,05]</b>	<b>NNH = 6 [4; 15]</b>	32/82 (39%)	12/97 (12%)	<b>3,15 [1,74; 5,72]</b>	<b>NNH = 3 [2; 7]</b>
Wymioty	45/206 (22%)	21/191 (11%)	<b>1,99 [1,23; 3,21]</b>	<b>NNH = 9 [5; 27]</b>	26/82 (32%)	9/97 (9%)	<b>3,42 [1,70; 6,87]</b>	<b>NNH = 4 [2; 9]</b>
Owrodzenie skóry	42/206 (20%)	38/191 (20%)	1,02 [0,69; 1,52]	0,005 [-0,07; 0,08]	11/82 (13%)	12/97 (12%)	1,08 [0,51; 2,33]	0,01 [-0,09; 0,11]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	27/206 (13%)	33/191 (17%)	0,76 [0,47; 1,21]	-0,04 [-0,11; 0,03]	9/82 (11%)	16/97 (16%)	0,67 [0,31; 1,43]	-0,06 [-0,16; 0,04]
Kaszel	27/206 (13%)	35/191 (18%)	0,72 [0,45; 1,14]	-0,05 [-0,12; 0,02]	7/82 (9%)	17/97 (18%)	0,49 [0,21; 1,12]	-0,09 [-0,19; 0,01]
Spadek masy ciała	23/206 (11%)	9/191 (5%)	<b>2,37 [1,12; 4,99]</b>	<b>NNH = 15 [8; 82]</b>	11/82 (13%)	3/97 (3%)	<b>4,34 [1,25; 15,02]</b>	<b>NNH = 9 [5; 45]</b>
Zakażenie górnych dróg oddechowych	28/206 (14%)	27/191 (14%)	0,96 [0,59; 1,57]	-0,01 [-0,07; 0,06]	5/82 (6%)	8/97 (8%)	0,74 [0,25; 2,17]	-0,02 [-0,10; 0,05]
Ból brzucha	26/206 (13%)	13/191 (7%)	1,85 [0,98; 3,50]	<b>NNH = 17 [8; 2354]</b>	7/82 (9%)	8/97 (8%)	1,04 [0,39; 2,73]	0,003 [-0,08; 0,08]
Zmęczenie	23/206 (11%)	16/191 (8%)	1,33 [0,73; 2,45]	0,03 [-0,03; 0,09]	8/82 (10%)	4/97 (4%)	2,37 [0,74; 7,57]	0,06 [-0,02; 0,13]

Punkt końcowy	Pacjenci stosujący kortykosteroidy				Pacjenci nie stosujący kortykosteroidów			
	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIN + SoC, n/N (%)	PLC + SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	18/206 (9%)	8/191 (4%)	2,09 [0,93; 4,69]	0,05 [-0,002; 0,09]	9/82 (11%)	4/97 (4%)	2,66 [0,85; 8,33]	0,07 [-0,01; 0,15]
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	31/206 (15%)	15/191 (8%)	<b>1,92 [1,07; 3,44]</b>	<b>NNH = 13 [7; 100]</b>	15/82 (18%)	10/97 (10%)	1,77 [0,84; 3,73]	0,08 [-0,02; 0,18]

Dane z publikacji Vonk 2019. Okres obserwacji: 52 tyg. lub do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku wśród pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed ukończeniem 52 tyg.

### C.3.4. Jakość życia

Tabela 70.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nieleczonych MMF

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci leczeni MMF</b>							
52 tyg.	139	0,7 (1,3)	140	-0,9 (1,2)	1,6 [-1,9; 5,0]	bd	0,92
<b>Pacjenci nieleczeni MMF</b>							
52 tyg.	149	0,9 (1,2)	148	-0,9 (1,2)	1,8 [-1,6; 5,2]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania. Wartość p dla interakcji 0,70  
Dane z publikacji Highland 2021.

Tabela 71.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) odsetków wartości należnej FVC

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC &lt;80% wartości należnej</b>							
52 tyg.	201	0,8 (1,1)	196	-0,6 (1,1)	1,4 [-1,6; 4,4]	bd	0,70
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi FVC ≥80% wartości należnej</b>							
52 tyg.	87	0,9 (1,6)	92	-1,5 (1,5)	2,4 [-1,9; 6,7]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania. Wartość p dla interakcji 0,70  
Dane z publikacji Maher 2019a.

Tabela 72.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SGRQ – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) zwłóknienia płuc

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc &lt;20%</b>							
52 tyg.	57	3,4 (2,0)	74	-3,2 (1,7)	6,6 [1,4; 11,7]	bd	0,04
<b>Pacjenci z wartościami wyjściowymi zwłóknienia płuc ≥20%</b>							
52 tyg.	231	0,2 (1,0)	214	-0,1 (1,0)	0,3 [-2,5; 3,0]	bd	

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Dane z publikacji Raghu 2019.

## C.4. Analizy dodatkowe

### C.4.1. Analiza eksploracyjna dla okresu interwencji 100 tyg.

Tabela 73.

Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – dodatkowa analiza eksploracyjna dla okresu interwencji 100 tyg.

Analizowana grupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>Wszystkie dostępne dane, w tym dane zebrane po zaprzestaniu terapii</b>	bd	-62,3 (10,7)	bd	-86,0 (10,5)	23,7 [-5,8; 53,2]	bd
<b>Dane zebrane po zaprzestaniu terapii, obejmujące wyłącznie pacjentów, którzy przedwcześnie zaprzestali terapii (ang. <i>post-treatment data</i>)</b>	bd	-54,9 (11,1)	bd	-88,8 (10,9)	<b>34,0 [3,4; 64,5]</b>	bd
<b>Dane obejmujące wyłącznie pacjentów, którzy nie zaprzestali terapii (ang. <i>on-treatment data</i>)<sup>a</sup></b>	bd	-55,1 (12,3)	bd	-94,0 (11,7)	<b>38,9 [5,6; 72,1]</b>	bd

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Dane z publikacji Maher 2020b.

a) Od momentu randomizacji do momentu przyjęcia ostatniej dawki leku lub do 100 tyg., w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.

Tabela 74.

Liczba pacjentów ze spadkiem FVC względem wartości wyjściowych w 100 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
			HR [95% CI]*	Wartość p
<b>Pacjenci ze względnym spadkiem FVC o &gt;5% wartości należnej</b>	59%	70%	<b>0,80 [0,65; 0,99]</b>	0,04
<b>Pacjenci ze względnym spadkiem FVC o &gt;10% wartości należnej</b>	36%	41%	0,88 [0,67; 1,14]	0,33

\* Wartości raportowane przez autorów badania.  
Dane z publikacji Maher 2020b.

### C.4.2. Stopień zwłóknienia płuc na podstawie HRCT

Tabela 75.

Zmiana stopnia zwłóknienia płuc<sup>a</sup> względem wartości wyjściowych na podstawie HRCT [%] w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
<b>52 tyg.</b>	23	2,50 (0,88)	31	2,80 (0,73)	-0,31 [-2,36; 1,75]	0,77

HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*)

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Humphries 2020.

a) Stopień zwłóknienia płuc oceniany jako obszar zmian siateczkowatych ze zniekształceniami w obrazie HRCT.

Tabela 76.

Liczba pacjentów ze zmianą względem wartości wyjściowych w zakresie rozległości obszarów z oznakami nieprawidłowości<sup>a</sup> na podstawie HRCT w 52–60 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Zmiana względem wartości wyjściowych	NIN + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Znaczna poprawa (spadek >10%)	0/52 (0%)	0/59 (0%)
Średnia poprawa <sup>b</sup>	2/52 (4%)	1/59 (2%)
Poprawa (spadek ≤10%)	7/52 (13%)	8/59 (14%)
Brak zmian	22/52 (42%)	23/59 (39%)
Pogorszenie (wzrost ≤10%) <sup>c</sup>	15/52 (29%)	17/59 (29%)
Średnie pogorszenie <sup>b,c</sup>	3/52 (6%)	6/59 (10%)
Znaczne pogorszenie (wzrost >10%) <sup>c</sup>	3/52 (6%)	4/59 (7%)

HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*)

\* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Humphries 2020.

a) Rozległość obszarów z oznakami nieprawidłowości tzn. obraz tzw. plastra miodu i/lub siateczkowate zmiany i/lub obraz tzw. matowej szyby w HRCT oceniana przez 2 radiologów.

b) 2 radiologów niezgodnych pomiędzy ocenami: znaczna poprawa oraz poprawa lub ocenami: znaczne pogorszenie oraz pogorszenie.

c) Wartość OR dla pogorszenia (nie sprecyzowano jaki wzrost względem wartości wyjściowych) raportowana przez autorów badania wynosi 1,24 [0,63; 2,47], p = 0,53 dla porównania PLC + SoC vs NIN + SoC.

Tabela 77.

Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD w podgrupie pacjentów z oceną stopnia zwłóknienia płuc na podstawie HRCT

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg.	73	-53,2 (26,9)**	77	-107,8 (25,6)**	54,6 [-18,6; 127,8]	bd

HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*)

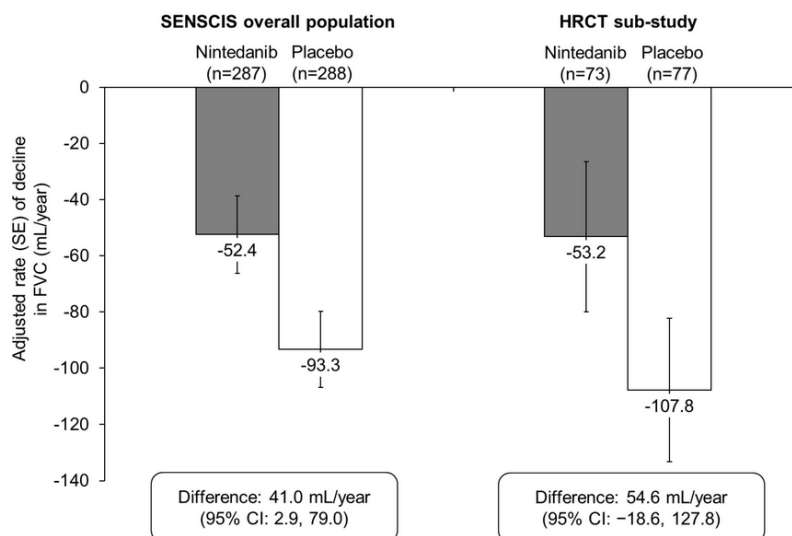
\* Wartości raportowane przez autorów badania.

\*\* Wartości SE odczytano z wykresu.

Dane z publikacji Humphries 2020.

Wykres 11.

Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD w całej populacji badania SENSICIS oraz w podgrupie pacjentów z oceną stopnia zwłóknienia płuc na podstawie HRCT



## Aneks D. Formularze do oceny wiarygodności badań

### D.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	I <sup>o</sup> punkt końcowy: <input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<input type="text"/>	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p><b>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</b></p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p><b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b></p>		
<p><b>2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?</b></p>		
<p><b>2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?</b></p>		
<p><b>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?</b></p>		
<p><b>2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?</b></p>		
<p><b>2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?</b></p>		
<p><b>2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?</b></p>		
<p><b>2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?</b></p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p><b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b></p>		
<p><b>3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?</b></p>		
<p><b>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</b></p>		
<p><b>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</b></p>		
<p><b>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</b></p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p><b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b></p>		
<p><b>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?</b></p>		
<p><b>4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?</b></p>		
<p><b>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</b></p>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## D.2. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	<b>/8</b>



## Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### E.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 78.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021 roku) [76]

Zdarzenia niepożądane	Nintedanib	Produkt leczniczy Ofev (nintedanib)*	Produkt leczniczy Vargatef (nintedanib)*	Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu)
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	5 206	4 302	520	32 391

\*Przeszukanie po nazwie handlowej produktu leczniczego z uwagi na to, że nintedanib prócz produktu leczniczego Ofev występuje również w postaci preparatu Vargatef zarejestrowanego w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, nie będącego przedmiotem niniejszej analizy.

### E.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 79.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na luty 2021 roku) [77]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Nintedanib*	Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu)
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	<b>2008</b>	<b>1995</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	466	6 428
Zaburzenia serca	792	1 944
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	11	413
Zaburzenia słuchu i błędnika	108	317
Zaburzenia endokrynologiczne	30	258
Zaburzenia wzroku/oka	254	1 070
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 905	9 489
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 128	11 615
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	661	1 517
Zaburzenia układu immunologicznego	109	4 561
Infekcje i infestacje	1 871	17 205
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	915	9 019
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	3 547	5 891
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 160	3 110
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 056	2 606
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	722	4 151
Zaburzenia układu nerwowego	2 157	4 911

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Nintedanib*	Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu)
<b>Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe</b>	0	512
<b>Problemy z produktem</b>	28	345
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	777	1 704
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	462	4 719
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	76	349
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	3 771	4 062
<b>Zburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	932	3 102
<b>Okoliczności społeczne</b>	67	187
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	382	1 397
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	794	2 388

\*W bazie VigiBase gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla substancji leczniczych i nie ma możliwości przeszukania bazy po nazwie handlowej produktu leczniczego (Ofev lub Vargatef).