

Warszawa, dnia 26 października 2021 roku

#### **Dotyczy pisma znak OT.4231.40.2021.MC.4**

W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.40.2021.MC.4 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206468;
- Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206444;

w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)” przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

#### **Uwagi do całości analiz:**

1. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W zaktualizowanych analizach wnioskodawcy uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r, natomiast było dostępne Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.*

**Odp.** Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, ceny leków uwzględnione w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku. W dniu złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (25 lutego 2021 roku) obowiązywało Obwieszczenie z dnia 21 grudnia 2021 roku, dlatego w analizach przyjęto je jako punkt odniesienia przy wyznaczaniu kosztów. Ze względu na niewielkie różnice pomiędzy wymienionymi obwieszczeniami w rozważanym w analizie zakresie, ewentualne uwzględnienie cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 lutego 2021 r. miałyby nieznaczny wpływ na wyniki analiz oraz nie ma wpływu na wnioskowanie.

2. *Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, na etapie doboru komparatora należy uwzględnić wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 1, Rozporządzenia „Przegląd (...) zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi”. Oprócz komparatorów uwzględnionych w analizach wnioskodawcy, [REDAKTOWANE]*

[REDAKTOWANE] *W związku z powyższym analizy wnioskodawcy nie spełniają wymagań zawartych w § 4 ust. 3 pkt 1, Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1-7 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1 pkt 3 i 6 Rozporządzenia.*

**Odp.**

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy (...) muszą one zawierać „porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi”.

Analizy spełniają ww. kryterium rozporządzenia Ministra Zdrowia obejmując porównanie z refundowanymi w Polsce lekami immunosupresyjnymi.

Dodać przy tym jednocześnie trzeba, że nintedanib to terapia o działaniu przeciwfibrotycznym stanowiąca lek, który będzie dodany do standardowego postępowania w terapii SSc-ILD. Komparatorem dla terapii NIN + SoC jest zatem aktualna praktyka obejmująca leczenie stosowane u chorych z SSc-ILD (SoC, *standard of care*), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>1</sup> Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–719.

<sup>2</sup> Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, Bruni C, Carducci P, Carreira PE, Castellví I, Galdo FD, Distler JHW, Foeldvari I, Fraticelli P, George PM, i in. (2020) The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology* 2(2):e71–e83. doi:10.1016/s2665-9913(19)30144-4

[REDACTED]

3. Analizy, o których mowa w ustawie o refundacji nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia) oraz w ramach innych źródeł informacji zawartych w analizach nie wskazano danych osobowych rozumianych jako [REDACTED]

[REDACTED]

Odp. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwagi do analizy klinicznej (AKL):**

1. Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu: a. Highland K., Criner g., et al., Decline in Forced Vital Capacity in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) with and Without Gastroesophageal Reflux Disease: Further Analyses of the SENSICIS Trial., 2020

Odp. Wskazane badanie Highland 2020 jest publikacją w postaci abstraktu konferencyjnego, przedstawiającą dodatkową analizę w podgrupach do badania randomizowanego SENSICIS włączonego do analizy klinicznej. Jest to doniesienie konferencyjne umieszczone w bazach informacji medycznej po dacie złożenia wniosku o refundację (wniosek złożono 25 lutego 2021 roku), dlatego też

nie zostało włączone do analizy klinicznej. Publikacja pochodzi z konferencji American College of Rheumatology (ACR Convergence), która odbyła się online w dniach 5–9 listopada 2020 roku, jednakże doniesienie to zostało wpisane do baz informacji medycznej po dacie złożenia wniosku o refundację:

- do bazy Embase w dniu 26 lutego 2021 roku,
- do bazy danych CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) w dniu 31 marca 2021 roku.

Podkreślić należy, że omawiana publikacja przedstawia dodatkową analizę do badania SENSICIS, która nie jest przedmiotem analizy klinicznej i nie wpływa na wnioskowanie. Publikacja zawiera analizę obejmującą ocenę spadku FVC w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na obecność lub brak obecności choroby refluksowej przełyku u pacjentów z SSc-ILD, a uzyskane wyniki wskazują na brak interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, co oznacza że terapia NIN + SoC jest równie skuteczna u pacjentów z obecnością choroby refluksowej przełyku, jak i wśród pacjentów bez obecności tego schorzenia. W załączniku do niniejszego pisma przedstawiono wyniki oraz wnioski z publikacji Highland 2020.

#### **Uwagi do analizy ekonomicznej (AE):**

*1. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia poszczególnych technologii opcjonalnych przedstawionych zbiorczo jako SoC. (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia). W szczególności prosimy o wyznaczenie cen progowych względem poszczególnych składników SoC.*

**Odp.** Interwencją ocenianą w analizie jest nintedanib dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*). Rozważanym komparatorem dla terapii NIN dodanym do SoC jest terapia standardowa stosowana w leczeniu SSc-ILD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Należy również zauważyć, że interwencja oceniana będzie dodawana do aktualnie stosowanej terapii w leczeniu SSc-ILD, terapia SoC uwzględniana jest zatem w obu porównywanych ramionach. W związku z powyższym wyniki w analizie ekonomicznej, w tym ceny progowe, zostały przedstawione dla terapii SoC ogółem, bez rozbicia na poszczególne składniki SoC.

Podjęcie braku wyznaczenia cen progowych dla poszczególnych składowych SoC jest spójne z metodyką przeprowadzenia analizy klinicznej – również efektywność ocenianej interwencji porównywana jest do efektywności SoC zbiorczo, bez rozróżniania efektywności poszczególnych składowych SoC. Konieczność wyznaczenia cen progowych osobno dla poszczególnych składowych SoC pociągałaby za sobą również konieczność zbadania różnic w efektywności poszczególnych składowych SoC, co nie jest celem przeprowadzonej analizy.

Dodatkowo, w niesystematycznym przeglądzie analiz weryfikacyjnych publikowanych przez AOTMiT odnaleziono przynajmniej trzy, w których w analizie ekonomicznej rozważany był komparator zbiorczy oraz nie odnotowano uwag Agencji odnośnie braku wyznaczenia osobnych cen progowych dla poszczególnych składowych komparatora zbiorczego (AWA Cablivi [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/106/AWA/106\\_AWA\\_OT.4231.34.2021\\_Cablivi\\_17.09.21\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/AWA/106_AWA_OT.4231.34.2021_Cablivi_17.09.21_BIP.pdf); AWA Alfamino HMO [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/104/AWA/104\\_AW\\_4230\\_14\\_2021\\_Alfamino\\_HMO\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/104/AWA/104_AW_4230_14_2021_Alfamino_HMO_BIP.pdf); AWA Neocate Syneo [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/100/AWA/100\\_AWA\\_OT.4230.12.2021\\_Neocate\\_Syneo\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/100/AWA/100_AWA_OT.4230.12.2021_Neocate_Syneo_BIP_REOPTR.pdf)).

Podjęcie wyznaczania jednej ceny progowej dla komparatora zbiorczego jest zatem zgodne z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach oraz pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT.

**Inne:**

*Dodatkowo, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie w analizach wnioskodawcy abstraktu konferencyjnego (...).*

**Odp.** Wszystkie wskazane publikacje zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją nintedanibu we wskazaniu SSc-ILD, dlatego też nie zostały uwzględnione w raporcie HTA. W załączeniu do niniejszego pisma przygotowano jednak zestawienie wyników oraz wniosków z niniejszych prac. Warto podkreślić, że żadna z publikacji nie zmienia wnioskowania płynącego z analiz przedłożonych w ramach złożonego wniosku o refundację.

## ZAŁĄCZNIK

### ZESTAWIENIE WYNIKÓW PUBLIKACJI DODATKOWYCH DO BADANIA SENSISCIS I SENSISCIS-ON ORAZ PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH PO DACIE ZŁOŻENIA WNIOSKU O REFUNDACJĘ

Tabela 1.

Zestawienie wyników i wniosków z publikacji nie włączonej do analizy klinicznej, tj. doniesienia konferencyjnego z 2020 roku, opublikowanego po dacie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Ofev

Publikacja	Wyniki i wnioski
Highland 2020 [1]	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do badania SENSISCIS w formie doniesienia konferencyjnego stanowiąca analizę dotyczącą oceny spadku FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na obecność lub brak choroby refluksowej przełyku (GERD, ang. <i>gastroesophageal reflux disease</i>). Obecność GERD oceniano przed lub w czasie badania przesiewowego wykonanego przed przystąpieniem do udziału w badaniu SENSISCIS (GERD była obecna u 74% pacjentów).</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pomiędzy podgrupami pacjentów wydzielonych ze względu na obecność lub brak obecności GERD nie stwierdzono interakcji (<math>p = 0,53</math>; różnica w spadku FVC [ml/rok] pomiędzy grupami NIN + SoC i PLC + SoC odpowiednio w podgrupie chorych z GERD oraz bez GERD wynosiła: MD [95%CI] = 48,2 [3,9; 92,5] oraz MD [95%CI] = 20,2 [-54,6; 95,0]).</li><li>• Profil bezpieczeństwa NIN był podobny u pacjentów z GERD oraz bez GERD (najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w obu podgrupach była biegunka).</li></ul> <p>Wnioski: Terapia NIN + SoC jest równie skuteczna u pacjentów z obecnością choroby refluksowej przełyku, jak i wśród pacjentów bez obecności tego schorzenia.</p>

Tabela 2.

Zestawienie wyników i wniosków z publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Ofev

Publikacja	Wyniki i wnioski
Allanore 2021 [2]	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do badania SENSISCIS w formie doniesienia konferencyjnego stanowiąca analizę dotyczącą oceny spadku FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na zajęcie procesem chorobowym narządów wewnętrznych.</p> <p>Wyniki: W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami z narządami zajętymi procesem chorobowym i podgrupami bez zajęcia narządów procesem chorobowym:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• górny odcinek przewodu pokarmowego: <math>p = 0,43</math>,</li><li>• dolny odcinek przewodu pokarmowego: <math>p = 0,73</math>,</li><li>• układ sercowo-naczyniowy: <math>p = 0,41</math>,</li><li>• układ mięśniowy: <math>p = 0,30</math>,</li><li>• ogółem ww. układy: <math>p = 0,68</math>.</li></ul> <p>Wnioski: Terapia NIN + SoC jest równie skuteczna u pacjentów z zajęciem procesem chorobowym narządów wewnętrznych, jak i wśród pacjentów bez zajęcia narządów procesem chorobowym.</p>

Publikacja	Wyniki i wnioski
<p><b>Bordas-Martinez 2021 [7]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Badanie obserwacyjne prospektywne w formie listu do redakcji obejmujące opis serii 4 przypadków pacjentów z SSc-ILD otrzymujących NIN w okresie przed rejestracją leku przez EMA we wskazaniu SSc-ILD. Do badania włączono pacjentów z SSc-ILD z ciężkim postępującym włóknieniem płuc, u których w ciągu kolejnych 2 lat przewidywano konieczność przeprowadzenia przeszczepu płuc (pacjenci z uwagi na zaawansowany stan włóknienia płuc lub niedrożność dróg oddechowych nie mogli być włączeni do badania klinicznego SENSICIS dla NIN + SoC lub badania klinicznego NCT03221257 dla pirfenidonu + SoC). Z badania wykluczono pacjentów z innymi niż SSc chorobami tkanki łącznej lubILD występującymi w przebiegu innych niż SSc chorób. Wszyscy 4 pacjenci włączeni do badania otrzymywali NIN + SoC (mykofenolan mofetylu u 4 pacjentów, gl kokortykosteroidy w niskich dawkach u 3 pacjentów).</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po roku terapii NIN + SoC u 2/4 pacjentów nastąpiło spowolnienie tempa spadku FVC i DLCO, a u kolejnych 2/4 pacjentów znaczne spowolnienie tempa spadku FVC.</li> <li>• Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu obejmowały: nietolerancję trawienną (3/4 pacjentów), spadek masy ciała (2/4 pacjentów), astenię (1/4 pacjentów) oraz zaburzenia czynności wątroby (1/4 pacjentów).</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były łagodne i u żadnego pacjenta nie zaprzestano z ich powodu leczenia NIN. Przeszczep płuc przeprowadzono u 1 pacjenta 249 dni po rozpoczęciu leczenia przeciwwłóknieniowego.</li> </ul> <p>Wnioski: Efekty terapeutyczne obserwowane u 4 pacjentów z SSc-ILD z ciężkim postępującym włóknieniem płuc wskazują, że stosowanie NIN + SoC spowalnia tempo pogarszania się czynności płuc. W badaniu nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych niż zdarzenia raportowane w badaniu klinicznym SENSICIS u pacjentów leczonych NIN + SoC.</p>
<p><b>Chen 2021 [3]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Przegląd systematyczny oraz metaanaliza danych dotycząca oceny bezpieczeństwa stosowania NIN w leczeniuILD. Do przeglądu włączono 6 RCT (2 583 pacjentów), w tym 1 RCT dla SSc-ILD (SENSICIS), 1 RCT dla PF-ILD (INBUILD) oraz 4 RCT dla IPF (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW, NCT01979952). W 5 RCT włączonych do przeglądu okres obserwacji wynosił 52 tyg., natomiast w 1 RCT (NCT01979952) okres obserwacji był krótszy i wynosił 26 tyg.</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z IPF oraz włókniejącymiILD (w tym SSc-ILD) wiązało się z wyższym ryzykiem występowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (OR [95%CI] = 2,39 [1,71; 3,36], w tym zdarzeń żołądkowo-jelitowych: biegunki (OR [95%CI] = 5,96 [4,35; 8,16], nudności (OR [95%CI] = 3,00 [1,93; 4,66], wymiotów (OR [95%CI] = 3,22 [2,17; 4,76], utraty masy ciała (OR [95%CI] = 3,38 [1,76; 6,47] oraz zmniejszonego apetytu (OR [95%CI] = 2,53 [1,45; 4,39]),</li> <li>○ przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania terapii (OR [95%CI] = 1,73 [1,34; 2,25]).</li> </ul> </li> <li>• Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka występowania kaszlu (OR [95%CI] = 0,73 [0,56; 0,96] i duszności (OR [95%CI] = 0,70 [0,53; 0,94).</li> </ul> <p>Wnioski: Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, głównie biegunki. Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki NIN może być konieczne tylko wtedy, gdy biegunka utrzymuje się pomimo leczenia, jednak u większości pacjentów włączonych do badań w ramach przeglądu systematycznego biegunka pierwszy raz wystąpiła w ciągu pierwszych 3 mies. terapii i była kontrolowana farmakologicznie. Większość zdarzeń żołądkowo-jelitowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.</p>
<p><b>Denton 2021 [4]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENSICIS z wykorzystaniem modeli addytywnych, której celem było określenie czy początkowy poziom zwłóknienia płuc (wartość wyjściowa odsetka zwłóknienia płuc na podstawie HRCT oraz wartość wyjściowa odsetka wartości należnej FVC) ma wpływ na skuteczność leczenia NIN + SoC lub PLC + SoC u pacjentów z SSc-ILD, wyrażoną spadkiem FVC w ciągu 52 tyg. terapii.</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W grupie pacjentów leczonych PLC + SoC odnotowano słabą korelację między stopniem zwłóknienia płuc a spadkiem FVC (współczynnik korelacji Pearsona: -0,09 [-0,2; 0,03]).</li> <li>• W grupie NIN + SoC wykazano brak korelacji pomiędzy wyżej wymienionymi zmiennymi (współczynnik korelacji Pearsona: 0,01 [-0,11; 0,12]).</li> </ul> <p>Wnioski: W oparciu o dane z badania SENSICIS nie wykazano wpływu początkowego stopnia zwłóknienia płuc na skuteczność leczenia NIN + SoC wyrażoną spadkiem FVC oraz wykazano niewie ki wpływ początkowego stopnia zwłóknienia płuc na skuteczność leczenia PLC + SoC wyrażoną spadkiem FVC. Świadczy to o tym, że NIN nie wykazuje zmiennej efektywności leczenia w zależności od stopnia zwłóknienia płuc, zatem jest lekiem skutecznym u pacjentów niezależnie od stopnia zaawansowania choroby.</p>

Publikacja	Wyniki i wnioski
<p><b>Highland 2021 [5]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do przedłużenia badania SENSICIS (badania SENSICIS-ON) w formie doniesienia konferencyjnego, zawierająca m.in. nowe dane (tj. nie ujęte w analizie klinicznej) dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa długoterminowego stosowania NIN + SoC.</p> <p>Wyniki (poniżej przedstawiono wyłącznie nowe dane, tzn. nie ujęte w analizie klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu SENSICIS-ON po 52 tyg. terapii NIN + SoC odnotowano : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pogorszenie (spadek FVC <math>\geq</math>-3,3% wartości należnej) u 33% pacjentów,</li> <li>○ stabilizację (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej) u 47% pacjentów,</li> <li>○ poprawę (wzrost FVC <math>\geq</math>3% wartości należnej) u 20% pacjentów,</li> <li>○ są to wartości porównywalne z tymi obserwowanymi w ramach randomizowanego badania SENSICIS, w którym w ramieniu NIN + SoC pogorszenie po 52 tyg. terapii odnotowano u 34%, stabilizację u 43%, a poprawę u 23% pacjentów.</li> </ul> </li> <li>• U osób leczonych NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON, u których wystąpiła biegunka (69%) w przeważającej liczbie przypadków (97%) miała ona nasilenie łagodne do umiarkowanego.</li> <li>• W trakcie 52 tyg. terapii w ramach badania SENSICIS-ON odpowiednio dla grupy pacjentów kontynuujących leczenie NIN + SoC oraz grupy pacjentów rozpoczynających leczenie NIN, tj. otrzymujących PLC + SoC w ramach RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u 18% oraz 49% odnotowano <math>\geq</math>1 zmniejszenie dawki leku,</li> <li>○ u 28% oraz 42% <math>\geq</math>1 tymczasowe przerwanie terapii,</li> <li>○ u 33% i 59% <math>\geq</math>1 zmniejszenie dawki leku i/lub tymczasowe przerwanie terapii,</li> <li>○ 10% i 24% pacjentów zaprzestało terapii.</li> </ul> </li> </ul> <p>Wnioski: W ramach badania SENSICIS-ON potwierdzono, że efekt terapeutyczny NIN, wyrażony poprzez zmniejszenie tempa spadku FVC utrzymuje się w czasie (łącznie raportowane są wyniki dla 2 lat stosowania terapii NIN + SoC). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa są spójne z tymi obserwowanymi w fazie randomizowanej (SENSICIS). Zarówno w badaniu SENSICIS, jak i w przedłużeniu najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a w ramach przedłużenia badania nie zaobserwowano wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>Maher 2021 [6]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENSICIS, której celem było porównanie spadku FVC obserwowanego u pacjentów z SSc-ILD leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC w badaniu SENSICIS ze spadkiem FVC, jakiego można oczekiwać u zdrowych osób (bez ILD, z dopasowaniem do wieku, płci, pochodzenia etnicznego oraz wzrostu). U osób zdrowych spadek FVC jest naturalnym procesem związanym z fizjologią starzenia się układu oddechowego. Wartości FVC dla populacji zdrowych osób pochodziły z modelu opublikowanego przez the European Respiratory Society Global Lung Function Initiative (Quanjer 2012<sup>a</sup>).</p> <p>Wyniki: W ciągu 52 tyg. leczenia w ramach badania SENSICIS wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z SSc-ILD, którzy otrzymywali PLC + SoC 4-krotnie większy spadek FVC niż modelowany spadek u zdrowych osób (średnia zmiana FVC względem wartości wyjściowych odpowiednio -103,4 ml oraz -25,8 ml, różnica między grupami pacjentów z badania SENSICIS a zdrowymi osobami: MD [95%CI] = 77,5 [51,4; 103,7], <math>p &lt; 0,001</math>),</li> <li>• u pacjentów z SSc-ILD, którzy byli leczeni NIN + SoC nieznacznie większy spadek FVC niż modelowany spadek u zdrowych osób (średnia zmiana FVC względem wartości wyjściowych odpowiednio -52,9 ml oraz -26,3 ml, różnica między grupami pacjentów z badania SENSICIS a zdrowymi osobami: MD [95%CI] = 26,6 [1,2; 52,0], <math>p = 0,04</math>).</li> </ul> <p>Wnioski: Na podstawie analizy potwierdzono skuteczność NIN, który powoduje spowolnienie tempa pogarszania się czynności płuc, zbliżając je do tempa spadku FVC przewidywanego u dorosłych zdrowych osób.</p>
<p><b>Kreuter 2021 [8] oraz Stock 2021 [9]</b></p>	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENSICIS z wykorzystaniem modelowania, której celem było określenie związku pomiędzy spadkiem FVC w ciągu 52 tyg. terapii NIN + SoC lub PLC + SoC a koniecznością hospitalizacji pacjentów z SSc-ILD leczonych NIN.</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spadek FVC miał istotny statystycznie wpływ na wzrost ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny lub zgonu (<math>p &lt; 0,0001</math>, spadek FVC o 3% wartości należnej odpowiadał 43-procentowemu wzrostowi ryzyka hospitalizacji lub zgonu).</li> <li>• Spadek FVC miał istotny statystycznie wpływ na wzrost ryzyka hospitalizacji związanej z SSc lub zgonu (<math>p &lt; 0,0001</math>, spadek FVC o 3% wartości należnej odpowiadał 48-procentowemu wzrostowi ryzyka hospitalizacji lub zgonu).</li> <li>• Nie wykazano związku pomiędzy spadkiem FVC a ryzykiem przyjęcia pacjenta na izbę przyjęć lub do szpitala, a następnie przyjęcia na oddział intensywnej terapii lub zgonu (<math>p = 0,15</math>).</li> </ul> <p>Wnioski: Na podstawie analizy udowodniono związek pomiędzy pogarszaniem się czynności płuc a zwiększonym ryzykiem hospitalizacji, co sugeruje, że stosowanie NIN, który spowalnia tempo spadku FVC u pacjentów z SSc-ILD może potencjalnie zmniejszać częstość hospitalizacji pacjentów.</p>

FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); ILD – śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*); IPF – idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*); NIN – nintedanib; PF-ILD – choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym przebiegająca z włóknieniem (ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *standard of care*); SSc – twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*); SSc-ILD - śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej (ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*)

a) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012 Dec;40(6):1324-43.



## BIBLIOGRAFIA

1. Highland K, Criner G, Sfrikakis P, Nunes H, Stevens W. (2020) Decline in Forced Vital Capacity in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) with and Without Gastroesophageal Reflux Disease: Further Analyses of the SENSICIS Trial. Abstract number: 0918. ACR Convergence 2020. Dostęp: <https://acrabstracts.org/abstract/decline-in-forced-vital-capacity-in-patients-with-systemic-sclerosis-associated-interstitial-lung-disease-ssc-ild-with-and-without-gastroesophageal-reflux-disease-further-analyses-of-the-sensicis-tr/> (15.10.2021).
2. Allanore Y, Hoffmann-Vold AM, Mayes M, Vonk M, Miede C, Alves M, Riemekasten G. (2021) OP0266. Efficacy of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) and Internal Organ Involvement: Data from the SENSICIS Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 80(Suppl 1):162–162.
3. Chen C-H, Lin H-C, Wang Y-H, Wang C-Y, Lin YS, Lai C-C. (2021) The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 16(5):e0251636.
4. Denton C, Goh N, Humphries S m., Lynch D a., Maher T m., Spiera R, Devaraj A, Ho L, Stock C, Erhardt E, Alves M, Wells A u., on behalf of the S trial investigators. (2021) Associations Between Extent of Fibrotic Interstitial Lung Disease (ILD) and Forced Vital Capacity (FVC) at Baseline and Change in FVC in Subjects with Systemic Sclerosis-Associated ILD (SSc-ILD) in the SENSICIS Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP24. TP024 Understanding and treating autoimmune lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1803.
5. Highland K b., Vonk M c., Azuma A, Mayes M d., Gahlemann M, James A, Kohlbrenner V, Allanore Y, on behalf of the S-O trial investigators. (2021) Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Data from the SENSICIS-ON Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP24. TP024 Understanding and treating autoimmune lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1806.
6. Maher T, Bourdin A, Volkmann E, Vettori S, Distler JHW, Alves M, Stock C, Distler O. (2021) POS0835. Decline in Forced Vital Capacity (FVC) in Subjects with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in the SENSICIS Trial Versus Hypothetical Reference Subjects Without Lung Disease. *Ann. Rheum. Dis.* 80(Suppl 1):671–672.
7. Bordas-Martinez J, Llanos-González AB, Jodar-Masanés R, Vicens-Zygmunt V, Bermudo G, Luburich P, Dorca J, Molina-Molina M, Suarez-Cuartin G. (2021) Experience With Nintedanib in Severe Pulmonary Fibrosis Associated With Systemic Sclerosis: A Case Series. *Open Respir. Arch.* 3(1):January-March 2021.
8. Kreuter M, Del Galdo F, Miede C, Khanna D, Wuyts W a., Hummers L, Alves M, Schoof N, Stock C, Allanore Y. (2021) Impact of Forced Vital Capacity Decline on Hospitalization Events in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Joint Model Analysis Using Data from the SENSICIS Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP5. TP005 Interstitial Lung Disease Pathogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1328.
9. Stock C, Kreuter M, Galdo FD, Miede C, Khanna D, Wuyts W, Hummers L, Alves M, Schoof N, Allanore Y. (2021) PRS3. Joint Modelling of Forced Vital Capacity Decline and Time to Hospitalization Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Value Health* 24:S213.