



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ofev (nintedanib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc
związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.40.2021

Data ukończenia: 10 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim International GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
IPF	idiopatyczne włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis)
SSc	twardzina układowa (ang. systematic sclerosis)
ILD	śródmiażdżowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)
PFT	test czynności płuc (ang. pulmonary function test)
BSR	British Society for Rheumatology
PL	program lekowy
SoC	leczenie standardowe (ang. standard of care)
HSCT	przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
ULN	górną granicę normy (ang. upper limit of normal)
MMF	mykofenolan mofetylu
SLS	Scleroderma Lung Study
SGRQ	kwestionariusz św Jerzego (ang. St. George respiratory questionnaire)
EDF	European Dermatology Forum
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
mRSS	zmodyfikowana skala Rodnana
GKS	glikokortykosteroidy
PTCHP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
BAL	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. bronchoalveolar lavage)
DLCO	zdolność dyfuzyjna płuc dla CO (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
NIN	nintedanib
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computed tomography)
BIP	Biuletyn informacji publicznej
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI	przedział ufności (confidence interval)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 78)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła.....	71
15.	Załączniki.....	73

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206468; Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206444;
Kod ATC	L01XE31
Substancja czynna	nintedanib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową
Dawkowanie	Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nintedan b jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową Lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnik 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedan b wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Źródło: ChPL Ofev

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r. - EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. idiopathic pulmonary fibrosis) leczenie innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) o fenotypie postępującym leczenie choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD, ang. systemic sclerosis – interstitial lung disease)
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymaganie przedłożeń okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Druki informacyjne produktów zawierających nintedan b należy odpowiednio zaktualizować, ze względu na brak możliwości wykluczenia związku przyczynowego między stosowaniem nintedan b a mikroangiopatią zakrzepową.

Źródło: ChPL Ofev

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Ofev był oceniana przez Agencję w celu zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w następujących trybach:

- RDTL – 2 zlecenia obejmujących następujące wskazania:
 - włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10 J84.1) – nr 219/2020 BIP AOTMiT;
 - przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10 J84.1) – nr 317/2020
- AWA – 2 zlecenia dotyczące następującego wskazania:
 - leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu– nr: 107/2015 w BIP AOTMiT (rekomendacja oraz stanowiska negatywne).
 - leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu– nr: 104/2017 w BIP AOTMiT.

W roku 2015 Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa dotycząca zasadności objęcia refundacją leku Ofev w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc były negatywne. W roku 2017 w tym samym wskazaniu Stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne warunkowo, a Rekomendacja Prezesa pozytywna. Następne 2 zlecenia RDTL dotyczące leku Ofev zostały zaopiniowane pozytywnie przez Radę Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib(...)) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib), (...) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w populacji pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekłe niewydolnych oddechow, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie INBUILD (Flaherty 2019, Wells 2020), w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) porównywano z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Termin PF-ILD obejmuje grupę schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem, w związku z tym wyniki z ww. badania odnoszą się do wszystkich chorób określonych tym pojęciem.</p> <p>Wyniki ww. badania sugerują, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstaw ILD.</p> <p>Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 269/2020 z dnia 12 października 2020 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib (...)) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1)</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność leku w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc oraz zadowalający profil bezpieczeństwa, relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania należy uznać za pozytywną. Ponadto, lek w bieżącym roku uzyskał rejestrację centralną na terenie EU we wnioskowanym wskazaniu, co wskazuje, że relacja korzyści zdrowotna do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA pozytywnie.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 131/2020 z dnia 12 października 2020 r</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz fakt, że w ocenianej populacji wyczerpano dotychczas dostępne metody leczenia, zasadnym jest zapewnienie finansowania terapii nintedanibem w ocenianej populacji.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122;123/2017 z dnia 6 listopada 2017 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedan b) (...) w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie Idiopatycznego Włóknienia Płuc (ICD-10 J84.1)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych, pomimo braku bezpośrednich dowodów dotyczących wpływu na przeżycie, wskazują na użyteczność nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, przy równoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni zgodnie rekomendują stosowanie nintedanibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2017 z dnia 7 listopada 2017 r</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedan bum) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakoś dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146;147/2015 z dnia 16 listopada 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) (...) we wskazaniu leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) brak jest danych jednoznacznie wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad objawowym leczeniem wspomagającym w zakresie przedłużania życia u chorych na IPF. (...) W omawianych badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy jakości życia w wyniku stosowania nintedanibu.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2015 z dnia 17 listopada 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych takich jak całkowita ocena jakości życia oraz w odniesieniu do częstości zgonów między nintedanibem a placebo. Wykazano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do jakości życia w domenie aktywność (różnica ta między grupami nie osiągnęła istotności klinicznej, czyli takiej różnicy, która byłaby odczuwalna dla pacjentów) oraz w ocenie częstości i czasu do wystąpienia zaostrzeń choroby (brak różnic istotnych statystycznie w metaanalizie, wyniki istotne statystycznie w pojedynczych badaniach). Odnotowano różnice istotne statystycznie dla surogatów, jednak ich znaczenie dla oceny korzyści zdrowotnych jest mniejsze. Czas trwania terapii w przedstawionych badaniach wynosi 52 tygodnie i nie odnaleziono badań przedstawiających skutki zdrowotne w dłuższym okresie czasu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps. – ▪ Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps. –
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	
Określenie czasu leczenia w programie	2)
Kryteria wyłączenia z programu	3)
Kryteria ponownego włączenia do programu	4)
Dawkowanie	4)
Badania przy kwalifikacji	

	<p>[Redacted text]</p> <p>28)</p>
Monitorowanie terapii	<p>[Redacted text]</p> <p>b)</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J.99.1)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z treścią proponowanego Programu Lekowego oraz z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

[Redacted text]. Dostęp do leku Ofev w ramach programu lekowego pozwoli na włączenie/ wyłączenie z programu dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej już grupy limitowej „1173.0 Nintedanib”. Aktualnie refundacji w ramach katalogu B podlegają prezentacje produktu leczniczego Ofev zawierające 60 szt.

kapsulek miękkich 100 mg (EAN 05909991206444) oraz 150 mg (EAN 05909991206468) w ramach programu lekowego B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii), wskazała potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu: „Brak możliwości skutecznego leczenia zmian śródmiąższowych płuc u wielu chorych na twardzinę uogólnioną z powodu nieskuteczności dostępnego, refundowanego leczenia.” Jednocześnie ekspert podkreśla, że wprowadzenie technologii wydłuży życie chorym, u których nie w stanie jest skutecznie leczyć zmiany śródmiąższowe.

W opinii profesor Kwiatkowska wskazała również rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu: „Wprowadzenie szybkiej ścieżki diagnostycznej w celu skrócenia opóźnień diagnostycznych w tej chorobie”

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

J84.1 Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem

Twardzina układowa

Twardzina układowa (ang. systemic sclerosis) jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym, postępującym przebiegu. Procesem chorobowym zajęta jest skóra, tkanka podskórna, mięśnie, układ kostnowstawowy oraz narządy wewnętrzne. W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, obecność procesu zapalnego, zaburzenia immunologiczne oraz nadmierna synteza kolagenu przyczyniająca się do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych.

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD)

Śródmiąższowa choroba płuc jest powszechna w twardzinie układowej. We wczesnych badaniach autopsyjnych nawet u 100% pacjentów stwierdzono zajęcie miąższu. Aż 90% pacjentów będzie miało nieprawidłowości śródmiąższowe w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), a 40–75% będzie miało zmiany w testach czynności płuc (PFT). Zajęcie miąższu płuc często pojawia się wcześniej po rozpoznaniu SSc, a 25% pacjentów rozwija klinicznie istotną chorobę płuc w ciągu 3 lat, określoną przez nieprawidłowości fizjologiczne, radiologiczne lub płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL). Czynniki ryzyka jej rozwoju obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, wynik skóry, poziomy kreatyniny i fosfokinazy kreatynowej w surowicy, niedoczynność tarczycy i zajęcie serca. Czynniki genetyczne, specyficzne wyniki serologiczne (przeciwciała skierowane przeciwko topoizomerazie i przeciwko komórkom śródbłonna przewidują obecność zajęcia płuc, a przeciwciała przeciwko centromerowi i przeciwko polimerazie RNA III są mniej związane z chorobą płuc) oraz typ choroby skóry (pacjenci z dcSSc mają większą częstość występowania choroby śródmiąższowej) wszystkie przyczyniają się. Predyktory ciężkiej restrykcyjnej choroby płuc (definiowanej na podstawie natężonej pojemności życiowej (FVC) $\geq 50\%$ wartości należytnej) obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, płeć męską, stopień

nieprawidłowości fizjologicznych w momencie rozpoznania (FVC i pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)) i młodszy wiek.

Źródło: Solomon 2013, PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065.rozpoznawanie-srodmiaszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 28.09.2021 r.)

Epidemiologia

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3–4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

Choroba śródmiąszowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową. U wielu z nich może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąszową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Źródło: PTD, <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333.twardzina-ukladowa> (data dostępu: 28.09.2021 r.)

Rokowanie

Twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny twardziny układowej wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Niezmiernie ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii.

Choroba śródmiąszowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąszową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Najistotniejszym następstwem śródmiąszowej choroby płuc są zaburzenia wymiany gazowej. Progresja zmian śródmiąszowych może zatem prowadzić do pogłębiającej się niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do zgonu.

Wykazano, że rozległość zmian skórnych koreluje z ryzykiem wystąpienia zmian w narządach wewnętrznych i związanych z nimi ogólnym rokowaniem. Szybko postępujące zmiany skórne szerzące się na proksymalne odcinki kończyn oraz tułów, charakterystyczne dla postaci uogólnionej twardziny układowej, są zwykle zwiastunem wystąpienia powikłań ze strony płuc, serca i nerek. Wykazano, że postępujące, rozległe zmiany skórne korelują z gorszym rokowaniem, natomiast poprawa w zakresie zmian skórnych ma korzystne znaczenie. Szybki postęp oraz znaczne zaawansowanie zmian skórnych uważane są również za wyraz aktywności procesu chorobowego. W związku z powyższym ocena zmian skórnych jest podstawowym elementem oceny pacjenta z twardziną układową, istotnym zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i badań naukowych.

Źródło: Kowal-Bielecka 2005, PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065.rozpoznawanie-srodmiaszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 28.09.2021 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii	1500-1800	ok. 5/100 000	ok. 5-10%	Oszacowania własne i na podstawie piśmiennictwa <ul style="list-style-type: none"> Szyk A i wsp. Twardzina Układowa ze szczególnym uwzględnieniem choroby śródmiąższowej płuc w Polsce. INNOWO. Listopad 2020. Bergamasco A et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases. Clinical Epidemiology. 2019; 11: 257-273 Kowal-Bielecka O et al. Update of EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1327-1339

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 13.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (www.ptr.net.pl), Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (www.ptderm.pl), Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.pl),
- ogólnoeuropejskie: European League Against Rheumatism (www.eular.org), European Dermatology Forum (www.edf.one), European Respiratory Society (www.ersnet.org),
- inne: TripDataBase (www.tripdatabase.com), wyszukiwarka Google (www.google.pl).

Zidentyfikowano 7 dokumentów odnoszących się do postępowania z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej, m.in: europejskie European Dermatology Forum z 2019 roku (EDF), polskie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku (PTD) oraz europejskie European League Against Rheumatism z 2016 roku (EULAR).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EDF 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia chorób sklerotycznych skóry, m.in. twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Wskazano, że u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej powinno rozważyć się wczesne rozpoczęcie leczenia, kiedy choroba jest aktywna, a zmiany nie są nieodwracalne. Komponentem terapii powinno być również odpowiednie leczenie choroby refluksowej ponieważ może to zapobiec progresji śródmiąższowej choroby płuc.</p> <p>Najlepsze dostępne dane dotyczą cyklofosfamidu, zastosowanie którego wiązało się z niewielkimi, istotnymi statystycznie korzyściami w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym. Dane z tego badania wskazują na ponowny postęp włóknienia płuc – niektóre grupy zalecają przedłużenie immunosupresji po 6 lub 12 pulsach cyklofosfamidu poprzez zastosowanie azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu.</p> <p>W wytycznych wskazano również, że dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz liczne badania bez grupy kontrolnej wskazują, że przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych poprawia funkcję płuc oraz włóknienie skóry w porównaniu do standardowego leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2017 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby. W terapii pierwszego wyboru rekomenduje się stosowanie cyklofosfamidu w pulsach i.v. (600 mg/m²) w czasie 6–12 miesięcy. Alternatywą jest stosowanie mykofenolanu mofetylu w dawce 2–3 g/dobę p.o. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo wskazują, że wielomiesięczna terapia cyklofosfamidem pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc powodowała poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności i poprawę funkcji płuc ocenianą badaniami czynnościowymi w zakresie natężonej pojemności życiowej i całkowitej pojemności płuc, a także poprawę w zakresie zmian w tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości. Wyniki ostatnio opublikowanego badania Scleroderma Lung Study-II potwierdziły korzystny efekt leczenia śródmiąższowej choroby płuc przy zastosowaniu cyklofosfamidu przez 1 rok oraz mykofenolanu mofetylu przez 2 lata. Ze względu na lepszą tolerancję i mniejszą toksyczność mykofenolanu mofetylu w dawce 3 g/ dobę preferuje się go jako leczenie pierwszego wyboru. Wskazaniem do wdrożenia cyklofosfamidu w terapii doustnej lub dożylniej przez 6–12 miesięcy są przypadki śródmiąższowej choroby płuc o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujące na leczenie mykofenolanem mofetylu. U tych chorych można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z cyklofosfamidem albo autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Nie ma badań klinicznych, które określałyby konieczny czas stosowania terapii immunosupresyjnej u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc. Eksperci rekomendują stosowanie takiej terapii przez 4–5 lat po uzyskaniu stabilnych wyników badań czynnościowych płuc.</p> <p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>
EULAR 2016 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Wskazano, że cyklofosfamid powinien być rozważony w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową, w szczególności u pacjentów z postępującą śródmiąższową chorobą płuc (siła rekomendacji: A).</p> <p>Wskazano, że przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych powinien być rozważony jako leczenie dla wybranej grupy pacjentów z szybko postępującą twardziną układową z ryzykiem niewydolności narządowej. W związku z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyka wczesnego zgonu, związanych z podjęciem takiego leczenia, kluczowym elementem jest ostrożna selekcja chorych oraz doświadczenie zespołu medycznego (siła rekomendacji: A).</p> <p>Siła rekomendacji A: rekomendacja oparta na dowodach kategorii 1 (tzn.: 1A – dowody pochodzące z metaanalizy badań RCT; 1B – dowody pochodzące z co najmniej jednego badania RCT)</p>
BSR 2016 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. leczenia twardziny układowej</p> <p>Rekomendacje odnoszące się do postępowania z włóknieniem płuc w twardzinie układowej:</p> <p>Zalecane jest dożylnie podawanie cyklofosfamidu (I, A/B) i mykofenolan mofetylu jako zamiennik lub leczenie następujące po cyklofosfamidzie (II, B).</p> <p>Siła rekomendacji / dowód:</p> <p>I – najwyższy poziom dowodu; IV – najniższy poziom dowodu</p> <p>A – silna rekomendacja; D – słaba rekomendacja</p>
EDF 2017 (Europa)	<p>Wytyczne European Dermatology Forum S1 dotyczące diagnozowania oraz leczenia twardziny układowej</p> <p>W leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (zwłóknienia) zaleca się stosowanie cyklofosfamidu, a po 6 lub 12 cyklach kontynuacja leczenia za pomocą mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny. W szczególnych przypadkach zaleca się wykonanie procedury auto-HSCT.</p> <p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>
Fernandez-Codina 2018	<p>Schemat postępowania w twardzinie układowej zgodnie z opinią ekspertów</p> <p>Leczenie choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej</p> <p>Leczenie indukcyjne</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.linia: mykofenolan mofetylu (zgodność: 69%) 2.linia: dożylnie cyklofosfamid (69%) 3.linia: rytuksymab (42%) 4.linia: przeszczep płuc lub auto-HSCT w szczególnych przypadkach <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia: mykofenolan mofetylu (92%) 2. linia azatiopryna (84%) 3. linia dożylnie lub doustnie cyklofosfamid (62%) <p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Hoffman-Vold 2020	<p>Po zdiagnozowaniu choroby, na podstawie nasilenia choroby, jakości życia pacjenta i dostępnych wytycznych klinicznych, należy stwierdzić czy istnieje potrzeba leczenia farmakologicznego. Jeżeli tak, zaleca się terapię mykofenolanem mofetylu, cyklofosfamidem lub nintedanibem. W przypadku stwierdzenia progresji choroby lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmodyfikować dawkę leczoną substancją, • zmienić stosowaną substancję czynną, • rozważyć leczenie rytuksymabem, • ocenić zasadność wykonania przeszczepu płuc, • rozważyć auto-HSCT w szczególnych przypadkach. <p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>

EDF – European Dermatology Forum; EULAR – European League Against Rheumatism; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku, a odnalezione wytyczne pochodzą z lat 2016-2019 – nie odnoszą się one do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: cyklofosfamid (z ewentualnym dalszym leczeniem azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu), mykofenolan mofetylu, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, rytuksymab oraz rytuksymab z cyklofosfamidem.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej terapia standardowa (SoC), która z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii	
Czy Pani/Pana zdaniem punkt końcowy „natężona pojemność życiowa (FVC)” jest prawidłowo dobranym zastępczym punktem końcowym względem przeżycia całkowitego pacjentów chorych na SSc-ILD?	Uważam, że punkt końcowy „natężona pojemność życiowa (FVC) jest prawidłowo dobranym zastępczym punktem końcowym względem przeżycia całkowitego pacjentów chorych na SSc-ILD, gdyż choroba śródmiąższowa płuc i jej konsekwencje (nadciśnienie płucne, niewydolność serca) są najczęstszą przyczyną śmierci chorych na twardzinę uogólnioną.	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	mykofenolan mofetylu w monoterapii aktualnie – 80% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 80%	Wskazane jest aby łączyć leczenie mykofenolanem mofetylu z wnioskowana terapią jeżeli tylko to jest możliwe
	metroteksat w monoterapii aktualnie – 1% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 1%	Stosowany tylko u chorych z brakiem lub minimalnymi zmianami śródmiąższowymi w płucach przy dominacji zmian skórnych i stawowych
	cyklofosfamid w monoterapii aktualnie – 16%	-
	azatiopryna w monoterapii aktualnie – 2% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 2%	Jako terapia podtrzymująca lub przy minimalnych zmianach śródmiąższowych
	tocilizumab w monoterapii ~0,05%	brak refundacji - tylko w ramach JGP/RDTL

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii	
	brak aktywnego leczenia ~1,95%	duże opóźnienia diagnostyczne u niektórych chorych
	GKS (część w skojarzeniu z powyższymi) aktualnie – 10% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 5%	Korzyści ze stosowania GKS w tej chorobie są nikłe, jednak nadal część reumatologów stosuje GKS
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok 5-10% wszystkich chorych ze stwierdzoną SSc-ILD	Oszacowania własne
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak możliwości skutecznego leczenia zmian śródmiąższowych płuc u wielu chorych na twardzinę uogólnioną z powodu nieskuteczności dostępnego, refundowanego leczenia	-
Inne uwagi	Wprowadzenie technologii wydłuży życie wielu chorym, u których nie jesteśmy w stanie skutecznie leczyć zmian śródmiąższowych.	Twardzina uogólniona jest chorobą, która ma mało opcji terapeutycznych a skuteczność stosowanych leków jest ograniczona. Z tego powodu ciągle umierają młodzi ludzie, u których nie ma możliwości zastosować skutecznego leczenia. Wprowadzenie nintedanibu da możliwości przedłużenia życia pacjentom ze zmianami śródmiąższowymi w płucach w przebiegu twardziny układowej, u których zostały wyczerpane aktualne refundowane możliwości terapeutyczne

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 82) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: azatiopryna, cyklofamid, metotreksat, prednizon oraz mykofenolan mofetylu, wydawane z odpłatnością ryczałtową.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Azathioprinum							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	ryczałt	3,56
Cyclophosphamidum							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	72,36	75,98	88,08	ryczałt	3,20
Methotrexatum							
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz. po 0,375 ml	05907626701869	73,22	76,88	88,31	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	97,63	102,51	115,63	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	146,45	153,77	169,19	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	195,26	205,02	222,14	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	244,08	256,28	274,55	ryczałt	4,27
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	292,90	307,55	326,97	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	361,26	379,32	400,48	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	505,76	531,05	555,67	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	650,27	682,78	710,86	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	794,77	834,51	866,05	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	894,24	938,95	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,60	19,53	22,27	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,80	26,04	29,69	ryczałt	5,51
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,00	32,55	37,12	ryczałt	5,46
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,20	39,06	44,54	ryczałt	5,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,39	45,56	51,96	ryczałt	5,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,59	52,07	59,39	ryczałt	5,00
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,79	58,58	66,81	ryczałt	4,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	61,99	65,09	74,23	ryczałt	4,33
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,39	78,11	89,08	ryczałt	3,65

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	314,88	330,62	350,04	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	ryczałt	10,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	38,43	ryczałt	24,31
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	19,21	ryczałt	13,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	90,18	94,69	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	139,32	146,29	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	189,54	199,02	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	239,76	251,75	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	290,52	305,05	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	66,42	69,74	81,16	ryczałt	3,20
Mycophenolas mofetil							
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	219,70	108,46	ryczałt	127,58
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	124,20	130,41	77,47	ryczałt	67,27
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	124,20	130,41	77,47	ryczałt	67,27
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,34	77,47	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,34	77,47	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	65,77	76,90	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990715268	70,20	73,71	77,47	ryczałt	10,57
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	05909990638185	66,80	70,14	77,47	ryczałt	7,00
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	05909990638208	66,80	70,14	77,47	ryczałt	7,00
Prednisonum							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (SoC ang. standard of care) stosowana w leczeniu SSc-ILD	<p>„Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Stosowanie nintedan bu, leku o działaniu przeciwfibrotycznym¹, stanowi opcję dobaną do standardowo stosowanego leczenia immunosupresyjnego w terapii SSc i SSc-ILD. Nintedan b zatem będzie uzupełniać (NIN + SoC), a nie zastępować SoC.</p> <p>Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. [redacted]. Wymienione powyżej terapie są zalecane do stosowania w przebiegu SSc, zarówno jako terapia ILD, jak również jako metoda leczenia objawów skórnych, stanowiących główną manifestację SSc. Każda z tych terapii jest objęta refundacją w Polsce, aczkolwiek podkreślić trzeba, że SSc-ILD lub SSc stanowi wskazanie pozarejestacyjne (<i>off-label</i>) każdego z ww. leków.”</p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór wnioskodawcy jest prawidłowy, jednak niewystarczający. Uzasadnienie oraz rozwinięcie oceny poniżej tabeli.</p>

Produkt leczniczy Ofev jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem we wskazaniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy wnioskowana technologia ma stanowić terapię dodaną do terapii stosowanej standardowo w omawianym wskazaniu. Na podstawie [redacted] wnioskodawca przedstawia dwie substancje jako dominujące w SoC – [redacted].

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz [redacted], do stosowanych technologii medycznych refundowanych w Polsce (w ramach *off-label*) należą również: cyklofosfamid oraz azatiopryna. Należy również rozważyć komparatory niebędące leczeniem farmakologicznym. Wytyczne kliniczne, będące stanowiskiem konsensusu europejskiego, Hofmann-Vol 2020, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie zalecają rozważenie przeszczepu płuc lub auto-HSCT. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy wnioskodawca podkreśla, że nintedanib, jako lek o działaniu przeciwfibrotycznym, będzie stanowił terapię dodaną do standardowego postępowania w SSc-ILD. Odnośnie niefarmakologicznego leczenia SSc-ILD wnioskodawca przedstawia dane:

- [redacted] dane Poltransplant, zgodnie z którymi rocznie w całej Polsce wszystkich przeszczepów płuc (bez względu na wskazanie) wykonuje się tylko kilkadziesiąt,
- [redacted]

¹ Jedynego leku o tym działaniu zarejestrowanego przez EMA w SSc-ILD.

Tłumacząc powyższym, wnioskodawca nie uwzględnił w odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia minimalnych wymagań prośby o przedstawienie porównania wnioskowanej technologii z dodatkowymi komparatorami.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy „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).”

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) zidentyfikowano 1 badanie RCT – SENCIS, wraz z jego przedłużeniem SENCIS-ON. Włączano do niego pacjentów dorosłych z chorobą śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej. Szczegółowy opis populacji chorych opisano w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD) W przypadku braku prac obejmującą wnioskowaną populację, poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej	-	
Interwencja	Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC)	-	brak uwag
Komparatory	Terapia standardowa SSc-ILD (SoC)	-	Wnioskodawca jako komparatory wskazał Do SoC w SSc-ILD może należeć szersze spektrum leków
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Parametry płucne (FVC, DLCO), zmiany skórne (na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), owrzodzenie paliczek), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo, jakość życia 	-	Wnioskodawca uwzględnił najistotniejsze punkty końcowe dla oceny skuteczności leczenia w SSc-ILD.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia, badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej) przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	-	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE (Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane), ponadto przeszukano także rejestry badań klinicznych, strony internetowe producentów produktów leczniczych, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób płuc, dermatologią i reumatologią oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę wyszukiwania podano lipiec 2020 roku, przegląd następnie zaktualizowano w listopadzie 2020 oraz w lutym 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł odnoszących się do wnioskowanej interwencji oraz wskazanej populacji chorych. W przedstawionych przez wnioskodawcę wynikach wyszukiwania oraz zastosowanych kwerend analitycy Agencji dostrzegli zabieg, przez który suma rekordów wyszukiwania jest większa niż przewidywana. Wnioskodawca zastosował operator Boole'a w sposób umożliwiający włączenie badań, gdzie stosowano nintedanib w chorobie śródmiąższowej płuc lub w twardzinie układowej, nie tylko w chorobie śródmiąższowej płuc objawiającej się w przebiegu twardziny układowej. Zabieg ten w ocenie analityków nie jest błędem, gdyż znacząco zwiększa czułość wyszukiwania.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu lub z udziałem pomocy trzeciej osoby, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż stopień zgodności między analitykami wnioskodawcy wyniósł 100%. Przedstawiono wykorzystane słowa kluczowe oraz liczbę odnalezionych rekordów dla poszczególnych przeszukań w bazach medycznych, a także wykaz badań wykluczonych z AKL wnioskodawcy wraz ze wskazaniem powodu wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE oraz CENTRAL z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej substancji czynnej oraz wskazanej we wniosku populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.09.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie Highland 2020, które powinno zostać zawarte w AKL wnioskodawcy oraz 4 abstrakty konferencyjne Allamore 2021, Highland 2021, Maher 2021, Stock 2021; 2 postery konferencyjne Kreuter 2021, Denton 2021 oraz 2 publikacje Martinez 2021 i Chen 2021, które nie zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy ze względu na ich publikację po dacie złożenia wniosku. O ich zawarciu wnioskodawca został dodatkowo poproszony. Krótki opis ww. doniesień naukowych znajduje się w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją SENSICIS porównujące nintedanib z placebo opisane w 38 publikacjach, wraz z jego przedłużeniem SENSICIS-ON, opisanym w 3 publikacjach, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali omawianą substancję czynną.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SENSICIS NCT02597933 (Distler 2019a) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Międzynarodowe (32 kraje), wieloośrodkowe (195 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych. • hipoteza superiority • okres rekrutacji: 11.2015-10.2017 • okres obserwacji 100 tyg. (w ramach terapii) • interwencje: - NIN 150 mg, 2 razy na dobę + SoC; Mykofenolan mofetylu: 139/288 (48%) Metotreksat: 23/288 (8%) Kortykosteroidy: 206/288 (72%) ^a	<u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥ 18 lat; • Rozpoznanie Sc zgodne z ACR/EULAR 2013; • Początek SSc w ciągu ostatnich 7 lat; • rozpoznanie SSc-ILD w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • Zmiany włókniste ≥10% (na podstawie badania HRCT); • FVC ≥40% wartości należnej; • pojemność dyfuzyjna płuc DLCO 30-89% wartości należnej; • pacjenci mogli stosować prednizon 10mg dziennie, mykofenolan lub metotreksat w stałych dawkach	<u>Pierwszorzędowe:</u> • spadek FVC (ml/rok); Kluczowe II-rzędowe punkty końcowe: • ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS; absolutna zmiana względem wartości wyjściowych), • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SGRQ (absolutna zmiana względem wartości wyjściowych); <u>Drugorzędowe:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Kortykosteroidy w momencie kwalifikacji do badania/rozpoczęcia leczenia NIN+ SoC: 151/288 (52%) - PLC 150 mg, 2 razy na dobę + SoC: Mykofenolan mofetylu: 140/288 (49%) Metotreksat: 15/288 (5%) Kortykosteroidy: 191/288 (66%)^a Kortykosteroidy w momencie kwalifikacji do badania/rozpoczęcia leczenia PLC + SoC: 135/288 (47%)</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku klinicznie istotnego pogorszenia objawów twardziny układowej, dozwolone było zastosowanie dodatkowej terapii w przypadku stwierdzenia działania niepożądanego pacjent mógł przerwać leczenie na ≤4 tyg. lub zredukować dawkę do 100 mg w przypadku stwierdzenia zdarzenia niepożądanego pacjent mógł przerwać leczenie na ≤8 tyg. lub zredukować dawkę do 100 mg 	<p>przez ostatnie 6 miesięcy przed rekrutacją do badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AST, ALT >1,5x ULN, poziom bilirubiny >1,5x ULN, klirens kreatyniny <30 mL/min; niedrożność dróg oddechowych, inne klinicznie istotne nieprawidłowości płucne; nadciśnienie płucne, choroby sercowo-naczyniowe, >3 owrzodzenia opuszki palca, ciężka martwica opuszki palca, ryzyko krwawienia, zakrzep, nadwrażliwość na badany lek wcześniejsze leczenie nintedanibem lub pirfenidonem inna terapia przyjmowana w ciągu 1 miesiąca lub 6 okresów półtrwania 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; Niestabilna terapia przy użyciu mykofenolanu mofetylu/sodu lub metotreksatu (nieodzwolona terapia skojarzona); Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych w przeszłości lub planowany w okresie najbliższego roku; Planowane poważne zabiegi chirurgiczne w okresie trwania badania; Ciąża lub karmienie piersią; Czynne nadużywanie alkoholu lub narkotyków; Przewlekła choroba wątroby (niewydolność wątroby stopnia A, B lub C w skali Child-Pugh); sklerodermiczny kryzys nerkowy <p><u>Liczba pacjentów: 576</u> NIN: 288 PLC: 288</p>	<ul style="list-style-type: none"> spadek FVC (% wartości należnej), absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml), odsetek pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych o >5% oraz >10% wartości należnej, odsetek pacjentów ze względnym spadkiem FVC >5% oraz >10% względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem, odsetek pacjentów z minimalnie klinicznie istotną różnicą w FVC (zmiana ≥3% wartości należnej), ocena zmian skórnych na podstawie mRSS (względna zmiana względem wartości wyjściowych), odsetek pacjentów z absolutną zmianą mRSS ≥5 punktów względem wartości wyjściowych, absolutna zmiana owrzodzenia paliczek względem wartości wyjściowych (ang. <i>net digital ulcer burden</i>, liczba palców z owrzodzeniami pochodzenia naczyniowego umiejscowionymi dystalnie od bliższych stawów międzypaliczkowych), odsetek pacjentów z progresją choroby (absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej lub względna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych o >25% i absolutna zmiana mRSS względem wartości wyjściowych o >5 punktów lub zgon), czas do zgonu niezależnie od przyczyny, absolutna zmiana wskaźnika CRISS (wskaźnik łączonej 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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<p>lewokomorowej serca lub tętniczego nadciśnienia płucnego) względem wartości wyjściowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych (% wartości należnej), • absolutna zmiana saturacji hemoglobiny (SpO2) w spoczynku względem wartości wyjściowych, • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy HAQ-DI, FACIT-Dyspnea, SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz skali VAS, • toksyczność terapii
<p>SENSCIS-ON <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie przedłużenie badania SENCIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • planowany okres badania: 34 miesiące • interwencja: NIN w dawce 150 mg, 2 razy dziennie (brak informacji o stosowanym SoC) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy ukończyli badanie SENCIS 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 nintedan b do 28 dni; • Świadoma zgoda na udział w badaniu; • U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych 28 dni przed, w trakcie badania oraz 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry laboratoryjne: AST, ALT >3 x ULN, poziom bilirubiny >2 x ULN, klirens kreatyniny <30 mL/min obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta; • Klinicznie istotna niedokrwistość wg oceny badacza; • Ryzyko krwawienia (predyspozycje genetyczne do krwawienia; wymagana fibrynoliza, pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe lub terapia przeciwplatek w wysokich dawkach; krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; krwioplucie, krwiomocz, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody przewodu pokarmowego, poważny uraz lub operacja w ciągu 3 mies. od 1. wizyty; nieprawidłowe parametry krzepnięcia); • Nowe poważne zdarzenie zakrzepowo zatorowe powstałe po zakończeniu udziału w poprzednim badaniu (udar, zakrzepica żył głębokich, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Toksyczność terapii (częstość zdarzeń niepożądanych ogółem)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego); <ul style="list-style-type: none"> • Poważna operacja wykonana w ciągu ostatnich 3 mies.; • Okres >12 tyg. pomiędzy ostatnim przyjęciem badanego leku w ramach badania SENSISCIS a wizytą 2. lub >1 tydzień pomiędzy ostatnim przyjęciem badanego leku w ramach badania interakcji lekowych wśród kobiet a wizytą 2.; • Użycie dowolnego leku badanego w ramach poprzednich badań po ich zakończeniu lub planowanie ich użycia w trakcie badania; • Choroba lub stan, który mógłby narazić pacjenta na ryzyko spowodowane wzięciem udziału w badaniu lub ograniczająca możliwość wzięcia udziału w badaniu; • Czynne nadużywanie alkoholu lub narkotyków; • Znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składn ki; • Ciąża lub karmienie piersią. 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale B.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca jakość badania RCT SENSISCIS ocenił za pomocą skali RoB (Risk of Bias) 2 Cochrane. Do oceny przedłużenia badania randomizowanego – SENSISCIS-ON – wykorzystano skalę NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej w tabeli przedstawiono skróconą ocenę wiarygodności badania SENSISCIS.

Tabela 13 Skrócona ocena wiarygodności badania SENSISCIS wg skali Cochrane

Domena	SENSISCIS
Ryzyko błędu wyn kające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyn ku	niskie
Podsumowanie	niskie

Przedłużenie badania (SENSISCIS-ON) oceniono w skali NICE na 6/8.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- jako pierwszorzędowy punkt końcowy przedstawiono zahamowanie spadku FVC – parametr czynnościowy, odzwierciedlający stopień zaawansowania zwłóknienia płuc w roli surogatu całkowitego czasu przeżycia,
- „Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej NIN stosowanego w populacji docelowej”,
- „Badanie RCT przeprowadzono w rocznym okresie interwencji.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W publikacji Highland 2021 autorzy podkreślają możliwość wpływu leczenia nintedanibem w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu na wyniki porównania grupy NIN z PLC. Nie można wyciągnąć żadnych

wniosków na temat wpływu mykofenolanu na czynność płuc, ponieważ pacjenci nie byli losowo przydzielani do stosowania mykofenolanu. Stwierdzono różnice w punkcie wyjściowym między podgrupami pod względem stosowania mykofenolanu, w tym niższy FVC u osób stosujących mykofenolan niż u osób niestosujących mykofenolanu. Ponadto pacjenci stosujący mykofenolan na początku badania mogli wziąć udział w badaniu tylko wtedy, gdy przyjmowali stałą dawkę mykofenolanu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. W związku z tym uczestnicy, którzy przyjmowali mykofenolan na początku badania, nie rozpoczynali przyjmowania mykofenolanu, ale byli populacją, która tolerowała mykofenolan i była potencjalnie bardziej podatna na odpowiedź na mykofenolan.

Zgodnie z opisem metodyki w publikacji Distler 2019a w badaniu SENSIS dozwolone było przerwanie terapii na nie więcej niż 4 tygodnie w przypadku stwierdzenia działania niepożądanego. Brak jest informacji o całkowitym czasie poza leczeniem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie stwierdzono ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali ograniczeń dotyczących syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie NIN + SoC vs. PLC + SoC – badanie SENSIS

Natężona pojemność życiowa FVC

W AKL wnioskodawcy jako pierwszorzędowy punkt końcowy przedstawiono natężoną pojemność życiową FVC. Wnioskodawca argumentując wybór FVC jako zastępczego punktu końcowego opiera na decyzji FDA o stosowaniu natężonej pojemności życiowej w ocenie skuteczności terapii w tego typu schorzeniach. Pomimo braku jednoznacznego stanowiska EMA na ten temat, należy zauważyć, że roczny spadek %FVC został uznany za prawidłowo dobrany punkt końcowy w opracowaniu europejskiej agencji dotyczącym surogatów wykorzystywanych w przyspieszonej ścieżce rejestracji leków (Bruce 2019).

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił 5 badań pierwotnych wskazujących na związek między zmianą wartości FVC, a przeżyciem pacjentów z SSc-ILD. Podsumowanie wniosków z badań przedstawiono w tabeli poniżej.

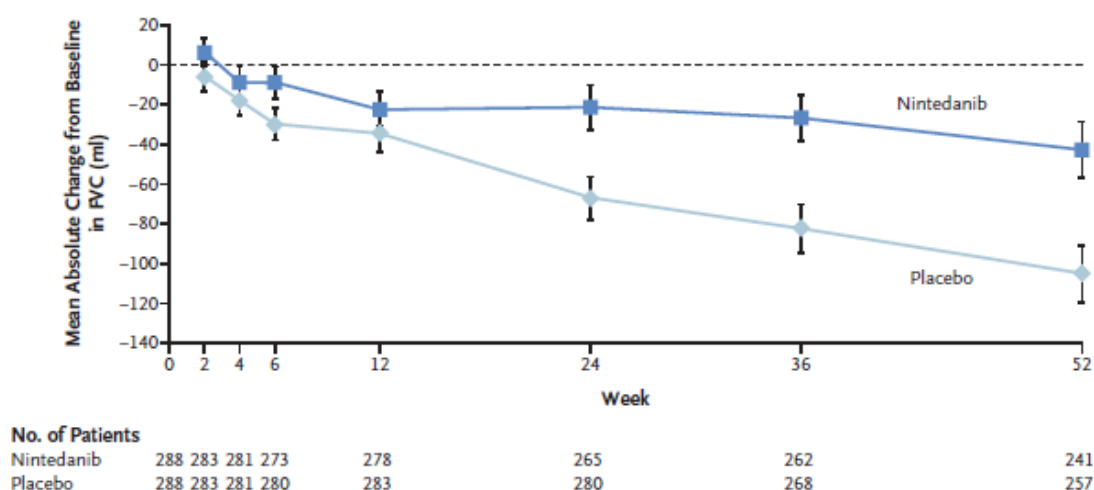
Tabela 14. Podsumowanie wniosków ze zidentyfikowanych przez wnioskodawcę badań dotyczących analizy zależności FVC i OS

Badanie	Populacja	N	Główne wnioski
Goh 2008	Pacjenci z SSc-ILD	330	FVC < 70% wartości należytnej jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu pacjentów (HR = 2,11 [1,34; 3,32])
Goh 2017	Pacjenci z SSc-ILD	162	Ryzyko zgonu rośnie wraz ze spadkiem FVC \geq 10% ($p = 0,01$), a także spadkiem FVC \geq 15% ($p < 0,005$).
Hax 2017	Pacjenci z SSc, w tym pacjenci z SSc-ILD	101 (SSc-ILD)	W przypadku wartości FVC < 70% występuje znamienne statystycznie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z wartościami FVC \geq 70% (HR = 3,01 [1,50; 6,06];

Hofman-Vold 2019	Pacjenci z SSc-ILD	324	Spadek %FVC stanowił czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności (p = 0,018)
Sobański 2018	Pacjenci z SSc-ILD	857	Wykazano skrócenie przeżycia pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpił spadek FVC o >10% w stosunku do wartości wyjściowej (p<0,001)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono następujące parametry dotyczące FVC:

- spadek FVC [ml/rok];
- absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml]:
 - spadek/wzrost 0-5% wartości należnej,
 - spadek/wzrost 5-10% wartości należnej,
 - spadek/wzrost 10-15% wartości należnej
 - spadek/wzrost >15% wartości należnej,
- liczba pacjentów z minimalną klinicznie istotną różnicą w FVC.



Rysunek 1. Spadek FVC dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD – absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml] w 52 tyg

Tabela 15. Spadek FVC oraz absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Distler 2019a]

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)	41,0 [2,9; 79,0]	0,04
Absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych [m]	288	-54,6 (13,9)	288	-101,0 (13,6)	46,4 [8,1; 84,7]	bd
Spadek FVC [%wartości należnej]	287	-1,4 (0,4)	288	-2,6 (0,4)	1,2 [0,1; 2,2]	bd

Średni spadek FVC po 52 tygodniach w grupie leczonej NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC+SoC. Uśredniona różnica między obiema grupami wyniosła 41,0 ml/rok [2,9; 79]. Istotną statystycznie wyższość ocenianej substancji czynnej wykazano dla absolutnej zmiany FVC względem wartości wyjściowych oraz procentowego spadku FVC względem wartości należnej.

Tabela 16. Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Distler 2019a]

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]
Spadek FVC >10% wartości wyjściowej	10/288 (3,5%)	15/288 (5,2%)	0,6 [0,2; 1,5]	0,6 [0,2; 1,5]	10,0 [5,0; 15,0]

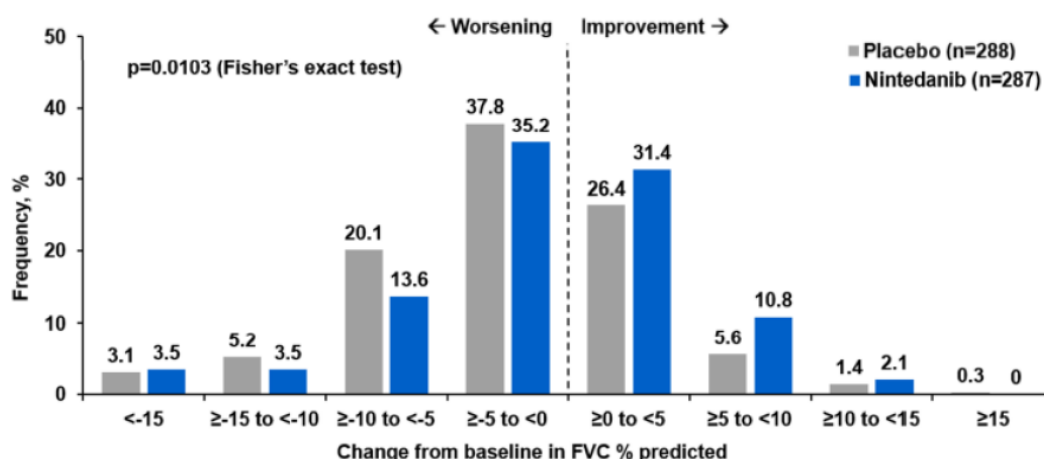
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej	59/287 (21%)	82/288 (28%)	0,65 [0,44; 0,96] p = 0,03	0,72 [0,54; 0,97]	NNT = 13 [7; 110]
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej	20/287 (7%)	24/288 (8%)	0,82 [0,44; 1,52] p = 0,53	0,84 [0,47; 1,48]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >5% w stosunku do wartości wyjściowych	95/287 (33%)	125/288 (43%)	0,65 [0,46; 0,91] p = 0,01	0,76 [0,62; 0,94]	NNT = 10 [6; 42]
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >10% w stosunku do wartości wyjściowych	48/287 (17%)	52/288 (18%)	0,91 [0,59; 1,41] p = 0,68	0,93 [0,65; 1,32]	-0,01 [-0,08; 0,05]

Istotnie statystyczną wyższość terapia nintedanibem uzyskała dla punktów końcowych dotyczących zmian w FVC wynoszących powyżej 5%, zarówno względem wartości zależnej, jak i wartości wyjściowych. Ryzyko spadku FVC o 5% wartości należnej było 28% niższe w grupie interwencyjnej względem grupy placebo, ryzyko spadku o 5% wartości wyjściowej – 24% niższe. Nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dotyczących ryzyka spadku FVC powyżej 10%.

Tabela 17. Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych lub zgonem w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD. [Maher 2020a]

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 w stosunku do 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 w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej lub zgonem	40/288 (14%)	62/288 (22%)	0,64 [0,43; 0,93] p = 0,03	0,65 [0,45; 0,93]	NNT = 14 [8; 70]
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC w stosunku do 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%)	0,58 [0,39; 0,87] p = 0,008	0,57 [0,40; 0,81]	NNT = 10 [6; 25]

Ryzyko absolutnego spadku FVC powyżej 5% wartości należnej lub zgonu było nieróżniące w obu ramionach badania. Leczenie NIN + SoC wiązało się z 35% niższym ryzykiem spadku FVC powyżej 10% wartości należnej lub zgonu, a także 43% niższym ryzykiem 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 zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) względem wartości wyjściowych o $\geq 15\%$ wartości należnej lub zgonu.



Rysunek 2. Procent pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii SSc-ILD

Tabela 18. Liczba pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Raport EMA]

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs. PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Pogorszenie				
< 15% wartości należnej	10/287 (3%)	9/288 (3%)	1,11 [0,46; 2,70]	0,004 [-0,03; 0,03]
≥15% <10% wartości należnej	10/287 (3%)	15/288 (5%)	0,67 [0,31; 1,46]	-0,02 [-0,05; 0,02]
≥ 10% <5% wartości należnej	39/287 (14%)	58/288 (20%)	0,67 [0,47; 0,98]	NNT = 16 [8; 221]
≥ 5% <0% wartości należnej	101/287 (35%)	109/288 (38%)	0,93 [0,75; 1,15]	-0,03 [-0,11; 0,05]
Poprawa				
≥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%)	1,94 [1,09; 3,48]	NNT = 20 [11; 128]
≥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

obliczenia zweryfikowane przez analityków Agencji

Istotnie statystycznie różnice wykazano dla pogorszenia FVC o 5-10% wartości należnej, gdzie stosowanie NIN wiązało się z 33% niższym ryzykiem niż leczenie PLC oraz stosowanie NIN wiązało się z około dwukrotnie większą szansą poprawy FVC o 5-10% wartości należnej względem terapii PLC.

Tabela 19. Liczba pacjentów z minimalną klinicznie różnicą w FVC w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Allanore 2019]

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*	66/287 (23%)	43/288 (15%)	1,69 [1,11; 2,59] p = 0,014	1,54 [1,09; 2,18]	NNT = 13 [7; 60]
Poprawa lub stabilizacja**	190/287 (66%)	162/288 (56%)	1,52 [1,08; 2,13] p = 0,015	1,18 [1,03; 1,34]	NNT = 11 [6; 50]
Stabilizacja****	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***	97/287 (34%)	126/288 (44%)	0,66 [0,47; 0,92] p = 0,015	0,77 [0,63; 0,95]	NNT = 11 [6; 50]

*poprawa w rozumieniu wzrost ≥3% wartości należnej; **stabilizacja w rozumieniu zmiana pomiędzy 3%, a -3,3% wartości należnej;

pogorszenie w rozumieniu spadku ≥-3,3% wartości należnej; *dane z publikacji Maher 2020a

Wartości minimalnych klinicznie istotnych różnic (poprawa, stabilizacja lub pogorszenie) zostały oszacowane na podstawie badań Scleroderma Lung Studies I i II (Tashkin 2016) oraz zostały zakotwiczone w kwestionariuszu SF-36. Istotności statystycznej nie uzyskano jedynie w punkcie końcowym dotyczącym stabilizacji. Stosowanie NIN wiązało się z ponad 1,5 krotnie większą szansą poprawy FVC o co najmniej 3% i 23% niższym ryzykiem pogorszenia FVC o co najmniej 3,3% względem stosowania PLC.

Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)

Po 52 tyg. badania nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy NIN, a PLC w absolutnej zmianie DLCO względem wartości wyjściowych. Numeryczna różnica wskazuje na efekt gorszy ocenianego leku w porównaniu do placebo.

Tabela 20. Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej] dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Raport EMA]

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

Zmiany skórne

Również nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla punktów końcowych dotyczących zmian skórnych – zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) oraz owrzodzenia paliczków.

Tabela 21. Absolutna i względna zmiana mRSS oraz absolutna zmiana owrzodzenia paliczków względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Raport EMA]

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs. PLC + SoC	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
Absolutna zmiana mRSS	288	-2,17 (0,27)	286	-1,96 (0,26)	-0,21 [-0,94; 0,53]	0,58
Względna zmiana mRSS	288	-10,20 (5,98)	288	-3,92 (5,89)	-6,28 [-22,77; 10,21]	0,45
Absolutna zmiana owrzodzenia paliczków	288	0,03 (0,05)	288	0,06 (0,04)	-0,03 [-0,16; 0,09]	0,59

Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w redukcji ryzyka zgonu pomiędzy grupami NIN + SoC, a PLC + SoC, zarówno po 52 tygodniach, jak i po 100 tyg. terapii. Prawdopodobieństwo przeżycia było porównywalne pomiędzy ramionami badania (0,95 vs. 0,96).

Tabela 22. Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC v. PLC + SoC w terapii SSc-ILD [Raport EMA]

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.	10/288 (3%)	9/288 (3%)	1,16 [0,47; 2,84] p = 0,75

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy takich jak: Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (SGRQ), wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI), kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych – ocena duszności (FACIT-Dyspnea), SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz VAS. Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych gdzie uzyskano istotne statystycznie różnice. Wszystkie wyniki przedstawiono w rozdz. 4.6 AKL wnioskodawcy.

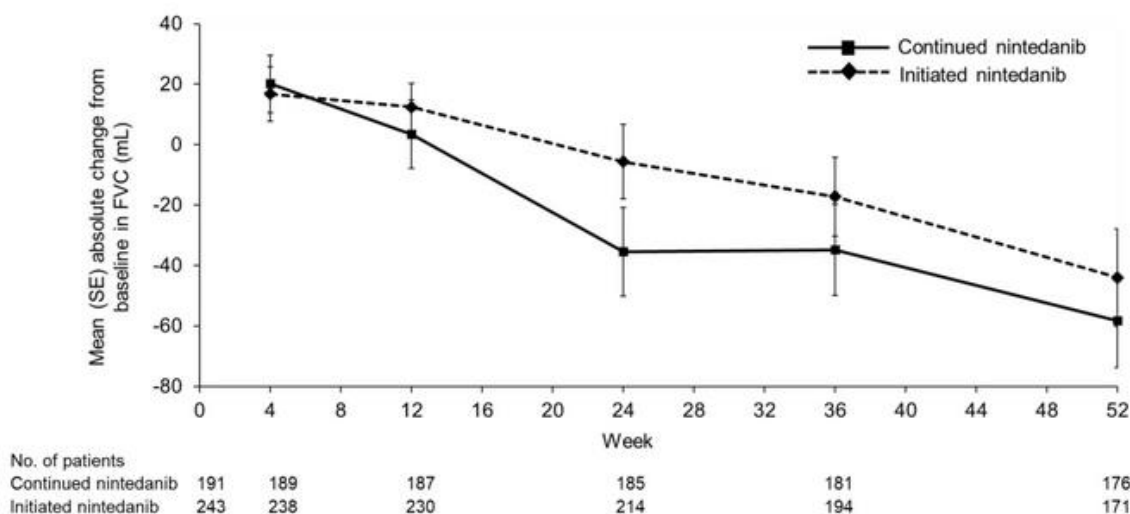
Tabela 23. Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariuszy SHAQ, FACIT w domenie funkcjonalnej, EQ-5D-5L oraz w skali VAS - absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52 tyg. badania SENSICIS [raport EMA]

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs. PLC + SoC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p
SHAQ						
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane problemami jelitowymi	233	1,54 (3,19)	238	0,15 (2,20)	1,39 [0,89; 1,89]	bd
Ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane objawem Raynauda	233	0,35 (2,81)	238	-0,42 (2,66)	0,77 [0,28; 1,26]	bd
FACIT						
Ograniczenia funkcjonalne	252	1,6 (6,4)	257	0,2 (6,3)	1,40 [0,30; 2,50]	bd
EQ-5D-5L (skala VAS)						
Samoocena stanu zdrowia	254	-2,5 (19,0)	261	1,0 (20,1)	-3,50 [-6,88; -0,12]	bd
Ocena stanu zdrowia przez pacjenta lub lekarza (skala VAS)						
Globalna ocena lekarza	251	-0,15 (2,13)	257	0,26 (2,01)	-0,41 [-0,77; -0,05]	bd

*Obliczenia własne wnioskodawcy

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

Natężona pojemność życiowa (FVC)



Rysunek 3. Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania SENSICIS-ON) [ml] w kolejnych punktach czasowych terapii NIN stosowanym w terapii SSc-ILD w ramach badania SENSICIS-ON

Tabela 24. 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)
Pacjenci leczeni NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON ogółem	444	-51,3 (11,2)
Pacjenci kontynuujący leczenie NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON	197	-58,3 (15,5)
Pacjenci rozpoczynający leczenie NIN + SoC w ramach badania SENSICIS-ON	247	-44,0 (16,2)

W badaniu przedłużonym SENSICIS-ON wykazano, że średnia zmiana FVC w populacji, która rozpoczęła leczenie NIN jest przybliżona do absolutnej średniej zmiany natężenia pojemności życiowej względem wartości

wyjściowych u pacjentów, którzy otrzymywali NIN przez 52 tyg. w fazie randomizowanej badania (-51,3 ml vs. -54,6 ml). W grupie PLC badania SENSIS tempo pogarszania się czynności płuc było dużo wyższe – średnia absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych wynosiła -101 ml.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że skuteczność leczenia NIN w drugim roku od randomizacji wydaje się być nominalnie niższa niż w roku pierwszym.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie NIN + SoC vs. PLC + SoC

Zaprzestanie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii

Tabela 25. Zaprzestanie terapii 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 (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogółem	56/288 (19%)	31/288 (11%)	1,81 [1,20; 2,71]	NNH = 11 [6; 34]
AE	40/288 (14%)	21/288 (7%)	1,90 [1,15; 3,15]	NNH = 15 [8; 62]
Odmowa kontynuowania terapii	9/288 (3%)	7/288 (2%)	1,29 [0,49; 3,41]	0,01 [-0,02; 0,03]
Brak przestrzegania protokołu	1/288 (<1%)	1/288 (<1%)	1,00 [0,06; 15,91]	0,00 [-0,01; 0,01]
Inne powody	6/288 (2%)	2/288 (1%)	3,00 [0,61; 14,74]	0,01 [-0,01; 0,03]

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu wystąpienia działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie stosującej NIN niż w grupie PLC. W grupie NIN ogółem zaprzestano terapię 56 (19%) pacjentów, w grupie PLC 31 (11%) pacjentów – ryzyko było około 1,8 razy wyższe w grupie interwencyjnej. Ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych było natomiast 1,9 razy wyższe.

Tabela 26. 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 (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	
Intensywność dawki >90%	183/288 (64%)	277/288 (96%)	0,66 [0,60; 0,72]	3 [2; 3]	
Redukcja dawki	≥1	117/288 (41%)	13/288 (5%)	9,00 [5,20; 15,59]	2 [2; 3]
	1	104/288 (36%)	13/288 (5%)	8,00 [4,60; 13,91]	3 [2; 3]
	2	13/288 [36%]	0/288 (0%)	27,00 [1,61; 452,05]	22 [14; 49]
	>2	0/288 (0%)	0/288 (0%)	ND	ND
≥1 redukcja dawki i/lub tymczasowe przerwanie terapii	139/288 (48%)	35/288 (12%)	3,97 [2,85; 5,54]	2 [2; 3]	
Tymczasowe przerwanie terapii	≥1	109/288 (38%)	33/288 (11%)	3,30 [2,32; 4,70]	3 [3; 5]
	1	73/288 (25%)	24/288 (8%)	3,04 [1,98; 4,68]	5 [4; 9]
	2	21/288 (7%)	3/288 (1%)	7,00 [2,11; 23,21]	16 [10; 33]
	>2	15/288 (5%)	6/288 (2%)	2,50 [0,98; 6,35]	32 [16; 1344]

Statystycznie większy był również odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki lub tymczasowego przerwania terapii w grupie interwencyjnej niż w grupie komparatora. Prawie połowa pacjentów (139/288) wymagała redukcji dawki lub tymczasowego przerwania terapii NIN w porównaniu do 12% (35/288) w grupie PLC. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla AE, które występowały u więcej niż 10% pacjentów z którejkolwiek grupy lub dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice.

Tabela 27. 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]

Okres obserwacji: 52 tyg. + 28 dni [Distler 2019a]				
AE ogółem	283/288 (98%)	276/288 (96%)	1,03 [0,996; 1,06]	0,02 [-0,003; 0,05]
SAE ogółem*	69/288 (24%)	62/288 (22%)	1,11 [0,82; 1,50]	0,02 [-0,04; 0,09]
Poważne AE ogółem	52/288 (18%)	36/288 (13%)	1,44 [0,98; 2,14]	0,06 [-0,003; 0,11]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	46/288 (16%)	25/288 (9%)	1,84 [1,16; 2,91]	NNH = 13 [7; 51]
AE uznane za związane z leczeniem	238/288 (83%)	125/288 (43%)	1,90 [1,65; 2,19]	NNH = 2 [2; 3]
Okres obserwacji: 100 tyg. + 28 dni [Raport EMA]				
AE ogółem	283/288 (98%)	281/288 (98%)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]
SAE ogółem*	88/288 (31%)	79/288 (27%)	1,11 [0,86; 1,44]	0,03 [-0,04; 0,11]
Poważne AE ogółem	62/288 (22%)	44/288 (15%)	1,41 [0,99; 2,00]	0,06 [-0,001; 0,13]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	50/288 (17%)	29/288 (10%)	1,72 [1,12; 2,64]	NNH = 13 [7; 58]
AE uznane za związane z leczeniem	238/288 (83%)	133/288 (46%)	1,79 [1,56; 2,05]	NNH = 2 [2; 3]

*pacjent mógł być wliczony w więcej niż jedno SAE

W głównej fazie badania (randomizowanej) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania AE ogółem, poważnych AE, SAE oraz AE prowadzących do zgonu. Różnice stwierdzono natomiast w AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz AE uznanych za związane z leczeniem.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów NIN + SoC vs. PLC + SoC

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

Najczęściej raportowanym AE była biegunka, która wystąpiła u 76% pacjentów stosujących terapię NIN oraz 32% z grupy PLC. Biegunka była najczęstszym powodem zmniejszenia dawki leku lub zaprzestania terapii. Przeważnie biegunka u pacjentów miała przebieg łagodny (38%) lub umiarkowany (34%)

W grupie NIN stwierdzono również istotnie statystycznie wyższe ryzyko nastąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak nudności, wymioty, spadek masy ciała oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub obu $\geq 3 \times \text{ULN}$. Leczenie PLC natomiast wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu. Wykazano, że w grupie NIN istnieje 12 razy wyższe ryzyko trwałego zmniejszenia dawki leku oraz około 8,5 razy większe ryzyko trwałego zaprzestania terapii - niż w grupie PLC – określone jako następstwa biegunki.

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

Tabela 29. Raportowane zdarzenia niepożądane po 52 tyg. w badaniu przedłużonym SENSICIS-ON

	kontynuacja NIN N = 197 (%)	rozpoczęcie leczenia N = 247 (%)
--	-----------------------------	----------------------------------

AE ogółem	191 (97,0)	243 (98,4)
SAE ogółem	42 (21,3)	60 (24,3)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	9 (4,6)	53 (21,5)
Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów		
Biegunka	134 (68)	170 (68,8)
Nudności	32 (16,2)	60 (24,3)
Wymioty	27 (13,7)	53 (21,5)
Owrzodzenie skóry	36 (18,3)	43 (17,4)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28 (14,2)	33 (13,4)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	27 (13,7)	26 (10,5)
Kaszel	24 (12,2)	21 (8,5)
Spadek masy ciała	14 (7,1)	26 (10,5)
Ból brzucha	6 (3)	33 (13,4)

Profil częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nintedanib w badaniu SENCIS-ON jest zbliżony do raportowanego w badaniu SENCIS. W publikacji źródłowej Allanore 2020b nie badano różnic między grupą zaczynającą leczenie w ramach fazy przedłużonej a grupą kontynuującą leczenie nintedanibem.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne: Erre 2020 oraz Florez-Suarez 2020, w których oceniano nintedanib w populacji docelowej. Na podstawie skali oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR II ich jakość jest odpowiednio: umiarkowana oraz niska. Skrócony opis badania oraz wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka przeglądów systematycznych Erre 2020 oraz Florez-Suarez 2020

Kryterium	Erre 2020	Florez-Suarez 2020
Cel	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu SSC-ILD	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu SSC-ILD
Oceniane interwencje	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
Liczba badań (l. pacjentów)	9 RCT (926), w tym 1 RCT dla NIN + SoC vs PLC + SoC	14 badań włączonych do analizy jakościowej, 3 RCT włączone do metaanalizy (882), w tym 1 RCT dla NIN + SoC vs PLC + SoC
Wnioski	Spośród ocenianych interwencji, tylko rytuksymab w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszył tempo pogarszania się czynności płuc. Należy jednak podkreślić, że w metaanalizie analizę skuteczności oparto o wyniki dla spadku FVC (% wartości należącej) oraz spadku DLCO (% wartości należącej) wyrażonych jako standaryzowana różnica średnich, natomiast dostępne wyniki z badania SENCIS wyrażone były jako średnioroczny spadek FVC oraz średnioroczny spadek DLCO, przez co nie było możliwe ich uwzględnienie w przeprowadzanej metaanalizie sieciowej. Badania SENCIS 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. 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.	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. 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.

Pismem znak OT.4231.40.2021.MC.4 ws. niespełnienia wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach Agencja dodatkowo zwróciła się z prośbą o uwzględnienie w analizach odnalezione przez analityków doniesienia naukowe, opublikowane po dacie złożenia wniosku. W ramach uzupełnienia wnioskodawca zdecydował się zaprezentować wspomniane materiały – skrótowy ich opis został przedstawiony poniżej.

Tabela 31. Zestawienie wyników i wniosków z publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Ofev

Publikacja	Wyniki i wnioski
Publikacje odnoszące się do wyników badania SENCIS	
<p>Allanore 2021</p>	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do badania SENCIS 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 zajętyymi procesem chorobowym i podgrupami bez zajęcia narządów procesem chorobowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • górny odcinek przewodu pokarmowego: $p = 0,43$, • dolny odcinek przewodu pokarmowego: $p = 0,73$, • układ sercowo-naczyniowy: $p = 0,41$, • układ mięśniowy: $p = 0,30$, • ogółem ww. układy: $p = 0,68$. <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>
<p>Kreuter 2021 oraz Stock 2021</p>	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENCIS 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"> • Spadek FVC miał istotny statystycznie wpływ na wzrost ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny lub zgonu ($p < 0,0001$, spadek FVC o 3% wartości należnej odpowiadał 43-procentowemu wzrostowi ryzyka hospitalizacji lub zgonu). • Spadek FVC miał istotny statystycznie wpływ na wzrost ryzyka hospitalizacji związanej z SSc lub zgonu ($p < 0,0001$, spadek FVC o 3% wartości należnej odpowiadał 48-procentowemu wzrostowi ryzyka hospitalizacji lub zgonu). • 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 ($p = 0,15$). <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>
<p>Chen 2021</p>	<p>Cel i metodyka: Przegląd systematyczny oraz metaanaliza danych dotycząca oceny bezpieczeństwa stosowania NIN w leczeniu ILD. Do przeglądu włączono 6 RCT (2 583 pacjentów), w tym 1 RCT dla SSc-ILD (SENCIS), 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"> • Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z IPF oraz włókniejącymi ILD (w tym SSc-ILD) wiązało się z wyższym ryzykiem występowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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]), ○ przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania terapii (OR [95%CI] = 1,73 [1,34; 2,25]). • 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]). <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 tyko 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>

Publikacja	Wyniki i wnioski
Denton 2021	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENSISCIS 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"> • 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]). • W grupie NIN + SoC wykazano brak korelacji pomiędzy wyżej wymienionymi zmiennymi (współczynnik korelacji Pearsona: 0,01 [-0,11; 0,12]). <p>Wnioski: W oparciu o dane z badania SENSISCIS nie wykazano wpływu początkowego stopnia zwłóknienia płuc na skuteczność leczenia NIN + SoC wyrażoną spadkiem FVC oraz wykazano niewielki 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>
Highland 2021	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do przedłużenia badania SENSISCIS (badania SENSISCIS-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"> • W badaniu SENSISCIS-ON po 52 tyg. terapii NIN + SoC odnotowano : <ul style="list-style-type: none"> ○ pogorszenie (spadek FVC \geq-3,3% wartości należnej) u 33% pacjentów, ○ stabilizację (zmiana pomiędzy 3% a -3,3% wartości należnej) u 47% pacjentów, ○ poprawę (wzrost FVC \geq3% wartości należnej) u 20% pacjentów, ○ są to wartości porównywalne z tymi obserwowanymi w ramach randomizowanego badania SENSISCIS, w którym w ramieniu NIN + SoC pogorszenie po 52 tyg. terapii odnotowano u 34%, stabilizację u 43%, a poprawę u 23% pacjentów. • U osób leczonych NIN + SoC w ramach badania SENSISCIS-ON, u których wystąpiła biegunka (69%) w przeważającej liczbie przypadków (97%) miała ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. • W trakcie 52 tyg. terapii w ramach badania SENSISCIS-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"> ○ u 18% oraz 49% odnotowano \geq1 zmniejszenie dawki leku, ○ u 28% oraz 42% \geq1 tymczasowe przerwanie terapii, ○ u 33% i 59% \geq1 zmniejszenie dawki leku i/lub tymczasowe przerwanie terapii, ○ 10% i 24% pacjentów zaprzestało terapii. <p>Wnioski: W ramach badania SENSISCIS-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 (SENSISCIS). Zarówno w badaniu SENSISCIS, 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>
Maher 2021	<p>Cel i metodyka: Analiza w formie doniesienia konferencyjnego na podstawie danych pochodzących z badania SENSISCIS, której celem było porównanie spadku FVC obserwowanego u pacjentów z SSc-ILD leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC w badaniu SENSISCIS 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^a).</p> <p>Wyniki: W ciągu 52 tyg. leczenia w ramach badania SENSISCIS wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 SENSISCIS a zdrowymi osobami: MD [95%CI] = 77,5 [51,4; 103,7], p < 0,001), • 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 SENSISCIS a zdrowymi osobami: MD [95%CI] = 26,6 [1,2; 52,0], p = 0,04). <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>

Publikacja	Wyniki i wnioski
<p>Highland 2020</p>	<p>Cel i metodyka: Dodatkowa publikacja do badania SENSICIS 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 SENSICIS (GERD była obecna u 74% pacjentów).</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiedzy podgrupami pacjentów wydzielonych ze względu na obecność lub brak obecności GERD nie stwierdzono interakcji ($p = 0,53$; 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]). • Profil bezpieczeństwa NIN był podobny u pacjentów z GERD oraz bez GERD (najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w obu podgrupach była biegunka). <p>Wnioski: Terapia NIN + SoC jest równie skuteczna u pacjentów z obecnością choroby refluksowej przełyku, jak i wśród pacjentów bez obecności tego schorzenia.</p>
Publikacje inne	
<p>Bordas-Martinez 2021</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, glikokortykosteroidy w niskich dawkach u 3 pacjentów).</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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). • 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. <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>

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA). Na stronie EMA odnaleziono dokument z podsumowaniem planu zarządzania ryzykiem dla leku Ofev. Ostatnio został on zaktualizowany 25.01.2021 r. Zgodnie z dokumentem do istotnych zidentyfikowanych działań niepożądanych (ryzyka) 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.

W przypadku wystąpienia wyżej wymienionych, zalecane jest postępowanie zgodne z ChPL Ofev. Zmniejszenie dawki leku, czasowe przerwanie leczenia lub przerwanie leczenia należy rozważyć przy wystąpieniu biegunki lub zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny. Poziomy tych parametrów powinny być znane przez rozpoczęciem leczenia oraz monitorowane 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. 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.

Na stronach FDA oraz MHRA wnioskodawca odnalazł komunikat o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym lekiem Ofev. 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.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu bezpośrednio porównującym nintedanib z placebo (SENSCIS) wraz z wynikami przedłużenia tego badania (SENSCIS-ON), w którym pierwsza część pacjentów kontynuowała leczenie nintedanibem, a druga rozpoczęła.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest zastosowanie jako pierwszorzędnego punktu końcowego FVC zamiast przeżycia całkowitego. Wybór ten został uzasadniony, opierając się na decyzji FDA oraz stosowaniu tego surogatu w innych badaniach dotyczących tego typu schorzeń. Poprawność tego zabiegu potwierdza również opinia zapytana przez Agencję Konsultant Krajową. Nie opublikowano również badań świadczących o rzeczywistej efektywności nintedanibu u chorych z SSc-ILD. Długotrwałe działanie nintedanibu zostało oszacowane na podstawie przedłużenia badania randomizowanego.

Na podstawie badania SENSCIS stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka spadku FVC stosując NIN + SoC w porównaniu do PLC + SoC. Nie stwierdzono za to różnic w częstości występowania oraz nasilenia zmian skórnych i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Stosowanie nintedanibu wiązało się z większym ryzykiem zaprzestania terapii, redukcji dawki lub tymczasowym przerwaniem terapii. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazały również wyższe prawdopodobieństwo występowania biegunek, nudności, wymiotów oraz spadku masy ciała u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował dwie publikacje spełniające kryteria włączenia: przegląd systematyczny Erre 2020 i Florez-Suarez 2020. W przeglądach tych z metaanalizami podkreślono, że stosowanie 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. Wnioski te zgodne są z wnioskami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była: „ocena opłacalności nintedanibu (produkt leczniczy Ofev) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. systemic sclerosis associated interstitial lung disease).”

W ramach AE przeprowadzono porównanie NIN z standardową terapią (SoC, ang. standard of care), w której skład wchodziły: [REDACTED]

Analiza zastała przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent, jeden z wariantów analizy wrażliwości). Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy wynoszący 50 lat (założono, iż choroba jest rozpoznawana u pacjentów w wieku 54 lat).

Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost utility analysis). [REDACTED]

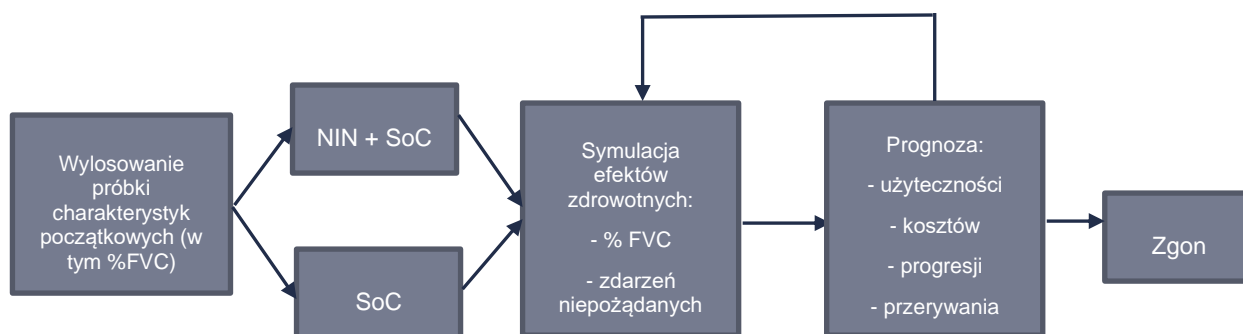
Do przeprowadzenia oszacowań CUA wykorzystano model globalny „który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń”. Zastosowano „model mikrosymulacyjny prognozujący koszty i efekty zdrowotne dla określonej liczby pojedynczych pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model porównuje terapię nintedanibem dodanym do SoC z terapią SoC”.

„W ramach modelu w pierwszej kolejności losowane są zestawy charakterystyk bazowych pacjentów, które następnie są implementowane do obliczeń. Zestawy te losowane są bezpośrednio ze zbioru charakterystyk pacjentów uwzględnionych w obu ramionach badania SENSICIS.”

W ramach modelu uwzględniono 5000 pacjentów na których prowadzono symulacje. „Wylosowany zestaw charakterystyk pacjenta (niezależnie od tego, czy w badaniu SENSICIS dotyczył pacjenta leczonego NIN + SoC czy SoC) stosowano jednocześnie w obu ramionach w ten sam sposób, ponieważ charakterystyki nie różniły się istotnie między ramionami. W każdym kolejnym cyklu (trwającym w modelu 1 miesiąc) w pierwszej kolejności na podstawie efektów zdrowotnych z poprzednich cykli oraz krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. time of treatment) określone jest, czy pacjent jest nadal w trakcie leczenia, czy następuje przerwanie stosowanej dotychczas terapii. Następnie wyznaczana jest aktualna wartość %FVC zgodnie z modelem regresji dopasowanym do wyników badania SENSICIS uzależniającym wartość %FVC od charakterystyk pacjentów (w tym zastosowanego leczenia), (...). Na podstawie aktualnej wartości %FVC, statusu leczenia oraz bazowych charakterystyk wyznaczane są odpowiednie użyteczności stanu zdrowia (...) i koszty leczenia (...) pacjenta. Zgon może nastąpić w dowolnym cyklu, a prawdopodobieństwo zgonu jest aktualizowane na podstawie aktualnych wyników zdrowotnych. Pacjenci są obserwowani aż do zgonu lub osiągnięcia maksymalnego horyzontu czasowego (50 lat). Po wykonaniu wszystkich symulacji następuje uśrednienie wyników otrzymanych dla wszystkich pacjentów. (...) Model jest w całości zakodowany w języku Visual Basic for Applications (VBA).”

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Jako uzasadnienie wskazano: „W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie krótki, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.”

Poniżej przedstawiono strukturę adaptowanego modelu.



Rysunek 4. Struktura modelu

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

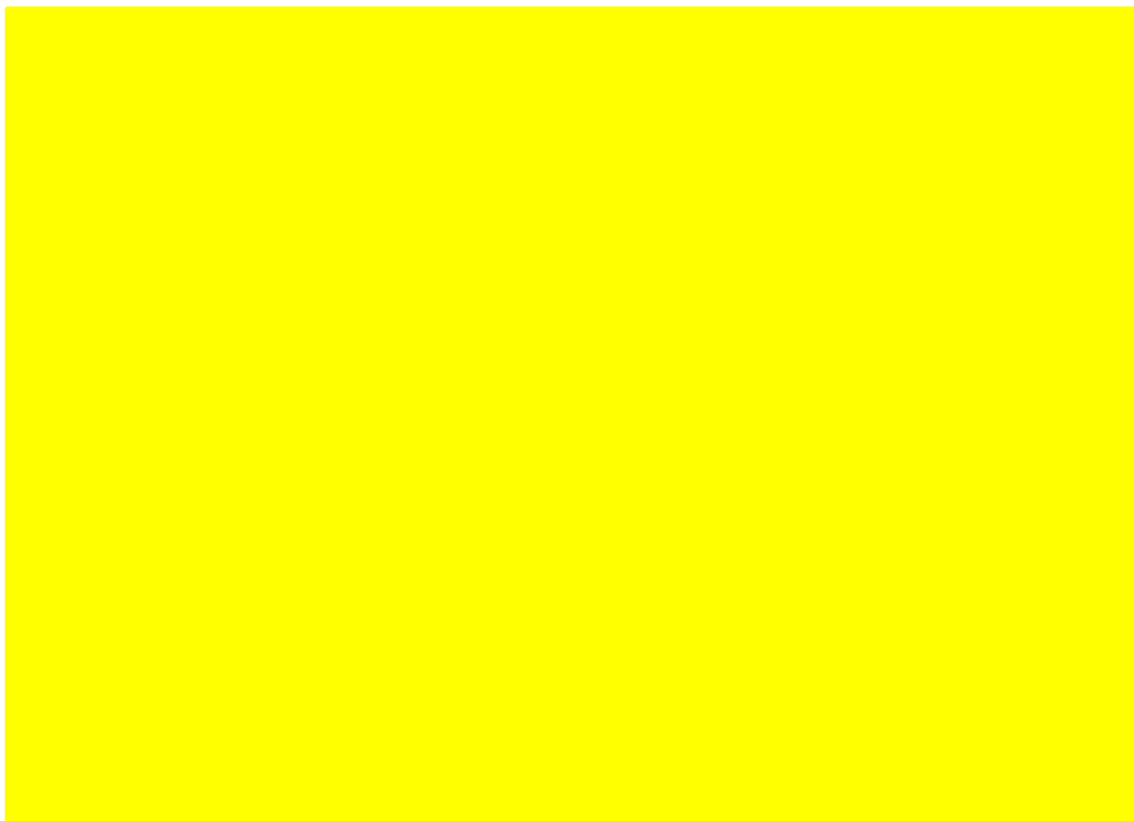
- procent wartości należnej natężonej pojemności życiowej (%FVC);
- rodzaj oraz czas trwania poszczególnych terapii;
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych;
- przeżycie całkowite.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie opisu populacji badania SENSICIS. Wykorzystano dane poszczególnych pacjentów (patient-level data). „... w przypadku braku danych dotyczących co najmniej jednej z wymaganych charakterystyk pacjenta wykluczono cały profil pacjenta”. „W ramach analizy podstawowej wylosowano 5000 zestawów charakterystyk ze zbioru 566 pacjentów z badania SENSICIS”, (z powodu braku danych, wykluczono profile 10 pacjentów).

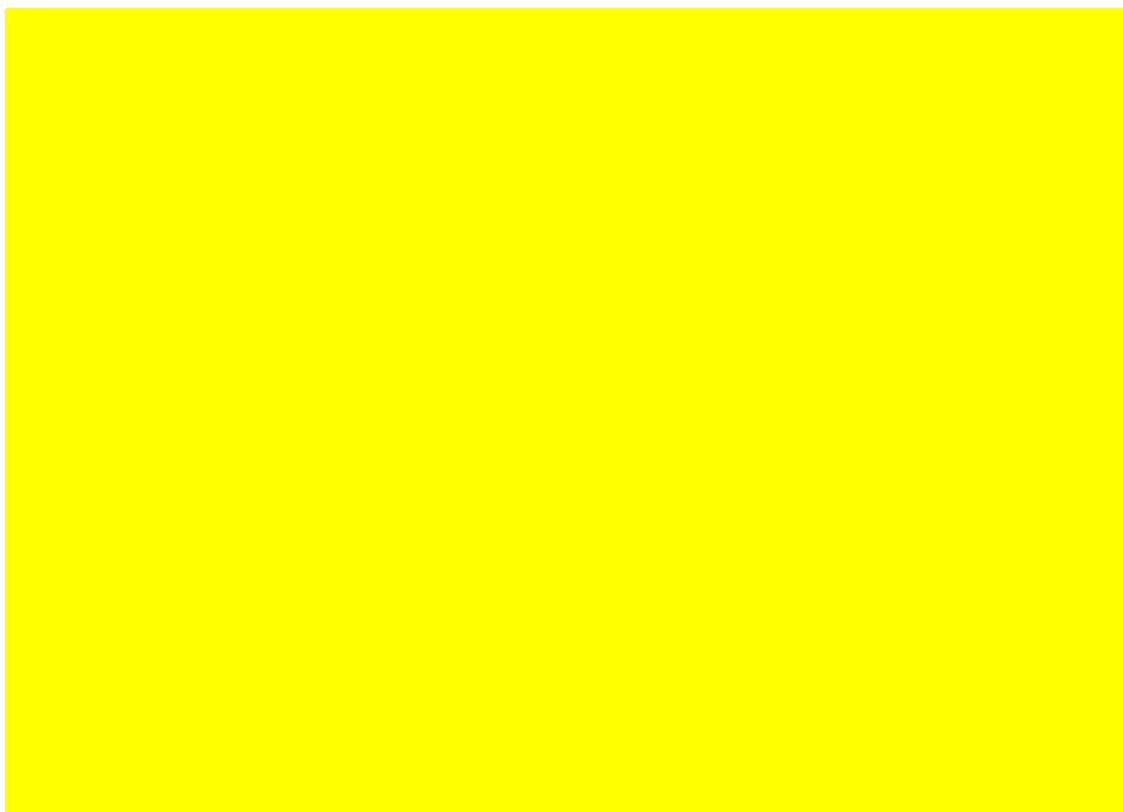
Udziały terapii wchodzących w skład SoC w populacji docelowej w podstawowym wariancie AE pochodziły z badania SENSICIS. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono skład SoC na podstawie informacji

Efekty leczenia porównywanych interwencji były modelowane na podstawie wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego z badania SENSICIS: natężona pojemność życiowa płuc (FVC). Wykorzystano dane z badania dla pierwszych 52 tyg. obserwacji. „Autorzy oryginalnego modelu do danych pacjenckich z badania SENSICIS dopasowali liniowy model efektów mieszanych (ang. linear mixed effects model) w celu prognozy na bazie charakterystyk pacjentów (w tym zastosowanego leczenia) wartości %FVC w czasie. (...) Wartość %FVC jest modelowana jako funkcja uwzględnionych parametrów z wartościami wyznaczanymi dla każdego ramienia leczenia i dla poszczególnych pacjentów w każdym cyklu modelu. W ramieniu NIN + SoC w przypadku zaprzestania leczenia NIN wartość %FVC w kolejnych cyklach wyznaczana jest jak dla pacjentów z ramienia SoC. (...) W modelu założono, że wartości %FVC dla poszczególnych pacjentów nie mogą przekraczać 120% oraz nie mogą spaść poniżej 40%. Wartość poniżej 40% utożsamiana jest ze zgonem pacjenta.”

Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające dopasowany model regresji dla wartości %FVC, wykorzystany w modelu AE wnioskodawcy.



Wykres 1. Liniowy model efektów mieszanych dopasowany do danych z badania SENCIS dla wartości %FVC – dopasowanie do 52. tygodnia



Wykres 2. Liniowy model efektów mieszanych dopasowany do danych z badania SENCIS dla wartości %FVC – ekstrapolacja poza okres 52 tygodni

Wykorzystane w modelu wartości dla parametru czas trwania terapii (ToT, ang. time on treatment)

”. W badaniu częstość zdarzeń niepożądanych raportowano dla 2 okresów obserwacji i obie wartości były zbliżone: po 52 tyg. 16%, po 100 tyg. 17%.

„Dla terapii SoC w modelu uwzględniono jednakowe krzywe przerywania terapii niezależnie od ramienia analizy. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na zróżnicowanie czasu trwania tej terapii stosowanej samodzielnie i w przypadku dodania NIN.” Założono, iż SoC będzie stosowane dożywno.

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu SENCIS, które spełniały następujące warunki:

- zdarzenie określane jako ciężkie;
- zdarzenie, które wystąpiło u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia w okresie obserwacji 100 tyg. + 28 dni badania SENCIS;
- zdarzenia, dla których różnica w występowaniu pomiędzy ramionami w badaniu była istotna statystycznie.

„Jedynym zdarzeniem niepożądany, które spełniało powyższe kryteria, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. W analizie pominięto pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w analizie klinicznej jako nieróżnicujące NIN + SoC i SoC lub o znikomym koszcie leczenia, a zatem wpływie na wyniki analizy.”

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodziły opublikowanej literatury dotyczącej śmiertelności pacjentów z SSc-ILD. „(...) w modelu uwzględniono związek między obniżeniem wartości procenta wartości należnej FVC (%FVC) a zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z populacji docelowej”. W podstawowym wariancie AE wnioskodawcy do prognozy przeżycia całkowitego pacjentów, u których spadek %FVC po 12 miesiącach nie przekroczył 10%, zastosowano krzywą uogólnioną gamma dopasowaną do danych z badania Goh 2017, natomiast do modelowania śmiertelności pacjentów u których wystąpił spadek %FVC o $\geq 10\%$ po 12 miesiącach obserwacji, zastosowano do wybranej powyżej krzywej przeżycia całkowitego, odpowiednie wartości hazardu względnego (HR = 1,84; Goh 2017).

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty nintedanibu;
- koszty SoC;
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL;
- koszty hospitalizacji;
- koszty wizyt specjalistycznych;
- koszty pozostałych procedur medycznych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ceny wnioskowanych leków zostały przedstawione przez wnioskodawcę,

Wycena pochodziła z danych NFZ.

Koszty hospitalizacji zostały obliczone na podstawie danych JPG – wybór grup oraz procentowy udział w nich pacjentów. Ze względu na duże rozbieżności, skrajne koszty hospitalizacji zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Koszty wizyt specjalistycznych wyznaczono na podstawie Zarządzenia NFZ, opisane jako „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”. Przy szacowaniu kosztów pozostałych procedur medycznych przyjęto założenie, że większość z nich jest rozliczana w ramach hospitalizacji. Jediną procedurą wymagającą osobnej hospitalizacji było cewnikowanie aorty, której koszty uwzględniono (JGP E27 – Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne).

Przy wyznaczaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono dane dotyczące częstotliwości ich występowania z badania SENSICIS oraz wyceny poszczególnych świadczeń, które są stosowane w leczeniu zakażeń i zarażeń pasożytniczych (jedyna grupa AE uwzględnionych w BIA wnioskodawcy).

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy pochodziły z badania SENSICIS. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny w celu odnalezienia opublikowanych danych literaturowych, które wykorzystano do walidacji danych z powyższego badania.

„Jakość życia pacjentów w badaniu SENSICIS została oceniona z wykorzystaniem 5-poziomowego kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-5L) na początku badania oraz w jego 24. i 52. tygodniu. Na podstawie danych dostępnych z badania SENSICIS autorzy dostosowywanego modelu opracowali liniowy model efektów mieszanych służący określeniu użyteczności stanu zdrowia pacjenta na podstawie jego wieku, wartości %FVC, stosowania MTX (w momencie wejścia do modelu) oraz bazowej użyteczności. W obliczeniach wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model regresji oparty na polskich normach użyteczności” (Golicki 2019).

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” zaczerpnięto z publikacji Brown 2001.

Dyskontowanie

„W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych”.

Tabela 32. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie

Parametr	Wartość / założenie	Źródła danych dla obu wskazań
Horyzont czasowy	dożywni (50 lat, początek terapii w 54 r.ż.)	Wytyczne AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie wnioskodawcy
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%	Wytyczne AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%	
Udział terapii w ramach SoC		Badanie SENSICIS
Skuteczność i bezpieczeństwo		
Skuteczność NIN	Wyznaczone na podstawie danych dla zmian %FVC z badania klinicznego oraz dopasowanych do nich krzywych oraz	Badanie SENSICIS; Założenia wnioskodawcy
Skuteczność SoC		
Czas trwania terapii NIN	Dla zaprzestania terapii z powodu AE uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa z badania klinicznego; Dla przerywania terapii z powodu nieskuteczności terapii uwzględniono modelowane wyniki zmiany poziomu %FVC oraz zapisy PL.	Badanie SENSICIS; Założenia wnioskodawcy; Treść PL
Czas trwania terapii	Dożywni	Założenie wnioskodawcy
Częstość zdarzeń niepożądanych	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: NIN – 9% (0,7%/cykl) SoC – 4% (0,3%/cykl)	Badanie SENSICIS
Przeżycie całkowite	Modelowano oddzielnie dla pacjentów u których po 12 miesiącach terapii nastąpił: %FCV oraz %FVC. Dla populacji %FCV uwzględniono dane literaturowe i dopasowaną do nich krzywą regresji. Na ich podstawie obliczono krzywą OS dla populacji %FVC.	Goh 2017 Założenia wnioskodawcy
Koszty i dawkowanie		

Parametr		Wartość / założenie		Źródła danych dla obu wskazań
NIN	100 mg	[REDACTED]		Założenie wnioskodawcy
	150 mg	[REDACTED]		
SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane NFZ
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty monitorowania		[REDACTED]	[REDACTED]	Dane NFZ, Treść PL
Koszt hospitalizacji		[REDACTED]		JGP, Treść PL
Koszt świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		44 zł		zarządzenia Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ
Koszt świadczenia E27 – Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne		2 419 zł		zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		3 641,69 zł		Badanie SENSICIS, Dane NFZ, JPG

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ

[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]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii NIN + SoC w miejsce SoC jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania NIN + SoC vs SoC wyniósł [REDACTED]. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY), [REDACTED].

Wnioskodawca przeprowadził również oszacowania AE z perspektywy wspólnej, jednak ze względu na znikome różnice względem wyników z perspektywy NFZ (różnice ~0,5%), odstąpiono od ich przedstawiania. Szczegółowe wartości przedstawiono w rozdz. 5.2 AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Należy zwrócić uwagę, iż w trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego nastąpiła zmiana wysokości progu opłacalności i przedstawione niżej wyniki AE wnioskodawcy zostały odpowiednio zaktualizowane.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

W związku z uwzględnieniem w ramach AKL wnioskodawcy badania RCT wykazującego IS przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził w ramach analizy wrażliwości (AE):

- probabilistyczną AE (PSA);
- jednokierunkową AE.

Analiza PSA

Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 14 scenariuszy, w ramach których sprawdzano następujące parametry i założenia:

- horyzont czasowy;
- stopy dyskontowe;
- czas trwania terapii NIN;
- udziały terapii w ramach SoC;
- krzywą OS;
- częstotliwość: hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, cewnikowania serca;
- koszty hospitalizacji;
- perspektywę wspólną (NFZ + pacjent)

W związku z uwzględnieniem perspektywy wspólnej jako jeden z wariantów analizy wrażliwości, wyniki dla wszystkich pozostałych wariantów przedstawiają perspektywę NFZ.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało największe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej (2 warianty dla wzrostu i 2 dla spadku wartości ICUR). W żadnym z analizowanych scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania względem wyników analizy podstawowej (technologia pozostała: [REDACTED]).

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy

² 166 758 zł/QALY

Tabela 34. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	ICUR [zł/QALY] (% zmiana względem analizy podstawowej)	
Analiza podstawowa		
10 letni horyzont czasowy		
Alternatywne założenia dotyczące udziału terapii w ramach SoC -		
Brak uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów		
Alternatywne metoda szacowania krzywej OS - Sobanski 2018		

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są prawidłowe, lecz nie uwzględniają wszystkich możliwych do zastosowania w Polsce technologii medycznych. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przyjęta technika analityczna (CUA) jest uzasadniona istotnymi różnicami w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. W ramach AKL wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie NIN + SoC do SoC.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (50 lat, początek terapii w wieku 54 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	oraz dane z badania SENSICIS
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: PSA oraz jednokierunkową.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.

- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania SENSISCIS włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów z populacji docelowej, w tym rozkład terapii SoC, zaczerpnięto z badania klinicznego SENSISCIS. [REDACTED]

- Modelowanie skuteczności zastosowanej terapii NIN + SoC oparto na zmianach wartości %FVC (procent wartości należnej FVC) będącego zastępczym punktem końcowym (surogatem) w badaniu klinicznym. Wyniki badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z SSc-ILD pozwalają wysnuć wniosek, że zmiany %FVC występujące u pacjentów z SSc-ILD przekładają się na przeżycie całkowite tych pacjentów. Spadek %FVC przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów.
- W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia SSc-ILD w analizie przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywotnio w obu ramionach analizy. Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC wdrażanych po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku.
- Przeżycie całkowite pacjentów z SSc-ILD określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych analizujących wpływ spadku wartości %FVC o [REDACTED] na przeżycie chorych. Wpływ stosowania NIN na przeżycie w analizie prognozowany jest zatem pośrednio - w pierwszej kolejności w modelu określany jest poziom %FVC w danym cyklu, a następnie w zależności od wystąpienia spadku %FVC o co najmniej [REDACTED], modelowane jest prawdopodobieństwo zgonu.
- Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w analizie założono, że uzyskanie wartości %FVC poniżej 40% utożsamiane jest ze zgonem pacjenta. Jest to założenie arbitralne, jednakże jego zasadność została potwierdzona w ramach walidacji zewnętrznej (...).

- W analizie nie uwzględniono kosztów u schyłku życia ze względu na trudności w oszacowaniu ich wartości w rozważanym problemie zdrowotnym oraz ich prawdopodobny niewielki wpływ na wyniki analizy. Ponadto ze względu na gorsze wyniki przeżycia w ramieniu SoC, a w konsekwencji konieczność naliczenia potencjalnych kosztów u schyłku życia na wcześniejszym etapie modelowania w porównaniu z ramieniem NIN + SoC, zastosowane podejście można uznać za konserwatywne.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla terapii NIN + SoC uwzględniono stosowanie SoC (o składzie identycznym jak w ramieniu NIN + SoC). Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. W trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego pojawiły się nowe obwieszczenia, jednak wprowadzenie aktualnych danych powodowało zachodzenie nieistotnych zmian ($\pm 0,2\%$ ICUR). Ostatecznie obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem Obwieszczenia aktualnego na dzień złożenia wniosku.

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji oraz walidację wewnętrzną i zewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu z zastosowaniem standardowych procedur: przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wykonano systematyczne wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania NIN we wskazaniu zgodnym z projektem wnioskowanego programu lekowego. W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny (Senturk 2020), w którym uwzględniono taki sam horyzont czasowy oraz stopy dyskontowe.

W ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności stosowania terapii NIN + SoC w leczeniu SSc-ILD. Natomiast dokonano porównania przeżycia całkowitego pacjentów uzyskanego w wyniku przeprowadzonego modelowania dla ramienia SoC, z danymi o przeżyciu całkowitym pacjentów z SSc-ILD raportowanymi w odnalezionych publikacjach z populacją zbliżoną do wnioskowanej (Goh 2008 i Hax 2017).

(szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3 AE wnioskodawcy).

Analicyści Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analicyści Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Należy zwrócić uwagę, iż w trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego nastąpiła zmiana wysokości progu opłacalności i przedstawione niżej wyniki przeprowadzono z uwzględnieniem nowej wartości (166 758 zł/QALY).

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania, w których przyjęto iż w ramach SoC i przy tych założeniach obliczono ceny progowe NIN względem poszczególnych składników SoC.

Przy założeniu, że w ramach SoC , cena progowa NIN wynosi:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
Przy założeniu, że w ramach SoC [redacted], cena progowa NIN wynosi:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
Oszacowane ceny progowe [redacted] względem cen progowych uzyskanych w podstawowym wariancie AE wnioskodawcy, [redacted].

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w dwóch wariantach: [redacted]. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia NIN + SoC, w porównaniu z SoC, jest technologią [redacted].

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi brak uwzględnienia wszystkich dostępnych w Polsce komparatorów (patrz rozdz. 3.6 AWA) oraz brak eksperymentalnych danych dotyczących wpływu terapii wnioskowanej na OS pacjentów z populacji docelowej.

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono analizę ekonomiczną odpowiadającą ocenianemu problemowi decyzyjnemu – abstrakt konferencyjny Senturk 2020. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA, ponad te, uwzględnione przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową.”

Analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego obejmującego okres od 1 stycznia 2022. Przedstawiono wyniki oszacowań przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent + NFZ). W związku z faktem, że wydatki pacjenta są znikome wariant wspólny przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości.

Obecnie NIN jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” oraz refundowany w ramach grupy limitowej 1173.0 *Nintedanib*. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że NIN dla populacji docelowej wniosku również będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1173.0 *Nintedanib* jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową: „(...) w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową.”

Obecnie pacjenci stosują leczenie standardowe (SoC), które według założeń wnioskodawcy obejmuje

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania NIN w populacji docelowej wniosku. Pacjenci stosują leczenie standardowe;
- nowy, zakładający finansowanie NIN w populacji docelowej wniosku. Nowy scenariusz zakłada udziału pacjentów z populacji docelowej odpowiednio w I i II roku refundacji.

Do oszacowania wydatków ponoszonych w ramach analizowanych scenariuszy użyto: „średnich miesięcznych kosztów leczenia pacjenta z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe oszacowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej, przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym i nowym”.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office 365.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację wszystkich pacjentów, u których technologia mogłaby być stosowana ustalono na podstawie zarejestrowanych wskazań preparatu Ofev, które obejmują: leczenie dorosłych z idiopatycznym włókieniem płuc, leczenie dorosłych z innymi przewlekłe przebiegającymi z włókieniem śródmiąższowych chorób płuc, leczeniu dorosłych z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową. W oszacowaniu uwzględniono również dane z odnalezionych publikacji (Duchemann 2017, Szafranski 2021, Wijsenbeek 2021) oraz dane GUS dotyczące liczebności populacji Polski. Populacja ta wyniosła pacjentów.

Oszacowanie populacji docelowej

Populacja docelowa wniosku refundacyjnego obejmuje dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (PL). Liczebność populacji docelowej określono na podstawie liczby dorosłych chorych z SSc-ILD (dane z NFZ na stronie „Zdrowe Dane”), odsetka pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL spośród dorosłych pacjentów

z SSc-ILD (wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów) oraz prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z populacji docelowej (dane zaczerpnięte z AE wnioskodawcy).

„Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do PL w kolejnych latach analizy w oparciu o dane dotyczące rocznego i 2-letniego przeżycia całkowitego u pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięte z analizy ekonomicznej:

- liczbę nowych pacjentów, którzy będą kwalifikować się do PL w 2022 roku obliczono jako różnicę liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2022 i liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2021, którzy dożyją do roku 2022.
- liczbę nowych pacjentów, którzy będą kwalifikować się do PL w 2023 roku wyznaczono jako różnicę liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2023 oraz liczby wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2021, którzy dożyją do 2023 roku oraz liczby nowych pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL w roku 2022 roku, którzy dożyją do 2023 roku.”

W modelu założono, że wszyscy () pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, () Natomiast nowo () zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy będą rozpatrywani do włączenia do proponowanego PL w momencie postawienia diagnozy.

Rozpowszechnienie terapii ustalono na podstawie (). Aktualnie NIN nie jest stosowany w populacji docelowej, w związku z czym w scenariuszu istniejącym rozpowszechnienie stosowania SoC wynosi 100%. W scenariuszu nowym wskazano, że: „Zgodnie z przekazanymi informacjami przewidywane udziały NIN w pierwszych 2 latach refundacji to odpowiednio () pacjentów z populacji docelowej.”

Tabela 36. Oszacowanie populacji docelowej

Oszacowanie	2021	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczba osób z SSc – dane NFZ	5897	6050	6203
Liczba pacjentów SSc-ILD w Polsce - dane NFZ	()	()	()
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów w kolejnych dwóch latach – analiza ekonomiczna	-	()	()
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL ()	()	()	()
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wśród chorych na SSc-ILD	()	()	()
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z SSc-ILD w danym roku, spełniających kryteria włączenia do PL	-	()	()
Liczba pacjentów rozpatrywanych do zakwalifikowania do PL	-	()	()
Rozpowszechnienie terapii – ()	-	()	()
Populacja docelowa – pacjenci rozpoczynający leczenie z zastosowaniem NIN + SoC (w tym pacjenci zdiagnozowani w latach wcześniejszych)	-	()	()

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- jednostkowe leków;
- monitorowania w ramach PL i pozostałych procedur medycznych;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

W AWB wnioskodawcy analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o AE wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące oszacowań w/w danych przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w AE wnioskodawcy.

„Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich kosztów w kolejnych cyklach leczenia z zastosowaniem NIN + SoC i SoC określonych dla poszczególnych kategorii kosztowych na podstawie wyników analizy ekonomicznej oraz opisanych powyżej liczb pacjentów kwalifikowanych do leczenia odpowiednio NIN + SoC i SoC w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy.”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2035	2110
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	?*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Dla wnioskowanej technologii medycznej wydano pozytywną decyzję w ramach RDTL, w związku z czym nie można wykluczyć jej aktualnego stosowania we wnioskowanym wskazaniu. W AWB wnioskodawca wskazał na wartość 357-384, jednak odnosi się ona do liczebności pacjentów leczonych NIN w innym wskazaniu, niż wnioskowane: „Do 1 marca 2018 roku preparat Ofev nie był refundowany w Polsce. Od 1 marca 2018 roku został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.87 w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Zgodnie z danymi raportowanymi na portalu IkarPro w programie lekowym B.87 w 2019 roku w ramach wymienionego wyżej wskazania preparat Ofev otrzymało 357 osób, zaś w I półroczu 2020 roku - 384 osoby.”

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty NIN				
Koszty leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty NIN				
Koszty leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty NIN				
Koszty leków SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła: dane literaturowe, dane NFZ oraz opinie ekspertów. Poszczególne źródła informacji wskazują różne liczby pacjentów populacji docelowej. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na wytyczne AOTMiT oraz wskazał zapisy ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian na rynku zostały przedstawione na podstawie [redacted] W analizie podstawowej dla rozpowszechnienia NIN w populacji docelowej, przyjęto wartość [redacted] w I i II roku refundacji. [redacted] Skrajne wartości analizowano w analizie wrażliwości (wariant minimalny i maksymalny).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB wnioskodawcy uwzględniono te same komparatory co w pozostałych analizach (AKL i AE): SoC
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowana we wniosku roczna wiekość dostaw, w przypadku objęcia refundacją nintedanibu, pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej: 1173.0 Nintedanib.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Oszacowanie wydatków w analizie BIA oparto na danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy.”
- „Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł i przyjmując upraszczające założenia. Wykorzystano dane NFZ, dane literaturowe, [redacted] i dane z analizy ekonomicznej. Uwzględnione dane posiadają ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także wpływ kompilacji danych pochodzących z różnych źródeł i zastosowanych uproszczeń jest niepewny. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”
- „Dane NFZ wskazują na niższą liczbę pacjentów z SSc-ILD niż dane epidemiologiczne, co może wskazywać na to, że część przypadków SSc-ILD nie jest w Polsce prawidłowo diagnozowana lub raportowana. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”

- „Koszty leczenia SoC do momentu włączenia do leczenia NIN w scenariuszu nowym lub odpowiadającego mu momentu w scenariuszu istniejącym zostały pominięte w analizie jako nieróżnicujące jej wyniki.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (dane literaturowe, opinie ekspertów i dane z analizy ekonomicznej). Łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

W analizie podstawowej AWB rozpowszechnienie poszczególnych schematów w scenariuszu nowym, zaczerpnięto z [redacted]. Dodatkowo, w ramach oszacowań w wariantach minimalnego i maksymalnego AWB uwzględniono alternatywne udziały nintedanibu w scenariuszu nowym (źródłem tych danych również były [redacted]). W opinii analityków Agencji, przeprowadzenie testowania alternatywnych wartości udziałów wnioskowanej technologii jest podejściem prawidłowym.

Ponadto, w AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki niniejszej analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA). W związku z faktem, że oszacowanie wydatków analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika (NFZ) i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowej wersji AWB.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym wariantu minimalnego i maksymalnego AWB wnioskodawcy. Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości znajduje się w Aneksie A.1.1 AWB wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wynik inkrementalny [mln zł]			
	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny (rozpowszechnienie NIN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny (rozpowszechnienie NIN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym SSc-ILD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Odsetek pacjentów z SSc-ILD spełniających pozostałe kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z SSc-ILD spełniających pozostałe kryteria włączenia do PL spośród pacjentów z SSc-ILD	■	■	■	■
Udziały terapii stosowanych w ramach SoC	■	■	■	■
Dane z analizy ekonomicznej	■	■	■	■
Dane z analizy ekonomicznej	■	■	■	■
Perspektywa analizy	■	■	■	■

Największy wpływ na wyniki oszacowań AWB mają założenia dotyczące [REDAKTOWANO] w porównaniu do wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy, [REDAKTOWANO]

Żaden z testowanych parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania (tj. objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że nintedanib w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w Programie Lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1173.10 *Nintedanib*. W opinii analityków Agencji takie podejście wydaje się być właściwe

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDAKTOWANO]. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej oraz z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego ma [REDAKTOWANO]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD)”.

Proponowanym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem terapii nintedanib jest obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których zostaną wydane kolejne decyzje administracyjne.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Ofev mogą zostać pokryte w całości z oszczędności związanych [REDACTED].

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 4 analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ofev (nintedanib) we wskazaniu SSc-ILD przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.10.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych nintedanib, Ofev, interstitial lung disease, systemic sclerosis. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Ofev we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast informację od AWMSG dotyczącą wyłączenia technologii z oceny w związku z toczącym się postępowaniem w NICE. W dokumencie NICE 2020 odnalezionym przez analityków widnieje informacja o zawieszeniu oceny we wskazaniu SSc-ILD.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	refundacja indywidualna	nie dotyczy
Belgia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	Tak	refundacja indywidualna	nie dotyczy
Dania	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	Tak	100%	nie dotyczy
Łotwa	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%	nie dotyczy
Norwegia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	refundacja indywidualna	nie dotyczy
Szwecja	Tak	100%	nie dotyczy
Węgry	Tak	refundacja indywidualna	nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy

Przedstawione powyżej informacje odnoszą się do obu wnioskowanych prezentacji leku:

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ofev (nintedanib) jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 % lub obowiązuje w trybie refundacji indywidualnej. W żadnym z ww. krajów nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.421.2021.11.PBO; PLR.4500.420.2021.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 06.09.2021 r, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w programie lekowym „Leczenie choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową”.

Produkt leczniczy Ofev był wcześniej oceniany we wnioskowanym wskazaniu, w ramach RDTL. Zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości zaopiniowała wniosek pozytywnie.

Problem zdrowotny

Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej

Śródmiąższowa choroba płuc jest powszechna w twardzinie układowej. We wczesnych badaniach autopsyjnych nawet u 100% pacjentów stwierdzono zajęcie mięszu. Aż 90% pacjentów będzie miało nieprawidłowości śródmiąższowe w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), a 40–75% będzie miało zmiany w testach czynności płuc (PFT). Zajęcie mięszu płuc często pojawia się wcześniej po rozpoznaniu SSc, a 25% pacjentów rozwija klinicznie istotną chorobę płuc w ciągu 3 lat, określoną przez nieprawidłowości fizjologiczne, radiologiczne lub płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL). Czynniki ryzyka jej rozwoju obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, wynik skóry, poziomy kreatyniny i fosfokinazy kreatynowej w surowicy, niedoczynność tarczycy i zajęcie serca. Czynniki genetyczne, specyficzne wyniki serologiczne (przeciwciała skierowane przeciwko topoizomerazie i przeciwko komórkom śródbłonna przewidują obecność zajęcia płuc, a przeciwciała przeciwko centromerowi i przeciwko polimerazie RNA III są mniej związane z chorobą płuc) oraz typ choroby skóry (pacjenci z dcSSc mają większą częstość występowania choroby śródmiąższowej) wszystkie przyczyniają się. Predyktory ciężkiej restrykcyjnej choroby płuc (definiowanej na podstawie natężonej pojemności życiowej (FVC) $\geq 50\%$ wartości należnej) obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, płeć męską, stopień nieprawidłowości fizjologicznych w momencie rozpoznania (FVC i pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)) i młodszy wiek.

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3–4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

Choroba śródmiąższowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową. U wielu z nich może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komaprator dla leku Ofev wskazał terapię SoC, tłumacząc stosowanie ocenianej technologii jako terapię dodaną do leczenia stosowanego w twardzinie układowej. W ramach SoC w analizach wnioskodawcy wskazano [REDAKTOWANE]. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz [REDAKTOWANE] do standardowego leczenia należy jeszcze cyklofamid oraz azatiopryna. W ramach leczenia nefarmakologicznego stosowane również mogą być przeszczepy płuc oraz auto-HSCT. Ze względu na niski udział stosowania komparatory te zostały pominięte w analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT SENCIS wraz z jego przedłużeniem SENCIS-ON, w którym porównywano efektywność kliniczną nintedanibu z efektywnością placebo w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej. Odnaleziono również dwa opracowania wtórne Erre 2020 i Florez-Suarez 2020. W przeglądach tych z metaanalizami podkreślono, że

stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczynia się do zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc. Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej nintedanibu.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest zastosowanie jako pierwszorzędnego punktu końcowego FVC zamiast przeżycia całkowitego. Wybór ten został uzasadniony, opierając się na decyzji FDA oraz stosowaniu tego surogatu w innych badaniach dotyczących tego typu schorzeń. Poprawność tego zabiegu potwierdza również opinia zapytaną przez Agencję Konsultant Krajową. Nie opublikowano również badań świadczących o rzeczywistej efektywności nintedanibu u chorych z SSc-ILD. Długotrwałe działanie nintedanibu zostało oszacowane na podstawie przedłużenia badania randomizowanego.

Nateżona pojemność życiowa FVC

Średni spadek FVC po 52 tygodniach w grupie leczonej NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC+SoC. Uśredniona różnica między obiema grupami wyniosła 41,0 ml/rok [2,9; 79]. Istotną statystycznie wyższość ocenianej substancji czynnej wykazano dla absolutnej zmiany FVC względem wartości wyjściowych oraz procentowego spadku FVC względem wartości należnej.

Istotnie statystyczną wyższość terapia nintedanibem uzyskała dla punktów końcowych dotyczących zmian w FVC wynoszących powyżej 5%, zarówno względem wartości zależnej, jak i wartości wyjściowych. Ryzyko spadku FVC o 5% wartości należnej było 28% niższe w grupie interwencyjnej względem grupy placebo, ryzyko spadku o 5% wartości wyjściowej – 24% niższe. Nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dotyczących ryzyka spadku FVC powyżej 10%.

Ryzyko absolutnego spadku FVC powyżej 5% wartości należnej lub zgonu było nieróżniące w obu ramionach badania. Leczenie NIN + SoC wiązało się z 35% niższym ryzykiem spadku FVC powyżej 10% wartości należnej lub zgonu, a także 43% niższym ryzykiem 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 zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) względem wartości wyjściowych o $\geq 15\%$ wartości należnej lub zgonu.

Istotnie statystycznie różnice wykazano dla pogorszenia FVC o 5-10% wartości należnej, gdzie stosowanie NIN wiązało się z 33% niższym ryzykiem niż leczenie PLC oraz stosowanie NIN wiązało się z około dwukrotnie większą szansą poprawy FVC o 5-10% wartości należnej względem terapii PLC.

Wartości minimalnych klinicznie istotnych różnic (poprawa, stabilizacja lub pogorszenie) zostały oszacowane na podstawie badań Scleroderma Lung Studies I i II (Tashkin 2016) oraz zostały zakotwiczone w kwestionariuszu SF-36. Istotności statystycznej nie uzyskano jedynie w punkcie końcowym dotyczącym stabilizacji. Stosowanie NIN wiązało się z ponad 1,5 krotnie większą szansą poprawy FVC o co najmniej 3% i 23% niższym ryzykiem pogorszenia FVC o co najmniej 3,3% względem stosowania PLC.

W badaniu przedłużonym SENSICIS-ON wykazano, że średnia zmiana FVC w populacji, która rozpoczęła leczenie NIN jest przybliżona do absolutnej średniej zmiany nateżenia pojemności życiowej względem wartości wyjściowych u pacjentów, którzy otrzymywali NIN przez 52 tyg. w fazie randomizowanej badania (-51,3 ml vs. -54,6 ml). W grupie PLC badania SENSICIS tempo pogarszania się czynności płuc było dużo wyższe – średnia absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych wynosiła -101 ml.

Zmiany skórne

Nie wykazano IS różnic dla punktu końcowego dot. zmian skórnych – absolutnej oraz względnej zmiany mRSS i owrzodzenia paliczek.

Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono również IS różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie przeżycia po 52 oraz 100 tygodniach badania.

Analiza bezpieczeństwa

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu wystąpienia działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie stosującej NIN niż w grupie PLC. W grupie NIN ogółem zaprzestano terapię 56 (19%) pacjentów, w grupie PLC 31 (11%) pacjentów – ryzyko było około 1,8 razy wyższe w grupie interwencyjnej. Ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych było natomiast 1,9 razy wyższe.

Najczęściej raportowanym AE była biegunka, która wystąpiła u 76% pacjentów stosujących terapię NIN oraz 32% z grupy PLC. Biegunka była najczęstszym powodem zmniejszenia dawki leku lub zaprzestania terapii. Przeważnie biegunka u pacjentów miała przebieg łagodny (38%) lub umiarkowany (34%)

W grupie NIN stwierdzono również istotnie statystycznie wyższe ryzyko nastąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak nudności, wymioty, spadek masy ciała oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej,

aminotransferazy asparaginianowej lub obu $\geq 3 \times \text{ULN}$. Leczenie PLC natomiast wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu. Wykazano, że w grupie NIN istnieje 12 razy wyższe ryzyko trwałego zmniejszenia dawki leku oraz około 8,5 razy większe ryzyko trwałego zaprzestania terapii - niż w grupie PLC – określone jako następstwa biegunki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była: „ocena opłacalności nintedanibu (produkt leczniczy Ofev) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. systemic sclerosis associated interstitial lung disease).”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii NIN + SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania NIN + SoC vs SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY), [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W związku z uwzględnieniem w ramach AKL wnioskodawcy badania RCT wykazującego IS przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi brak uwzględnienia wszystkich dostępnych w Polsce komparatorów oraz brak eksperymentalnych danych dotyczących wpływu terapii wnioskowanej na OS pacjentów z populacji docelowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (produkt leczniczy Ofev) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [redacted]

Największy wpływ na wyniki oszacowań AWB mają założenia dotyczące [redacted], w porównaniu do wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy, [redacted]

Żaden z testowanych parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania (tj. objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało [redacted] wydatków płatnika publicznego).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej oraz z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

³ 166 758 zł/QALY

W punkcie 4 wnioskowanego PL [REDAKTOWANE] wskazano: „ [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] . Powyższy zapis nie precyzuje czy chodzi o [REDAKTOWANE] . Zdaniem analityków Agencji zasadne jest uzupełnienie powyższej definicji.

W punkcie 5 wnioskowanego PL [REDAKTOWANE] wskazano: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Jednocześnie w treści PL nie wskazano kryteriów [REDAKTOWANE] Zdaniem analityków Agencji zasadne jest dodanie do zapisów PL jednoznacznych kryteriów wystąpienia [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Ofev we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast informację od AWMSG dotyczącą wyłączenia technologii z oceny w związku z toczącym się postępowaniem w NICE. W dokumencie NICE 2020 odnalezionym przez analityków widnieje informacja o zawieszeniu oceny we wskazaniu SSc-ILD.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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, [redacted] (wchodzące w skład SoC), wśród komparatorów powinny znaleźć się również refundowane w ramach wskazania pozarejestacyjnego oraz zalecane w wytycznych klinicznych: azatiopryna, cyklofosfamid, a także przeszczep płuc i auto-HSCT.</p>	Nie	<p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz [redacted] do stosowanych technologii medycznych refundowanych w Polsce (w ramach off-label) należą również: cyklofosfamid oraz azatiopryna. Należy również rozważyć komparatory niebędące leczeniem farmakologicznym. Wytyczne kliniczne, będące stanowiskiem konsensusu europejskiego, Hofmann-Vol 2020, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie zalecają rozważenie przeszczepu płuc lub auto-HSCT. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy wnioskodawca podkreśla, że nintedanib, jako lek o działaniu przeciwfibrotycznym, będzie stanowił terapię dodaną do standardowego postępowania w SSc-ILD. Odnośnie niefarmakologicznego leczenia SSc-ILD wnioskodawca przedstawia dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] dane Poltransplant, zgodnie z którymi rocznie w całej Polsce wszystkich przeszczepów płuc (bez względu na wskazanie) wykonuje się tylko kilkadziesiąt, [redacted] <p>Tłumacząc powyższym, wnioskodawca nie uwzględnił w odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia minimalnych wymagań prośby o przedstawienie porównania wnioskowanej technologii z dodatkowymi komparatorami.</p> <p>Zdaniem analityków Agencji wybór wnioskodawcy jest prawidłowy, jednak niewystarczający</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Distler 2019a 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
- Distler 2019 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 SENSCLIS trial. *Ann Rheum Dis* 78(Suppl 2):75
- Duchemann 2017 Duchemann B, Annesi-Maesano I, Naurois CJ de, i in. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal*. 2017; 50(2):.
- Wijsenbeek 2021 Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, i in. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/03007995.2019.1647040?needAccess=true> (15.1.2021).
- Highland 2020 Highland K, Criner G, Sfikakis 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 SENSCLIS 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-sensclis-tr/>
- Allanore 2021 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 SENSCLIS Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 80(Suppl 1):162–162
- Chen 2021 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
- Denton 2021 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 SENSCLIS Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP24. TP024 Understanding and treating autoimmune lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1803
- Highland 2021a 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 SENSCLIS-ON Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP24. TP024 Understanding and treating autoimmune lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1806
- Maher 2021 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 SENSCLIS Trial Versus Hypothetical Reference Subjects Without Lung Disease. *Ann. Rheum. Dis.* 80(Suppl 1):671–672
- Bordas-Martinez 2021 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
- Kreuter 2021 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 SENSCLIS Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts. TP5. TP005 Interstitial Lung Disease Pathogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* (203):A1328
- Stock 2021 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

Szafrański W. Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000–2009. *Advances in Respiratory Medicine*. 2012; 80(6):523–532.

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 SENSISCIS trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 9(1):96–106

Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkmann ER, Aringer M, Castellvi I, Cutolo M, Stock C, Schoof N, Alves M, Raghu G, SENSISCIS trial investigators. (2020) Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of the SENSISCIS trial. doi: 10.1002/art.41576. Online ahead of print. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.41576>

Maher T., 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 SENSISCIS trial investigators. (2020) Effect of Nintedanib on Progression of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) Beyond 52 Weeks: Data from the SENSISCIS Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201:A4558–A4558

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 SENSISCIS-ON [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 72(suppl 10):A2040

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSR 2016 Denton C. P., et al., BSR and BHPR guidelines for the treatment of systemic sclerosis, *Rheumatology Guidelines*, 2016

EDF 2017 Knobler R., et al., European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, 2017

EULAR 2017 Kowal-Bielecka O., Fransen J., et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, 2017

Fernandez-Codina 2018 Fernandez-Codina A., Walker K. M., et al., Treatment algorithm for systemic sclerosis according to experts, 2018

Hoffmann-Vold 2020 Hoffman-Vold, A., Maher T. M., et al., The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements, 2020

PTD 2017 Krasowska d., Rudnicka L., et al., Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the pPolish Dermatological society Part 2: treatment, 2017

Pozostałe publikacje

ChPL Ofev (nintedanib).
Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf (11.10.2021)

Bruce 2019 Bruce C. S., et al., 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, 2019

EMA 2020 EMA/CHMP/155527/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report OFEV, 2020

Golicki 2019 Golicki D., Jakubczyk M., Graczyk K., Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe, *Pharmacoeconomics*. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7.

Solomon 2013 Solomon J. S., Olson A. L., et al., Scleroderma lung disease, 2013

Tashkin 2016 Tashkin D. P., Roth M. d., et al., Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial, 2016

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev stosowanego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową [REDAKTOWANE], Kraków, 2021
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev stosowanego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ofev stosowanego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev stosowanego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev stosowanego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ofev zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.40.2021.MC.4
- Zał. 7. Proponowany Program Lekowy „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”