

## Rekomendacja nr 126/2021

z dnia 23 listopada 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [redacted] oraz wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewniałby zwrot kosztów leczenia u chorych, u których w trakcie leczenia nie uzyskano istotnego zahamowania spadku natężonej pojemności życiowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej opartej na randomizowanym badaniu SENSIS wraz z jego przedłużeniem SENSIS-ON, w którym porównywano efektywność kliniczną nintedanibu (NIN) w połączeniu ze standardową opieką (SoC – ang. standard of care) z efektywnością SoC + placebo (PLC) w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej.

Średni spadek natężonej pojemności życiowej (FVC – ang. forced vital capacity) 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. 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. Dodatkowo 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.

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 SENSCIS-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 SENSCIS tempo pogarszania się czynności płuc było dużo wyższe – średnia absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych wynosiła -101 ml.

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.

Powyższe wnioskowanie na temat skuteczności wnioskowanej technologii jest zbieżne z opinią Prezesa Agencji nr 131/2020 z dnia 12 października 2020 r odnoszącej się do zastosowania nintedanibu w leczeniu włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W opinii wskazano, że 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.

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, [redacted]

Największe ograniczenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowi brak eksperymentalnych danych dotyczących wpływu terapii wnioskowanej na przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej oraz długoterminowych danych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii.

[redacted]

Przy czym oszacowania dotyczące liczebności populacji obarczone są niepewnością z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych, co stanowi ograniczenie analizy.

Mając powyższe na względzie za zasadne należy uznać finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże ze względu na wysoki koszt jednostkowy oraz niepewność dotyczącą efektu, zasadnym wydaje się wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika. Instrument ten powinien opierać się na zwrocie kosztów leczenia u chorych, u których w trakcie leczenia nie uzyskano istotnego zahamowania spadku natężonej pojemności życiowej. [redacted]

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206468 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206444 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – „1173.0 Nintedanib”. [REDACTED]

## Problem zdrowotny

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 – ang. *high-resolution computed tomography*), a 40–75% będzie miało zmiany w testach czynności płuc (PFT – ang. *pulmonary function test*). Zajęcie miąższu płuc często pojawia się wcześniej po rozpoznaniu twardziny układowej (SSc – ang. *systematic sclerosis*), 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.

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. 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 włącza się terapię immunosupresyjną.

## Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, technologie aktualnie finansowane, [REDACTED] standardowe leczenie (SoC – ang. *standard of care*) [REDACTED]. Dodatkowymi technologiami alternatywnymi są: cyklofamid, azatiopryna, przeszczepy płuc oraz auto-HSCT. Jednakże ze względu na niski udział stosowania komparatory te zostały pominięte w analizach.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)  $\alpha$  i  $\beta$ , 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 czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R).

Nintedanib 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. idiopathic pulmonary fibrosis)
- innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) o fenotypie postępującym
- choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD, ang. systemic scleroderma – interstitial lung disease).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Aktualnie refundacji w ramach katalogu B podlegają prezentacje produktu leczniczego Ofev zawierające 60 szt. kapsułek miękkich 100 mg (EAN 05909991206444) oraz 150 mg (EAN 05909991206468) w ramach programu lekowego B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę kliniczną oraz ekonomiczną wnioskodawca oparł głównie na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym NIN + SoC z PLC + SoC. Do badania włączono 576 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 100 tygodni. Dodatkowo włączono jednoramienne badanie SENSCIS-ON, które stanowiło przedłużoną fazę randomizowanego badania. Planowany okres obserwacji wynosi 34 miesiące.

Ryzyko błędu w badaniu SENSCIS zostało ocenione jako niskie wg skali Cochrane. Natomiast przedłużenie badania (SENSCIS-ON) oceniono w skali NICE na 6/8.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie bezpośrednie NIN + SoC vs. PLC + SoC – badanie SENSCIS

Zgodnie z wynikami badania SENSCIS stosowanie NIN + SoC vs. PLC + SoC wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie:

- spadku FVC – uśredniona różnica (MD – ang. *medium difference*) wyniosła 41,0 ml/rok (95% CI: 2,9; 79) – -52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok;
- absolutnej zmiany FVC względem wartości wyjściowych – MD=46,4 (95% CI: 8,1; 84,7), -54,6 ml vs -101,0 ml;

- procentowego spadku FVC – MD=1,2 (95% CI: 0,1; 2,2), -1,4% vs -2,6%;
- liczby pacjentów z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej – ryzyko względne (RR – ang. *risk ratio*) wynosiło 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97), a NNT=13 (95% CI: 7; 110);
- liczby pacjentów ze względnym spadkiem FVC >5% w stosunku do wartości wyjściowych – RR=0,76 (95% CI: 0,62; 0,94), a NNT=10 (95% CI: 6; 42);
- liczby pacjentów z absolutnym spadkiem FVC w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 10\%$  wartości należnej lub zgonem – RR=0,65 (95% CI: 0,45; 0,93), a NNT=14 (95% CI: 8; 70);
- liczby pacjentów 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 FVC względem wartości wyjściowych o  $\geq 15\%$  wartości należnej lub zgonem – RR=0,57 (95% CI: 0,40; 0,81), a NNT=10 (95% CI: 6; 25);
- liczby pacjentów z pogorszeniem FVC o 5-10% wartości należnej – RR=0,67 (95% CI: 0,47; 0,98), a NNT=16 (95% CI: 8; 221);
- liczby pacjentów z poprawą FVC o 5-10% wartości należnej – RR=1,94 (95% CI: 1,09; 3,48), a NNT=20 (95% CI: 11; 128);
- liczby pacjentów z minimalną klinicznie różnicą w FVC:
  - poprawą – RR=1,54 (95% CI: 1,09; 2,18), a NNT=13 (95% CI: 7; 60);
  - poprawą lub stabilizacją – RR=1,18 (95% CI: 1,03; 1,34), a NNT=11 (95% CI: 6; 50);
  - pogorszeniem – RR=0,77 (95% CI: 0,63; 0,95), a NNT=11 (95% CI: 6; 50);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania stosowanie NIN + SoC vs. PLC + SoC w zakresie:

- liczby pacjentów z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej;
- liczby pacjentów ze względnym spadkiem FVC >10% w stosunku do wartości wyjściowych;
- liczby pacjentów z absolutnym spadkiem FVC w stosunku do wartości wyjściowych o  $\geq 5\%$  wartości należnej lub zgonem;
- liczby pacjentów z pogorszeniem FVC o: więcej niż 15%; 10-15%; 0-5%;
- liczby pacjentów z poprawą FVC o: więcej niż 15%; 10-15%; 0-5%;
- liczby pacjentów ze stabilizacją FVC;
- absolutnej zmianie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO) względem wartości wyjściowych;
- absolutnej i względnej zmiany zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) oraz absolutnej zmiany owrzodzenia paliczków względem wartości wyjściowych;
- przeżycia całkowitego zarówno dla okresu 52 tyg jak i 100 tyg.

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. Różnice istotne wykazano w zakresie:

- kwestionariusza Szpitala św. Jerzego (SGRQ):

- ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane problemami jelitowymi – MD=1,39 (95% CI: 0,89; 1,89);
- ograniczenia w codziennych czynnościach spowodowane objawem Raynauda – MD=0,77 (95% CI: 0,28; 1,26);
- kwestionariusza oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych:
  - ograniczenia funkcjonalne – MD=1,40 (95% CI: 0,30; 2,50);
- EQ-5D-5L (skala VAS):
  - samoocena stanu zdrowia – MD= -3,50 (-6,88; -0,12);
- oceny stanu zdrowia przez pacjenta lub lekarza (skala VAS):
  - globalna ocena lekarza – MD= -0,41 (95% CI: -0,77; -0,05).

#### Długoterminowe stosowanie NIN (przedłużenie badania SENSISCIS – badanie SENSISCIS-ON)

W badaniu przedłużonym SENSISCIS-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 SENSISCIS 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.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie bezpośrednio NIN + SoC vs. PLC + SoC

Zgodnie z wynikami badania SENSISCIS stosowanie NIN + SoC vs. PLC + SoC wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie zaprzestania terapii:

- niezależnie od przyczyny – RR=1,81 (95% CI: 1,20; 2,71), a NNH=11 (95% CI: 6; 34);
- z powodu zdarzeń niepożądanych – RR=1,90 (95% CI: 1,15; 3,15), a NNH=15 (95% CI: 8; 62).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania stosowanie NIN + SoC vs. PLC + SoC w zakresie zaprzestania terapii ze względu na: odmowę kontynuowania terapii, brak przestrzegania protokołu, innych powodów.

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.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym (AE – ang. *adverse event*) 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 SENCIS – badanie SENCIS-ON)

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.

#### *Dodatkowe informacje odnośnie bezpieczeństwa*

Na stronie European Medicines Agency (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 Food and Drug Administration (FDA) oraz Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wnioskodawca odnalazł komunikat o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna 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.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- jako pierwszorzędowy punkt końcowy przedstawiono zahamowanie spadku FVC – parametr czynnościowy, odzwierciedlający stopień zaawansowania zwłóknienia płuc w roli surogatu całkowitego czasu przeżycia,
- przedstawione badanie RCT przeprowadzono w relatywnie krótkim okresie wynoszącym jeden rok,
- 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 rozpoczęli przyjmowania mykofenolanu, ale byli populacją, która tolerowała mykofenolan i była potencjalnie bardziej podatna na odpowiedź na mykofenolan,

- nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej nintedanibu.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Ofev (nintedanib) dodanego do terapii standardowej 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). Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (50-letnim) horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania SENCIS włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy;
- 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;

[REDACTED]

#### *Obliczenia własne Agencji*

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

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



postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD, ang. systemic sclerosis associated interstitial lung disease), przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ofew na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana. Oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, 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.

Dodatkowo na niepewności przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- 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;

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

### Uwagi do programu lekowego

W ramach weryfikacji brzemienia proponowanego programu lekowego zwrócono uwagę na poniższe nieścisłości:

- W punkcie 4 wnioskowanego PL [redacted] wskazano: „ [redacted] [redacted] Powyższy zapis nie precyzuje czy chodzi o [redacted];
- W punkcie 5 wnioskowanego PL [redacted] wskazano: [redacted] [redacted] Jednocześnie w treści PL nie wskazano kryteriów [redacted] Warto rozważyć dodanie do zapisów PL jednoznacznych kryteriów wystąpienia [redacted]

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie wykorzystujące możliwość [redacted]

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 7 dokumentów odnoszących się do postępowania z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej:

- European Dermatology Forum (EDF) 2019 oraz 2017;
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) 2017;
- European League Against Rheumatism (EULAR) 2016;
- British Society for Rheumatology (BSR) 2016;
- Fernandez-Codina 2018;
- Hoffman-Vold 2020.

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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Ofev we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast informację od All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) dotyczącą wyłączenia technologii z oceny w związku z toczącym się postępowaniem w NICE. W dokumencie o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020 odnalezionym przez Agencję widnieje informacja o zawieszeniu oceny we wskazaniu SSc-ILD ze względu na ocenę w w przebiegającym z włóknieniem śródmiąższowym choroby płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD – ang. *progressive fibrosing interstitial lung diseases*), do którego również zalicza się przedmiotowe wskazanie.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.421.2021.11.PBO; PLR.4500.420.2021.11.PBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”
2. Raport nr OT.4231.40.2021. 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