

ANALIZA KLINICZNA



NINTEDANIB (OFEV®) W LECZENIU PRZEBIEGAJĄCYCH Z WŁÓKNIENIEM CHORÓB ŚRÓDMIAŻSZOWYCH PŁUC O FENOTYPIE POSTĘPUJĄCYM (PF-ILD)

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 7 marca 2022 roku

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. F. Klimczaka 1
02-797 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	15
2.3. Wyszukiwanie badań.....	16
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	16
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	18
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	19
2.5. Analiza wyników	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	20
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej.....	20
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	23
3.2.1. INBUILD	23
3.2.2. INBUILD-ON	28
3.3. Populacja wnioskowana i populacja w badaniu INBUILD.....	28
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	36
4.1. Parametry płucne	36
4.1.1. Natężona pojemność życiowa (FVC).....	36
4.1.2. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO).....	42
4.2. Nagłe zaostrzenie choroby	42
4.3. Progresja choroby	43
4.4. Przeżycie całkowite	45
4.5. Zaprzeszczenie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii.....	46
4.6. Zdarzenia niepożądane	47
4.7. Jakość życia	53
4.7.1. Kwestionariusz K-BILD	53
4.7.2. Kwestionariusz L-PF	53

4.7.3.	Kwestionariusz PF-IQOLS	54
4.8.	Długoterminowe stosowanie terapii	55
4.8.1.	Natężona pojemność życiowa (FVC)	55
4.8.2.	Zdarzenia niepożądane	56
5.	EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	58
5.1.	Parametry płucne	58
5.1.1.	Natężona pojemność życiowa (FVC)	58
5.1.2.	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)	59
5.2.	Zaprzestanie terapii	59
5.3.	Zdarzenia niepożądane	60
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	61
7.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	65
8.	WNIOSKI	67
9.	OGRANICZENIA	68
10.	DYSKUSJA	69
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE	74
12.	BIBLIOGRAFIA	75
13.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	81
ANEKS A.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	85
A.1.	Strategie wyszukiwania badań	85
A.2.	Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł informacji naukowej	88
A.3.	Badania wykluczone z analizy	90
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	97
B.1.	Charakterystyka badań klinicznych	97
B.1.1.	INBUILD	97
B.1.2.	INBUILD-ON – przedłużenie badania INBUILD	101
B.2.	Ocena wiarygodności badań	104
B.2.1.	INBUILD	104
B.2.2.	INBUILD-ON – przedłużenie badania INBUILD	106
B.3.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej	107
ANEKS C.	WYNIKI BADAŃ INBUILD	110
C.1.	Choroby podstawowe w przebiegu PF-ILD	110
C.2.	Leki stosowane w badaniu INBUILD	111
C.3.	Ekspozycja na leczenie i utrata z badania	113
C.4.	Wyniki w podgrupach	114
C.4.1.	Rodzaj stosowanej terapii standardowej	114

C.4.2. Wartości wyjściowe FVC.....	116
C.5. Dodatkowe wyniki – zdarzenia niepożądane (analiza finalna).....	117
ANEKS D. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	118
D.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT	118
D.2. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	120
D.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych.....	121
ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	122
E.1. EMA (ADRREPORTS)	122
E.2. Raporty WHO / Vigibase	122

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (TLco) (<i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HRCT	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (TKWR) (<i>High-resolution computed tomography</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (<i>Interstitial lung disease</i>)
IPF	Idiopatyczne włóknienie płuc (<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i>)
K-BILD	Skrócony kwestionariusz Królewskiego Kolegium w Londynie do oceny stanu zdrowia pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (<i>King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire</i>)
L-PF	Kwestionariusz dotyczący jakości życia pacjentów z włóknieniem płuc (<i>Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NIN	Nintedanib
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PLC	Placebo
PF-ILD	Choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym przebiegająca z włóknieniem (<i>Progressive fibrosing interstitial lung disease</i>)
PF-IQOLS	Kwestionariusz dotyczący wpływu włóknienia płuc na jakość życia (<i>Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Najważniejsze informacje

<p>Przebiegająca z włóknieniem śródmiąższowa choroba płuc o fenotypie postępującym – stale postępująca choroba o złym rokowaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Śródmiąższowe choroby płuc (ILD, ang. <i>interstitial lung disease</i>) występujące u pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, np. chorób autoimmunologicznych lub sarkoidozy mogą prowadzić do nieodwracalnego włóknienia płuc wpływającego negatywnie na czynność płuc. U części pacjentów z ILD rozwija się przebiegająca z włóknieniem choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD ang. <i>progressive fibrosing interstitial lung disease</i>). • Niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, w przebiegu której diagnozowana jest PF-ILD, wspólną cechą PF-ILD jest wystąpienie progresji choroby (postępującego włóknienia płuc) pomimo stosowanego leczenia. • Następstwem włóknienia płuc obecnego w przebiegu PF-ILD jest stopniowe pogarszanie czynności układu oddechowego, w znacznym stopniu obniżające jakość życia fizycznego oraz psychicznego chorych. • PF-ILD ma negatywny wpływ socjo-ekonomiczny ograniczając funkcjonowanie chorych w życiu społecznym i zawodowym, a także zwiększa ryzyko hospitalizacji związanych z pogarszaniem funkcji płuc i występowaniem nagłych zaostrzeń choroby. • PF-ILD jest chorobą o progresywnym przebiegu i złym rokowaniu, prowadzącym do niewydolności oddechowej chorych i przedwczesnej umieralności pacjentów. Szacuje się, że przeżycie pacjentów z PF-ILD wynosi jedynie około 4–5 lat od momentu diagnozy.
<p>Aktualne możliwości leczenia PF-ILD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia PF-ILD powinna być ukierunkowana na spowolnienie procesu włóknienia płuc, obniżenie tempa rozwoju choroby i zmniejszenie jej aktywności. • Obecnie w Polsce nie ma refundowanego leku zarejestrowanego we wskazaniu PF-ILD. • W praktyce stosowane w terapii PF-ILD są przede wszystkim leki immunosupresyjne, takie jak gl kortykosteroidy, stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>). • Leki te, wykazujące ograniczoną skuteczność w spowalnianiu progresji choroby, a ponadto wiążące się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, stanowią terapię standardową w PF-ILD (SoC, <i>standard of care</i>).
<p>Nintedanib jako lek oddziałujący na patogenezę włóknienia płuc</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszym i jedynym lekiem hamującym proces włóknienia płuc występującego w przebiegu w leczeniu innych niż IPF przebiegających z włóknieniem przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD) jest zarejestrowany w UE w lipcu 2020 roku nintedanib (Ofev®). • Wysoka skuteczność nintedanibu (NIN) stosowanego w PF-ILD została wykazana w dużym (ponad 600 pacjentów) badaniu randomizowanym INBUILD o niskim ryzyku błędów systematycznego, przeprowadzonym także w polskich ośrodkach. • Stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD pozwala na znaczne spowolnienie progresji choroby wyrażone zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc • W badaniu INBUILD udowodniono, że u pacjentów leczonych NIN dodanym do SoC po 52 tyg. stosowania terapii średni spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u pacjentów leczonych placebo dodanym do SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC zmniejszyło tempo pogarszania się czynności płuc o 57%. • Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że zmiany w FVC występujące u pacjentów z PF-ILD przekładają się na przeżycie całkowite pacjentów. Spadek w należytym wartości FVC przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów. • Stosowanie NIN dodanego do SoC w porównaniu z placebo dodanym do SoC poprawia jakość życia pacjentów – zapobiega pogorszeniu objawów włóknienia płuc, w tym objawów kaszlu oraz duszności.
<p>Skuteczność nintedanibu udokumentowana także w innych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poza PF-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>) oraz ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD; <i>systemic sclerosis interstitial lung disease</i>), w których lek uzyskał rejestrację EMA i FDA. • Ponadto w Polsce nintedanib uzyskał: <ul style="list-style-type: none"> ○ refundację we wskazaniu IPF, ○ pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu SSc-ILD.

Streszczenie

■ Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*).

Z uwagi na fakt, że wnioskowana interwencja posiada refundację w Polsce we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), natomiast wskazanie dla ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*) jest objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym zakończonym pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT, w niniejszej analizie wykluczono te dwie jednostki chorobowe.

■ Metodyka analizy

Analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz źródła dodatkowe w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie nintedanibu (NIN) dodanego do terapii standardowej (SoC, ang. *standard of care*) z komparatorem (SoC). Ponadto poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą nintedanibu w populacji chorych z PF-ILD.

■ Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją (INBUILD) porównujące NIN z placebo (PLC) dodanymi do standardowego postępowania w PF-ILD (SoC) oraz jego przedłużenie (INBUILD-ON), a także 1 przegląd systematyczny. Dodatkowo do analizy włączono 2 badania efektywności rzeczywistej.

■ Charakterystyka badań

Badanie INBUILD stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z rozpoznaniem choroby śródmiąższowej płuc (ILD) innej niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) spełniającej co najmniej jedno z następujących kryteriów progresji choroby w ciągu 24 mies. od wizyty przesiewowej pomimo leczenia terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej w leczeniu ILD:

- względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej,
- względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego,
- względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczniiona na podstawie HRCT,
- nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia uwidoczniiona na podstawie HRCT.

W procedurze randomizacji 663 pacjentów przydzielono losowo do grupy badanej (332 pacjentów), w której stosowano NIN w dawce 150 mg doustnie 2 razy na dobę lub do grupy kontrolnej (331 pacjentów), w której stosowano PLC identyczne z ocenianą interwencją. Pacjenci mieli zdiagnozowane PF-ILD o różnym podłożu. Zapalenie płuc z nadwrażliwości rozpoznano u 26% chorych, podobnie jak ILD w przebiegu chorób autoimmunologicznych – również u 26% chorych, w tym u większości ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pozostałych pacjentów zdiagnozowano idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc lub inne ILD.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej badania INBUILD dopuszczane było stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w niskich dawkach. W momencie kwalifikacji do badania GKS stosowało 53% pacjentów. Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu INBUILD została przeprowadzona dla okresu interwencji 52 tyg. (część A badania). Leczenie NIN było kontynuowane do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia (część B badania).

INBUILD-ON jest natomiast trwającym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem, w którym pacjenci kontynuują terapię NIN lub rozpoczynają terapię tym lekiem (w przypadku stosowania PLC w ramach badania randomizowanego).

■ Wyniki analizy skuteczności

Parametry płucne (natężona pojemność życiowa (FVC))

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC znacznie zmniejszyło tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC po 52 tyg. u pacjentów leczonych NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs -187,8 ml/rok; MD = 107,0 [65,4; 148,5]), $p < 0,001$). U pacjentów stosujących NIN + SoC w porównaniu z leczonymi PLC + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 57%. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przez 52 tyg. wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- absolutnego spadku FVC względem wartości wyjściowych:
 - o >5% wartości należnej (RR = 0,79 [0,67; 0,92], NNT = 9 [6; 25]) oraz
 - o >10% wartości należnej (RR = 0,77 [0,62; 0,97], NNT = 13 [7; 88]),
- spadku FVC:
 - o >5% względem wartości wyjściowych (RR = 0,76 [0,67; 0,87], NNT = 7 [5; 12]) oraz
 - o >10% względem wartości wyjściowych (RR = 0,83 [0,70; 0,99], NNT = 13 [7; 136]).

Wyniki wskazujące na wyższą skuteczność NIN w porównaniu z PLC były spójne w szeregu testowanych subpopulacji (wartość p dla interakcji $>0,05$), w tym niezależnie od stosowania innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących, wartości wyjściowej FVC wyrażonej jako odsetek wartości należnej oraz rodzaju choroby podstawowej, w której przebiegu występuje PF-ILD.

Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się także w dłuższym okresie obserwacji, co potwierdzono w ramach badania INBUILD-ON, w którym spadek FVC po 60 tyg. stosowania NIN wynosił 110,7 ml wśród pacjentów kontynuujących leczenie NIN oraz 47,8 ml u pacjentów rozpoczynających leczenie NIN i był znacznie mniejszy od spadku, jaki obserwowano w pierwszym roku terapii w ramach fazy randomizowanej badania w grupie kontrolnej leczonej PLC (187,8 ml).

Nagłe zaostrzenie choroby

Na podstawie finalnej analizy wyników obejmującej cały okres trwania badania, tj. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego wykazano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu (RR = 0,71 [0,50; 0,997], NNT = 18 [9; 877]).

Progresja choroby

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu. Wynik ten obserwowano zarówno po 52 tyg. terapii (RR = 0,68 [0,54; 0,86], NNT = 9 [6; 21]), jak i w całym okresie trwania badania, tj. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (RR = 0,74 [0,63; 0,87], NNT = 7 [5; 15]).

Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, jednakże wartość wskaźnika HR wskazuje na numeryczną przewagę ocenianej interwencji nad PLC (HR = 0,78 [0,50; 1,21]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zarówno po 52 tyg. terapii, jak i w okresie obserwacji obejmującym cały czas trwania badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIN + SoC oraz PLC + SoC odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE ogółem oraz poważnych AE ogółem. W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do zaprzestania terapii oraz redukcji dawki leku lub przerwania terapii, a także zdarzeń uznanych przez badacza za związane z leczeniem.

W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC po 52 tyg. terapii częściej raportowano:

- zdarzenia niepożądane: biegunkę (RR = 2,80 [2,28; 3,45]), nudności (RR = 3,09 [2,12; 4,49]), wymioty (RR = 3,58 [2,14; 5,99]), zmniejszony apetyt (RR = 2,82 [1,65; 4,79]), spadek masy ciała (RR = 3,72 [1,94; 7,10]), ból brzucha (RR = 4,24 [1,99; 9,01]), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (RR = 3,57 [1,92; 6,65]) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (RR = 3,16 [1,68; 5,93]),
- zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem: zaburzenia żołądka i jelit (RR = 2,77 [2,27; 3,39]), w tym biegunkę, nudności, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (RR = 4,26 [2,61; 6,96]), w tym zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej i gammaglutamylotransferazy oraz spadek masy ciała), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RR = 3,79 [1,92; 7,48]), w tym zmniejszony apetyt, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, nieprawidłową czynność wątroby) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR = 2,27 [1,13; 4,53]), w tym zmęczenie),
- ciężkie zdarzenia niepożądane: ostrą niewydolność oddechową (RR = 4,98 [1,10; 22,58]) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (RR = 3,66 [1,03; 12,98]).

W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC po 52 tyg. terapii rzadziej raportowano:

- zdarzenia niepożądane: progresjęILD (RR = 0,41 [0,23; 0,72]),
- ciężkie zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR = 0,69 [0,48; 0,97]),ILD (RR = 0,35 [0,18; 0,69]) oraz duszność (RR = 0,11 [0,01; 0,87]).

Najczęściej raportowanym AE była biegunka, która w okresie 52 tyg. terapii wystąpiła u 67% pacjentów w grupie NIN + SoC oraz u 24% pacjentów z grupy PLC + SoC. Jednak zdecydowana większość pacjentów leczonych NIN i doświadczających tego zdarzenia niepożądanego miała biegunkę o łagodnym nasileniu tj. 1–2. stopnia (60%), a nieliczni pacjenci o umiarkowanym nasileniu (7%). Żaden pacjent nie doświadczył biegunki 4–5. stopnia, a ciężką biegunkę odnotowano tylko u 2 chorych z ramienia NIN + SoC. Wyniki badania wskazują także, że biegunka ustąpiła u większości pacjentów (68% w ramieniu NIN + SoC).

Profil bezpieczeństwa NIN + SoC obserwowany w ramach przedłużenia badania (INBUILD-ON) był spójny z profilem obserwowanym w czasie trwania badania randomizowanego INBUILD.

■ Wyniki analizy jakości życia

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach:

- kwestionariusza dotyczącego jakości życia z włóknieniem płuc (L-PF) w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (MD = -4,1 [-6,0; -2,1]), objawów włóknienia płuc (MD = -3,3 [-5,2; -1,4]), w tym w domenie objawów dotyczącej duszności (MD = -3,5 [-6,1; -0,9]) oraz domenie objawów dotyczącej kaszlu (MD = -6,1 [-9,7; -2,5]), a także ogólnego wpływu na jakość życia (MD = -4,5 [-6,8; -2,1]),
- kwestionariusza dotyczącego wpływu włóknienia płuc na jakość życia składającego się z pytań obejmujących: ocenę nasilenia objawów, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego oraz wpływu choroby na dobrobyt materialny i fizyczny, relacje z innymi, pracę, działalność społeczną, aktywność społeczną i obywatelską, rozwój osobisty, rekreację oraz niezależność (PF-IQOLS, MD = -0,12 [-0,23; -0,01]).

■ Wnioski

Nintedanib to pierwszy lek zarejestrowany przez FDA i EMA w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem (PF-ILD). Mechanizm działania NIN umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu fibrogenezy płuc występującego w przebiegu ILD. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc oraz zmniejszeniem ryzyka progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu. Stosowanie NIN spełnia zatem podstawowy cel terapii PF-ILD, jakim jest spowolnienie lub zatrzymanie progresji choroby – włóknienia płuc. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, SSc-ILD), a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmujące dolegliwości ze strony układu pokarmowego są krótkotrwałe, mają charakter łagodny do umiarkowanego i ustępują u większości pacjentów. Leczenie NIN poprawia jakość życia pacjentów, zapobiegając m. in. pogorszeniu nasilenia odczuwania objawów typowych dla PF-ILD jak kaszel oraz duszności.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (produkt leczniczy Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*).

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

Z uwagi na fakt, że wnioskowana interwencja posiada refundację w Polsce we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), natomiast wskazanie dla ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*) jest objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym zakończonym pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT, z niniejszej analizy wykluczono te dwie jednostki chorobowe.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

POPULACJA DOCELOWA

- Dorośli pacjenci z rozpoznaniem PF-ILD spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

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

KOMPARATOR

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

PUNKTY KOŃCOWE

- Parametry płucne:
 - natężona pojemność życiowa (FVC),
 - zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLCO),
- nagłe zaostrzenie ILD,
- progresja ILD,
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

METODYKA

- Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD). <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) lub ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD). <p>Dopuszczano prace, w których ww. populacje stanowiły <10% populacji całkowitej badania.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4], dodany do terapii standardowej PF-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i>). 	x
Komparatory	Terapia standardowa PF-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i>).	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry płucne (FVC, DLCO), • nagłe zaostrzenie ILD, • progresja ILD, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów 	x

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka 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 poglądowe, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi
Inne	<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). 	x

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

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

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

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

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w sierpniu 2021 roku i zaktualizowano w grudniu 2021 roku oraz marcu 2022 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2)* przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, kryteria progresji choroby, rodzaj choroby podstawowej, czas od pierwszej diagnozy ILD, poziom FVC i DLCO),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, utrata z badania).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (Aneks D.2) [1, 8].

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR II (Aneks D.3) [9, 10].

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

2.5. Analiza wyników

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

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości średniej i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

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

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o źródle.

Publikacje główne oznaczono w tabelach umieszczonych w rozdziale z opisem wyników wyszukiwania (Rozdz. 3.1).

3. Wyniki wyszukiwania badań

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3 674 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 3 111 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 94 pozycje bibliograficzne.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło opisane w 43 publikacjach jedno randomizowane badanie kliniczne (INBUILD) porównujące dodane do leczenia standardowego (SoC) nintedanib z placebo oraz jego otwarte przedłużenie (badanie INBUILD-ON; Rysunek 1, Tabela 2).

W toku przeszukania zidentyfikowano ponadto 1 przegląd systematyczny dotyczący oceny bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w populacji pacjentów z ILD, w tym PF-ILD (Chen 2021, Tabela 2).

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla nintedanibu stosowanego w populacji pacjentów z PF-ILD spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Zidentyfikowano natomiast 2 badania, nie spełniające kryteriów kwalifikacji do analizy ze względu na formę publikacji:

- Koppurapu 2021 – badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, dotyczące skuteczności stosowania nintedanibu u 12 pacjentów z PF-ILD,
- Narvaez 2020 – badanie opublikowane w formie listu do redakcji, dotyczące serii 7 przypadków stosowania nintedanibu w populacji PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (Tabela 3).

W związku z tym, że ww. badania stanowią jedyne źródła dostarczające informacji o efektywności rzeczywistej nintedanibu w populacji PF-ILD zdecydowano o ich opisanie w ramach analizy dodatkowej (Rozdz. 5, Aneks B.3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

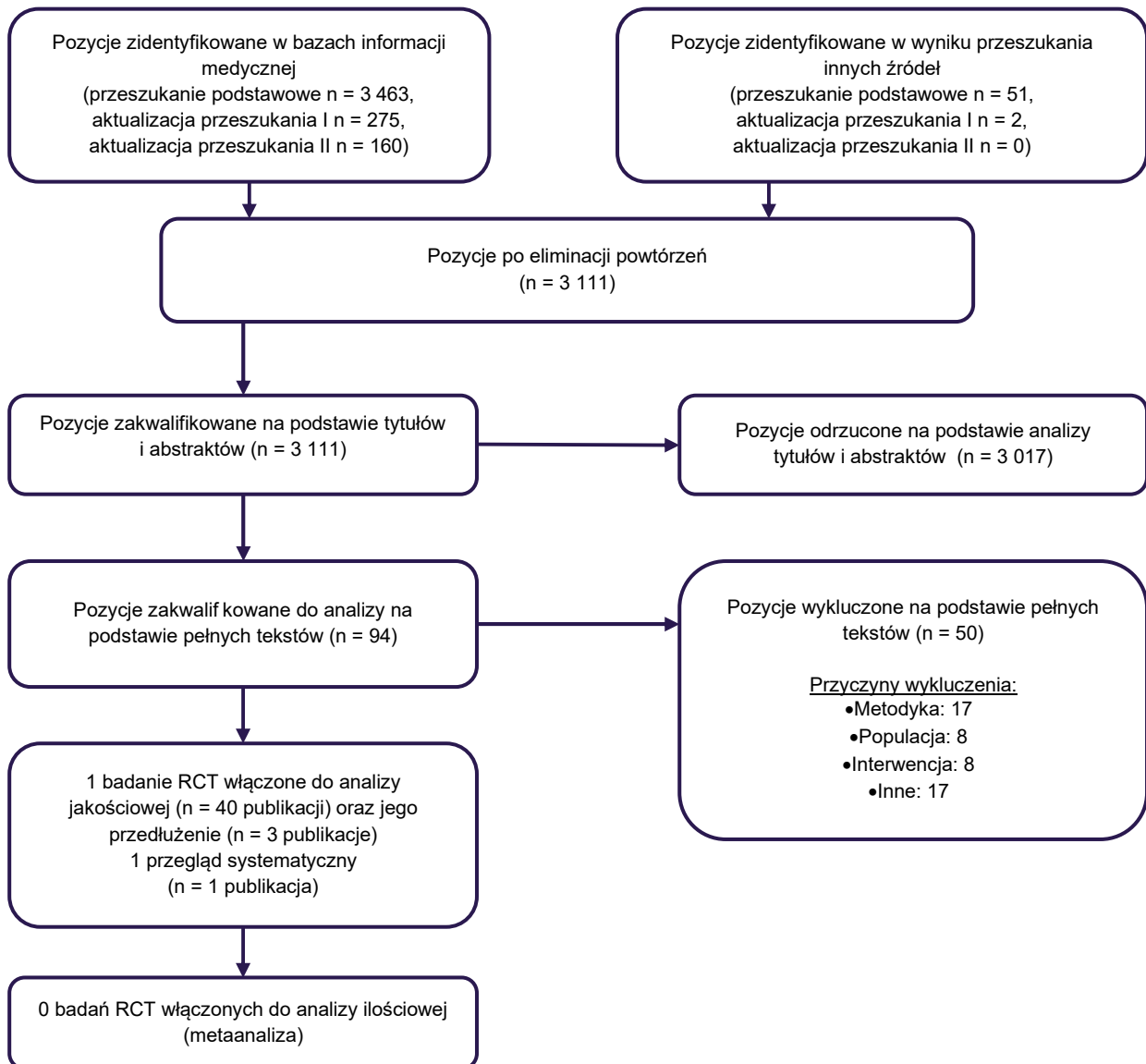


Tabela 2.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie INBUILD (RCT)			
1.	Aringer 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[11]
2.	Behr 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[12]
3.	Brown 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[13, 14]
4.	Chaudhuri 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
5.	Cottin 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[16, 17]
6.	Cottin 2021	Publikacja pełnotekstowa	[18]
7.	Dellaripa 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[19]
8.	Flaherty 2017	Publikacja pełnotekstowa	[20]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
9.	Flaherty 2019a*	Publikacja pełnotekstowa	[21]
10.	Flaherty 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]
11.	Flaherty 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[23]
12.	Flaherty 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[24]
13.	Flaherty 2021	Publikacja pełnotekstowa	[25]
14.	Kelly 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[26]
15.	Ko b 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[27, 28]
16.	Kreuter 2021a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[29]
17.	Kreuter 2021b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
18.	Kreuter 2021c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[31]
19.	Maher 2022	Publikacja pełnotekstowa	[32]
20.	Maher 2021b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[33]
21.	Matteson 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[34]
22.	Matteson 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[35]
23.	Matteson 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[36]
24.	Matteson 2022	Publikacja pełnotekstowa	[37]
25.	Nambiar 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[38]
26.	Patel 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[39]
27.	Richeldi 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[40]
28.	Ryerson 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[41]
29.	Strek 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]
30.	Swigris 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[43, 44]
31.	Valenzuela 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[45]
32.	Volkman 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
33.	Wells 2020	Publikacja pełnotekstowa	[47]
34.		Raport EMA oceniający lek Ofev	[48]
35.		Raport FDA oceniający lek Ofev	[49]
36.		Raport NICE oceniający lek Ofev	[50]
37.		Raport CADTH oceniający lek Ofev	[51]
38.	NCT02999178	Raport z clinicaltrials.gov	[52]
39.	EudraCT 2015-003360-37	Raport z EU Clinical Trials Register	[53]
40.	BI 1199-0247	Raport ze strony producenta leku	[54]
Badanie INBUILD-ON (przedłużenie badania INBUILD)			
41.	Wuyts 2021	Doniesienie konferencyjne (poster)	[55]
42.	Matteson 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[56]
43.	NCT03820726	Raport z clinicaltrials.gov	[57]
Przeгляд systematyczny			
44.	Chen 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[58]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną.

Tabela 3.
Publikacje do badań efektywności rzeczywistej nintedanibu dodatkowo włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Koppurapu 2021	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[59]
2.	Narvaez 2020	List do redakcji	[60]

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.2.1. INBUILD

Badanie INBUILD porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIN z PLC dodanych do SoC stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z PF-ILD, którzy oprócz NIN i PLC otrzymywali standardowe leczenie, głównie obejmujące terapię immunosupresyjną.

Wymogiem uczestnictwa w badaniu było rozpoznanieILD innej niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), spełniającej co najmniej jedno z następujących kryteriów progresji choroby w ciągu 24 mies. od wizyty przesiewowej pomimo leczenia terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej w leczeniuILD:

- względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej,
- względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego,
- względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT,
- nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT.

W ramach badania zastosowano randomizację blokową z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją ze względu na obraz włóknienia płuc w HRCT (obraz podobny do zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, ang. *usual interstitial pneumonia*)¹ vs inny obraz włóknienia).

W procedurze randomizacji 663 pacjentów przydzielono losowo do jednej z dwóch grup:

- grupy badanej (332 pacjentów), w której stosowano NIN w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę,
- grupy kontrolnej (331 pacjentów), w której stosowano PLC identyczne z ocenianą interwencją, w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę.

¹ Obraz włóknienia uznawany jako jeden z czynników ryzyka, zwiększających prawdopodobieństwo progresji oraz śmiertelności wśród pacjentów z PF-ILD.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Średnia wieku pacjentów wynosiła 66 lat, a mężczyźni stanowili 54% pacjentów włączonych do badania. Około połowy pacjentów włączonych do badania w ciągu 24 mies. pomimo leczenia doświadczyło progresji choroby potwierdzonej przez względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej, natomiast pozostali pacjenci spełniali inne możliwe kryteria progresji choroby świadczące o diagnozie PF-ILD. Średnia wartość FVC wynosiła 69% wartości należnej, a średnia pojemność dyfuzyjna płuc DLCO – 46% wartości należnej. Obraz włóknienia podobny do UIP w HRCT, czyli gorzej rokującą postać choroby miało 62% pacjentów.

Do badania INBUILD włączono pacjentów z PF-ILD, w tym też i zILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD), jednak pacjenci ci stanowili mniejszość (6%) w populacji całkowitej. Zapalenie płuc z nadwrażliwości rozpoznano u 26% chorych, podobnie jakILD w przebiegu chorób autoimmunologicznych – również u 26% chorych, w tym u większościILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pozostałych pacjentów zdiagnozowano idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc lub inneILD (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania INBUILD leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC

POPULACJA		NIN + SoC	PLC + SoC	
Rodzaj choroby podstawowej (%)	Liczebność grup	332	331	
	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	25%	27%	
	Ogółem	25%	27%	
	Autoimmunologiczne ILD	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	13%	14%
		ILD w przebiegu twardziny układowej	7%	5%
		ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	2%	4%
		Inne autoimmunologiczneILD	3%	4%
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	19%	18%	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	19%	15%	
	InneILD	Sarkoidoza*	1%	2%
		ILD związane z ekspozycją na czynniki*	6%	5%
		InneILD przebiegające z włóknieniem*	7%	9%

* Dane z raportu EMA 2020.

W badaniu w obu grupach dozwolone było stosowanie leczenia standardowego – glikokortykosteroidów (GKS) w niskich dawkach. Przez pierwsze 6 mies. trwania badania nie było natomiast możliwe stosowanie któregośkolwiek z wymienionych leków w terapiiILD: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, doustne GKS w dawce >20 mg/dzień, cyklofosfamid, rytuksymab. Rozpoczęcie stosowania wyżej wymienionych leków było dozwolone według decyzji badacza po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszeniaILD lub

choroby tkanki łącznej (ang. *clinically significant deterioration*). W protokole badania podano przykład istotnego pogorszenia ILD – wprowadzenie dodatkowej terapii można rozważyć u pacjenta ze spadkiem FVC o $\geq 10\%$, gdy nie jest to spadek odwracalny np. związany z infekcją dróg oddechowych.

Jakiegokolwiek terapie dodatkowe w momencie rozpoczęcia badania lub w trakcie jego trwania stosowało 99% pacjentów. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu terapią najczęściej stosowaną w ramach SoC były GKS w niskich dawkach (53% pacjentów). Dodatkowo u 1% oraz 2% pacjentów odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej stosowano GKS w wysokich dawkach, a u 1% pacjentów w obu grupach stosowano dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Dodatkowe terapie (stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby) w okresie od rozpoczęcia badania do 52 tyg. terapii zastosowano u 11% oraz 21% odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (Tabela 5). Szczegółowe informacje o leczeniu immunosupresyjnym oraz informacje o stosowaniu innych terapii ukierunkowanych na choroby podstawowe, np. leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, a nie dotyczących manifestacji płucnej przedstawiono w Aneksie (Aneks C.2).

Tabela 5.
Terapie stosowane w badaniu INBUILD

Rodzaj terapii	NIN + SOC	PLC + SOC
Jakiegokolwiek terapie dodatkowe stosowane w momencie rozpoczęcia badania oraz w trakcie jego trwania^a	99%	99%
GKS w niskich dawkach w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu^a	52%	54%
Terapie rozpoczęte w trakcie trwania badania w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby	11%	21%

a) Dane z raportu EMA 2020. Obejmuje to terapie przeciwko manifestacjom płucnym, jak i wszelkie inne terapie stosowane w przebiegu chorób podstawowych (modyfikujące przebieg choroby).

b) Dane z publikacji Cottin 2021.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu INBUILD był spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) mierzony w ml/rok. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena jakości życia przy użyciu skróconego kwestionariusza Królewskiego Kolegium w Londynie do oceny stanu zdrowia pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (K-BILD, ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*), czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD (ang. *acute exacerbation*)² lub zgonu w okresie 52 tyg., a także czas do wystąpienia zgonu w okresie 52 tyg. trwania badania. Ponadto w badaniu oceniano inne parametry związane z FVC i DLCO, czas do progresji choroby lub zgonu, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*), obejmującą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę

² Nagłe zaostrzenie definiowano jako ostre, klinicznie istotne pogorszenie w obrębie układu oddechowego, charakteryzujące się nowymi rozległymi nieprawidłowościami pęcherzyków płucnych z wystąpieniem wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- diagnoza ILD,
- ostre, klinicznie istotne pogorszenie lub pojawienie się duszności trwające zwykle mniej niż jeden miesiąc,
- włóknienie płuc w HRCT z obrazem o typie matowej szyby (ang. *new bilateral ground-glass opacity*) lub konsolidacją nałożoną na wzór tła (ang. *consolidation superimposed on a background pattern*),
- pogorszenie nie związane z wystąpieniem niewydolności serca lub z przeciężeniem płynami.

Zdarzenia, które uznano za nagłe zaostrzenia, ale nie spełniały wszystkich 4 wymienionych wyżej kryteriów określano jako podejrzenie nagłego zaostrzenia (ang. *suspected acute exacerbation*) [21].

badanego leku (wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 6). Sponsorem badania była firma Boehringer Ingelheim.

Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu INBUILD została przeprowadzona dla okresu interwencji 52 tyg. (część A). Leczenie NIN było natomiast kontynuowane do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia (część B). Po tym czasie przeprowadzono dwie analizy:

- pośrednią – gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (*database lock 1*: 3 czerwca 2019 roku) oraz
- finalną – gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (*database lock 2*: 3 września 2019 roku; Rysunek 2).

Średni czas ekspozycji na leczenie NIN + SoC był zbliżony do tego z grupy PLC + SoC i wynosił:

- 10,3 mies. vs 11,2 mies. dla okresu interwencji 52 tyg. (część A badania),
- 15,0 mies. vs 16,2 mies. do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A i B badania, analiza pośrednia),
- 15,6 mies. vs 16,8 mies. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A i B badania, analiza finalna).

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

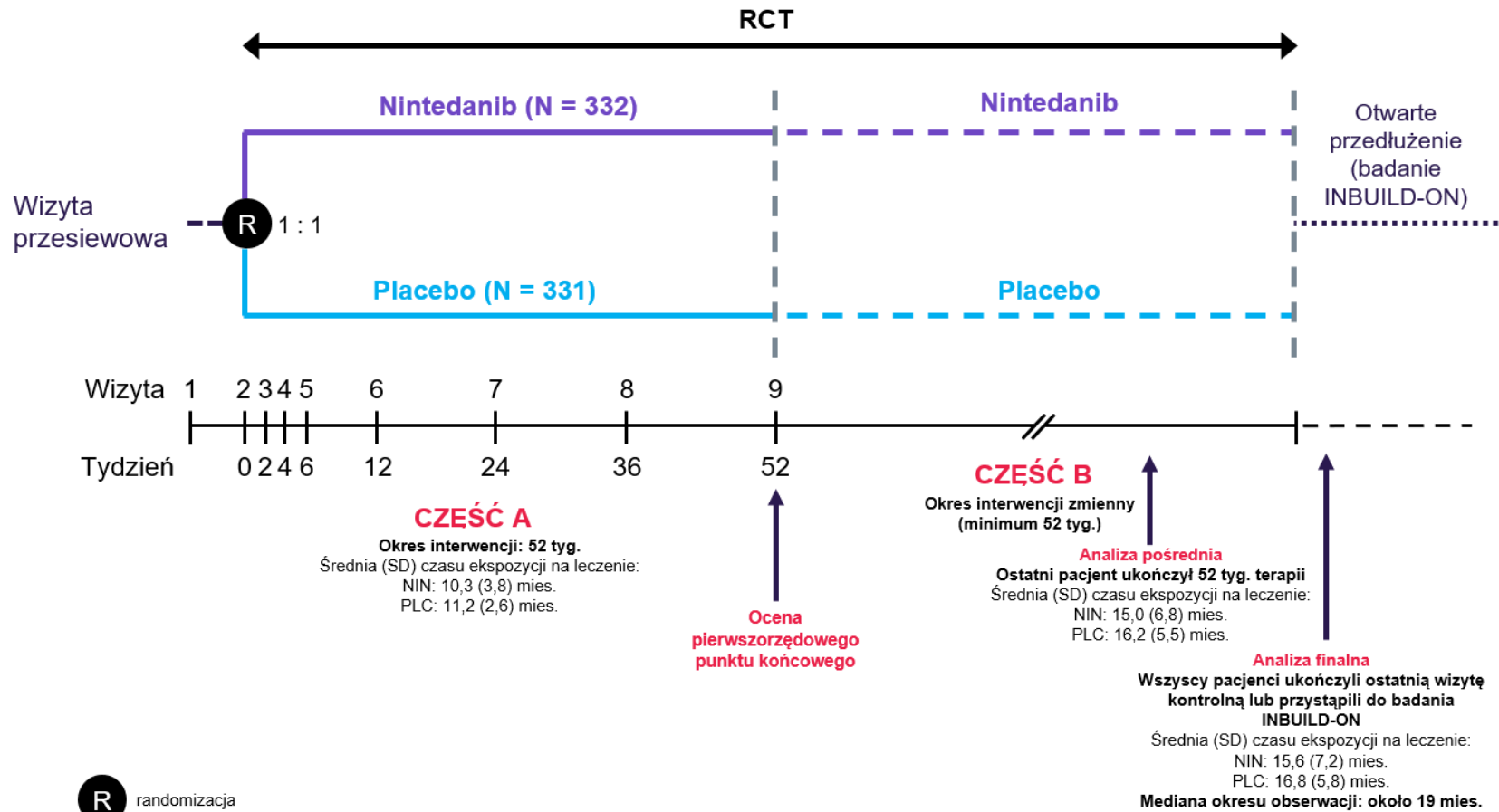
Pacjenci, którzy ukończyli fazę zaślepioną badania INBUILD mogli wziąć udział w badaniu otwartym (INBUILD-ON), w którym chorzy kontynuują leczenie NIN lub – w przypadku chorych stosujących placebo – rozpoczynają leczenie NIN (Rozdz. 3.2.2).

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badania INBUILD wg skali Cochrane

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

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

Rysunek 2.
Przebieg badania INBUILD



3.2.2. INBUILD-ON

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

Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane INBUILD, w tym 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN, tj. pacjentów otrzymujących wcześniej PLC w ramach badania INBUILD. Średnia wieku pacjentów wynosiła 66 lat, a mężczyźni stanowili 52% pacjentów włączonych do badania. Średni czas od diagnozyILD wynosił 5,6 roku, a średnia wartość FVC wynosiła 65% wartości należnej.

Pacjenci w ramach badania otrzymują NIN w dawce 150 mg doustnie, 2 razy na dobę. Planowany okres badania wynosi 36 mies. (planowany czas zakończenia badania przewidywany jest na sierpień 2022 roku). Wyniki dostępnej analizy przeprowadzonej do tej pory w ramach badania INBUILD-ON obejmują pacjentów leczonych NIN do dnia 15 października 2020 roku, gdy mediana ekspozycji na leczenie w ramach badania INBUILD-ON wynosiła 15,4 mies.

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

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

3.3. Populacja wnioskowana i populacja w badaniu INBUILD

Populacja i interwencja będąca przedmiotem wniosku o refundację oraz populacja pacjentów włączonych do badania INBUILD, jak i interwencja w nim stosowana, w większości obszarów są do siebie zbliżone. Szczegóły dotyczące zgodności poszczególnych zapisów ujętych w programie z kryteriami charakteryzującymi pacjentów biorących udział w badaniu INBUILD i stosowaną interwencją przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Porównanie kryteriów kwalifikacji, czasu trwania leczenia i zaprzestania leczenia oraz dawkowania w proponowanym programie lekowym z populacją i warunkami badania INBUILD

Kryteria kwalifikacji	Czas trwania leczenia	Zaprzestanie leczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

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

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

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

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

* Dane z raportu EMA 2020.

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Parametry płucne

4.1.1. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC znacznie zmniejszyło tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC po 52 tyg. u pacjentów leczonych NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs -187,8 ml/rok; $p < 0,001$; Tabela 8, Wykres 1, Wykres 2). U pacjentów stosujących NIN + SoC w porównaniu z leczonymi PLC + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 57% (Wykres 1). Krzywe zmiany wartości FVC obserwowanej od punktu początkowego badania szybko oddzieliły się od siebie i w miarę upływu czasu w ciągu 52 tyg. badania coraz bardziej się oddalały, wskazując na szybsze tempo pogarszania czynności płuc w grupie kontrolnej (Wykres 3).

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC przez 52 tyg. wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- absolutnego spadku FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej oraz o >10% wartości należnej,
- spadku FVC o >5% względem wartości wyjściowych oraz o >10% względem wartości wyjściowych (Tabela 9, Wykres 4).

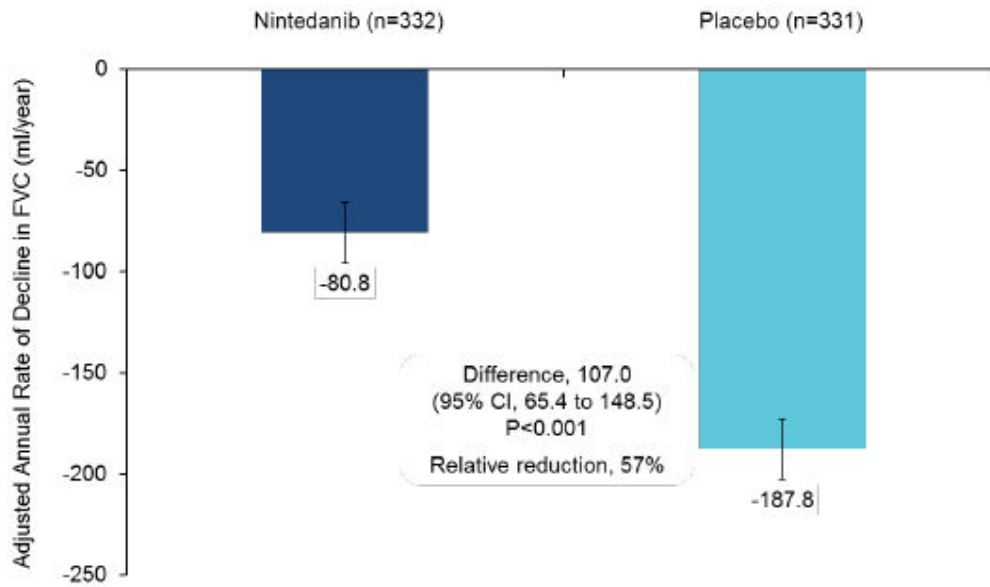
Przewagę NIN + SoC nad PLC + SoC odnośnie do czasu do wystąpienia spadku FVC względem wartości wyjściowych potwierdzono także dla dłuższego okresu interwencji, tj. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (Tabela 10).

Tabela 8.
Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg. (część A badania)	332	-80,8 (15,1)	331	-187,8 (14,8)	107,0 [65,4; 148,5]	<0,001

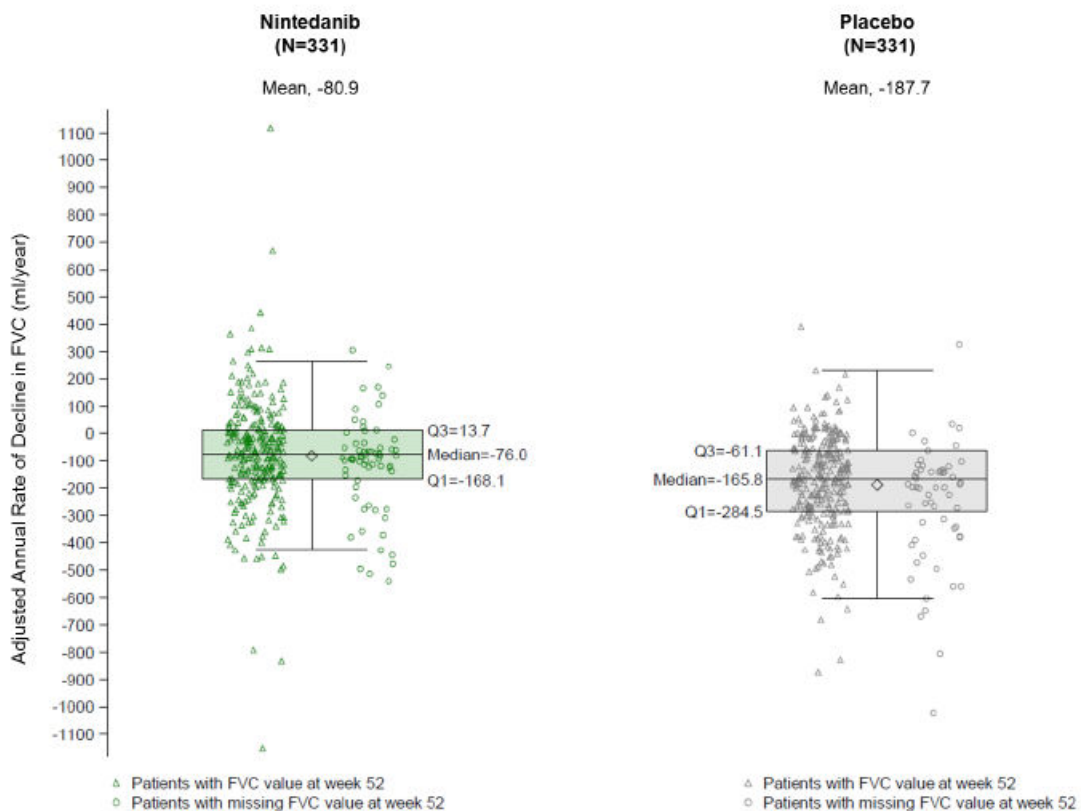
* Wartości raportowane przez autorów badania.

Wykres 1.
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – skorygowana różnica między grupami w 52. tyg.



Źródło: Flaherty 2019a. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). Wąsy na wykresie przedstawiają SE.

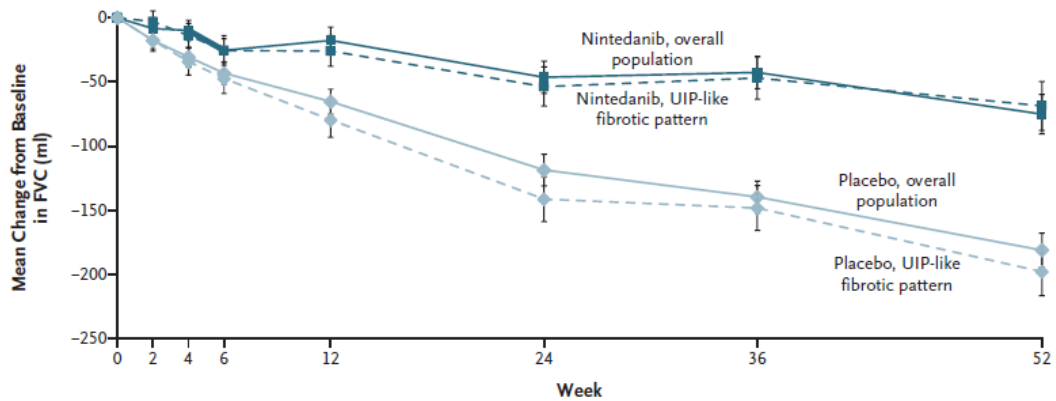
Wykres 2.
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – wykres ramka-wąsy dla skorygowanej różnicy między grupami w 52. tyg.



Źródło: Flaherty 2019a. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).
Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył; wąsy rysowane od ramki do najbardziej skrajnego punktu $\leq 1,5 \times$ IQR.

Wykres 3.

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



No. of Patients

Overall population							
Nintedanib	332	326	320	322	314	298	285
Placebo	331	325	326	325	320	311	296
Patients with UIP-like fibrotic pattern							
Nintedanib	206	203	200	199	193	180	171
Placebo	206	202	202	201	197	190	176

Źródło: Flaherty 2019a. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). Wąsy na wykresie przedstawiają SE.

Tabela 9.

Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – część A badania

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p*	
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >5% wartości należnej	144/332 (43%)	182/331 (55%)	0,63 [0,46; 0,85]	0,79 [0,67; 0,92]	9 [6; 25]	0,003	
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej	94/332 (28%)	121/331 (37%)	0,68 [0,49; 0,95]	0,77 [0,62; 0,97]	13 [7; 88]	0,02	
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >5% względem wartości wyjściowych	174/332 (52%)	227/331 (69%)	0,50 [0,36; 0,68]	0,76 [0,67; 0,87]	7 [5; 12]	<0,0001	
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC >10% względem wartości wyjściowych	135/332 (41%)	162/331 (49%)	0,70 [0,52; 0,96]	0,83 [0,70; 0,99]	13 [7; 136]	0,03	

* Wartości raportowane przez autorów badania.

Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). Dane z publikacji Cottin 2020, chyba że zaznaczono inaczej.

Tabela 10.

Czas do wystąpienia spadku FVC względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – część A oraz B badania

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	Wartość p*		
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o \geq 5% wartości należnej	217/332 (65%)	263/331 (79%)	0,67 [0,56; 0,81]	<0,0001		

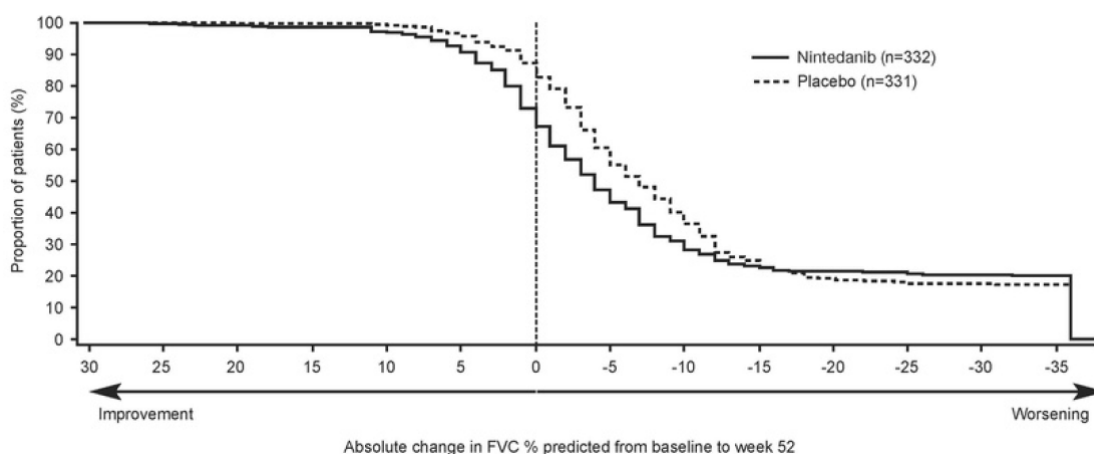
Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci z absolutnym spadkiem FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej	114/332 (34%)	160/331 (48%)	0,64 [0,50; 0,81]	0,0002
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC $\geq 5\%$ względem wartości wyjściowych	245/332 (74%)	285/331 (86%)	0,71 [0,60; 0,84]	<0,0001
Pacjenci ze względnym spadkiem FVC $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowych	161/332 (48%)	221/331 (67%)	0,63 [0,51; 0,77]	<0,0001

* Wartości raportowane przez autorów badania.

Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

Wykres 4.

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



Źródło: Co in 2020.

4.1.1.1. ANALIZA W WARSTWACH

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych odnośnie do spadku FVC ze względu na płeć, wiek, rasę, wartość wyjściową FVC, rodzaj choroby podstawowej oraz obraz włóknienia płuc w HRCT nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów (wartość $p > 0,05$). Oznacza to, że wyższa skuteczność NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC potwierdzona istotnym statystycznie zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc dotyczy całej populacji badania, niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 11, Wykres 5, Wykres 6).

Tabela 11.

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

Podgrupa	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	332	331	107,0 [65,4; 148,5]	x
Płeć ^a	Mężczyźni	177	145,2 [88,5; 201,9]	0,06
	Kobiety	154	64,2 [3,9; 124,6]	

	Podgrupa	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC*	
		N	N	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wiek ^a	<65 lat	139	121	86,9 [21,5; 152,2]	0,51
	≥65 lat	193	210	115,1 [61,4; 168,8]	
Rasa ^a	Biała	242	246	110,6 [62,0; 159,2]	0,77
	Azjatycka	84	80	93,0 [9,3; 176,7]	
	Czarna lub Afroamerykanie	5	5	222,5 [-143,1; 588,1]	
FVC ^a	≤70% wartości należnej	196	193	91,7 [37,4; 146,0]	0,37
	>70% wartości należnej	136	138	130,0 [66,2; 193,7]	
Rodzaj choroby podstawowej ^a	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	84	89	73,1 [-8,6; 154,8]	0,41
	AutoimmunologiczneILD	82	88	104,0 [21,1; 186,9]	
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	61	141,6 [46,0; 237,2]	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	50	68,3 [-31,4; 168,1]	
	InneILD (sarkoidoza,ILD związane z ekspozycją na czynniki oraz inneILD przebiegające z włóknieniem)	38	43	197,1 [77,6; 316,7]	
Rodzaj choroby podstawowej ^b	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	84	89	72,9 [-8,9; 154,7]	0,68
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	61	141,7 [46,0; 237,4]	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	50	68,5 [-31,3; 168,4]	
	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	42	47	118,2 [1,0; 235,4]	
	ILD w przebiegu twardziny układowej	23	16	122,8 [-57,2; 302,8]	
	ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	7	12	35,4 [-215,8; 286,5]	
	ILD związane z ekspozycją na czynniki	21	18	252,8 [79,2; 426,5]	
	Sarkoidoza	4	8	-20,5 [-337,1; 296,1]	
InneILD przebiegające z włóknieniem	23	30	142,2 [-3,8; 288,3]		

* Wartości raportowane przez autorów badania.

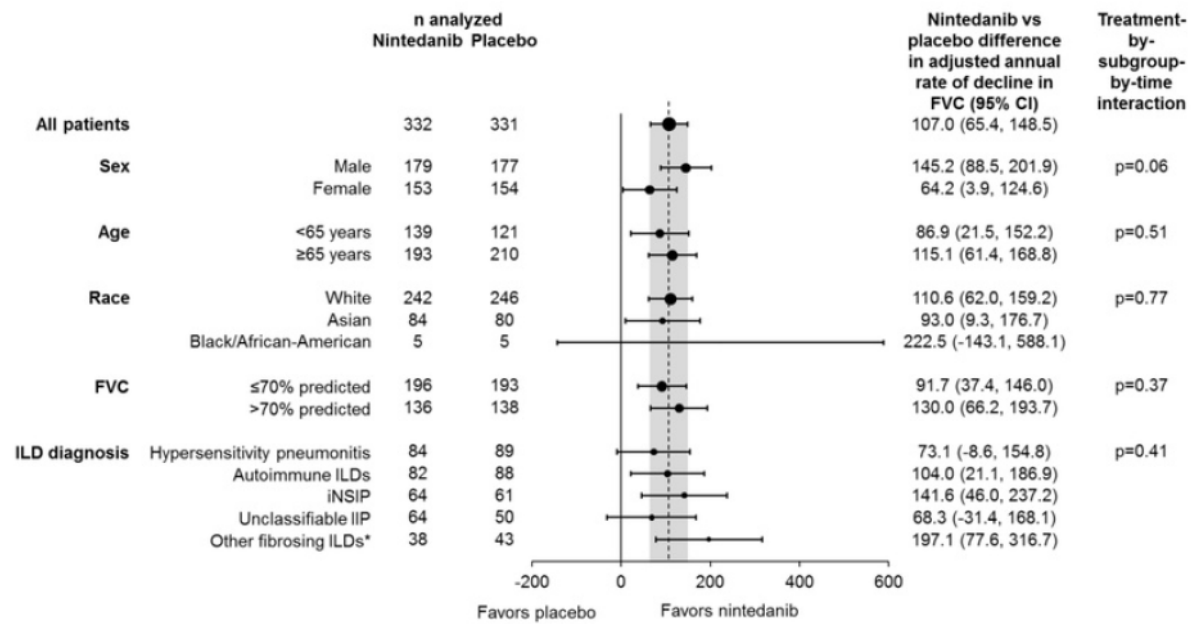
Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

a) Dane z publikacji Kolb 2020.

b) Dane z publikacji Wells 2020.

Wykres 5.

Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – podgrupy ze względu na płeć, wiek, rasę, FVC oraz rodzaj choroby podstawowej

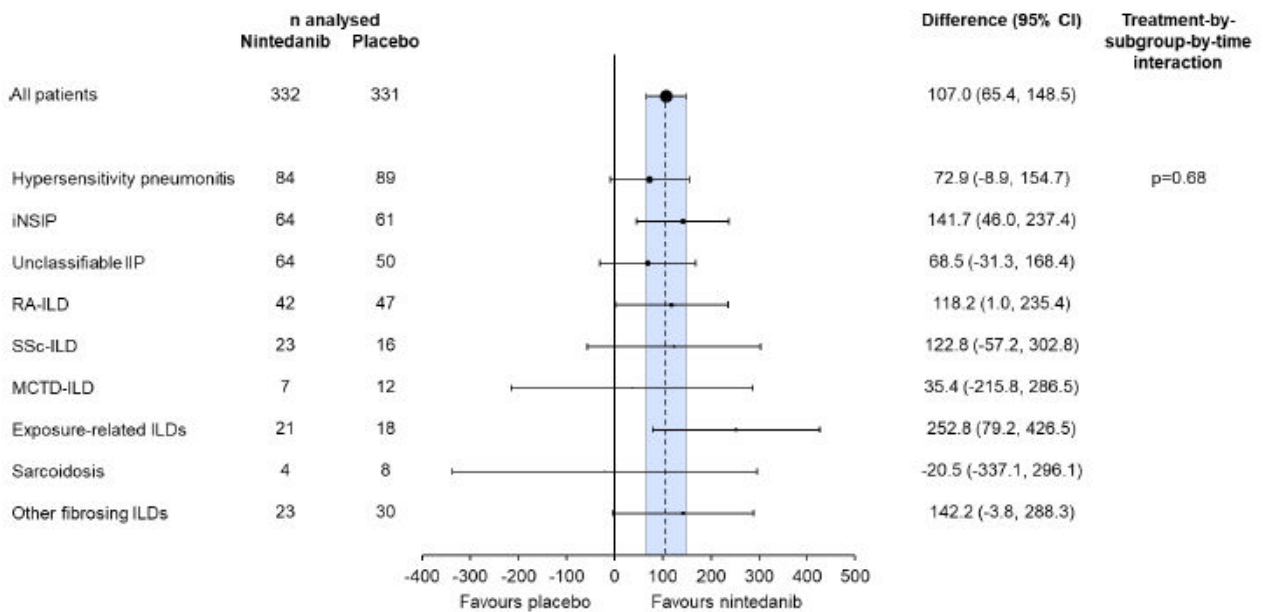


*Included sarcoidosis, exposure-related ILD and selected other fibrosing ILDs.

Źródło: Kolb 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

Wykres 6.

Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – podgrupy ze względu na rodzaj choroby podstawowej



Źródło: Wells 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

4.1.2. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)

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

Tabela 12.
Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg. (część A badania)	332	-5,67 (bd)	331	-5,26 (bd)	-0,41 [-2,58; 1,76]	bd

* Wartości raportowane przez autorów badania.
Dane z raportu EMA 2020.

4.2. Nagłe zaostrzenie choroby

Na podstawie finalnej analizy wyników obejmującej cały okres trwania badania, tj. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego wykazano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD (ang. *acute exacerbation*)³ lub zgonu (Tabela 13, Wykres 8).

Tabela 13.
Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	Wartość p*
52 tyg. (część A badania)	26/332 (8%)	32/331 (10%)	0,80 [0,48; 1,34]	0,39 ^b
Do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia)	41/332 (12%)	59/331 (18%)	0,68 [0,46; 1,01]	0,06 ^c
Do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna)^a	46/332 (14%)	65/331 (20%)	0,67 [0,46; 0,98]	0,04

* Wartości raportowane przez autorów badania.
a) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.
b) Dane z raportu EMA 2020.
c) Dane z publikacji Cortin 2020.

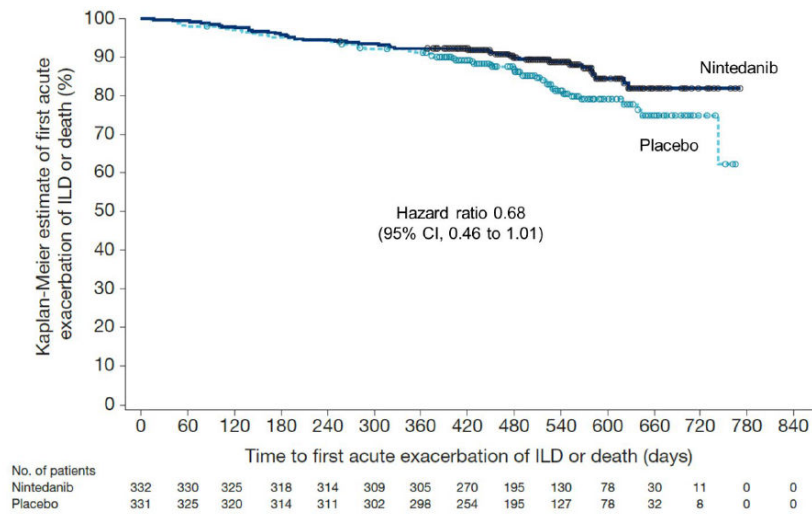
³ Nagłe zaostrzenie definiowano jako ostre, klinicznie istotne pogorszenie w obrębie układu oddechowego, charakteryzujące się nowymi rozległymi nieprawidłowościami pęcherzyków płucnych z wystąpieniem wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- diagnozaILD,
- ostre, klinicznie istotne pogorszenie lub pojawienie się duszności trwające zwykle mniej niż jeden miesiąc,
- włóknienie płuc w HRCT z obrazem o typie matowej szyby (ang. *new bilateral ground-glass opacity*) lub konsolidacją nałożoną na wzór tła (ang. *consolidation superimposed on a background pattern*),
- pogorszenie nie związane z wystąpieniem niewydolności serca lub z przeciężeniem płynami.

Zdarzenia, które uznano za nagłe zaostrzenia, ale nie spełniały wszystkich 4 wymienionych wyżej kryteriów określane jako podejrzenie nagłego zaostrzenia (ang. *suspected acute exacerbation*) [21].

Wykres 7.

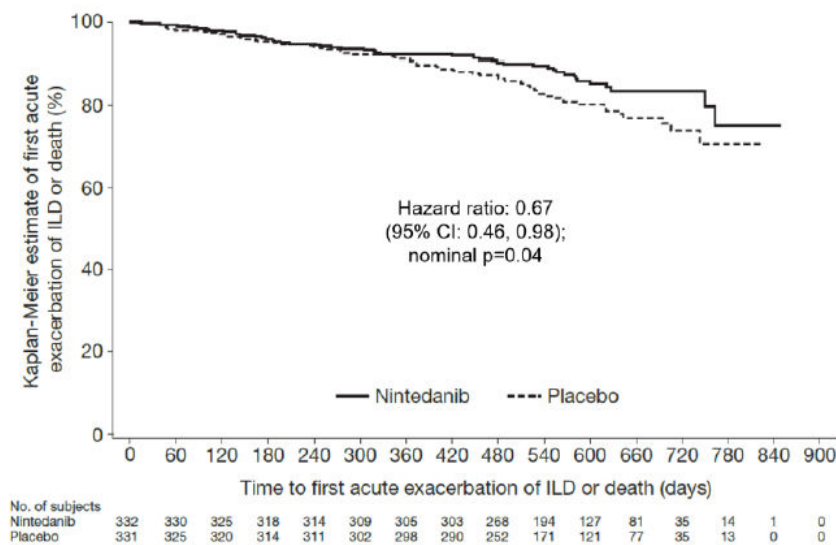
Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza pośrednia



Źródło: Flaherty 2019a. Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia).

Wykres 8.

Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza finalna



Źródło: Flaherty 2021. Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

4.3. Progresa choroby

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu, a wyniki takie odnotowano zarówno po 52 tyg. terapii, jak i w całym okresie trwania badania, tj. do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (Tabela 14, Wykres 9, Wykres 10).

Tabela 14.
Czas do progresji ILD^a lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	Wartość p*
52 tyg. (część A badania) ^b	85/332 (26%) ^d	124/331 (37%) ^d	0,65 [0,49; 0,85]	bd
Do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia) ^b	bd	bd	0,67 [0,53; 0,85]	0,0008
Do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna) ^c	134/332 (40%)	181/331 (55%)	0,66 [0,53; 0,83]	0,0003

* Wartości raportowane przez autorów badania.

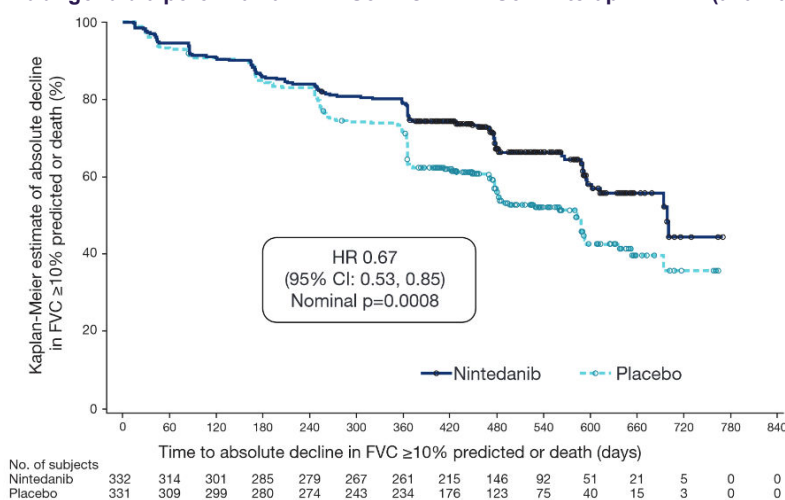
a) Progresja ILD definiowana jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej.

b) Dane z publikacji Cottin 2020.

c) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

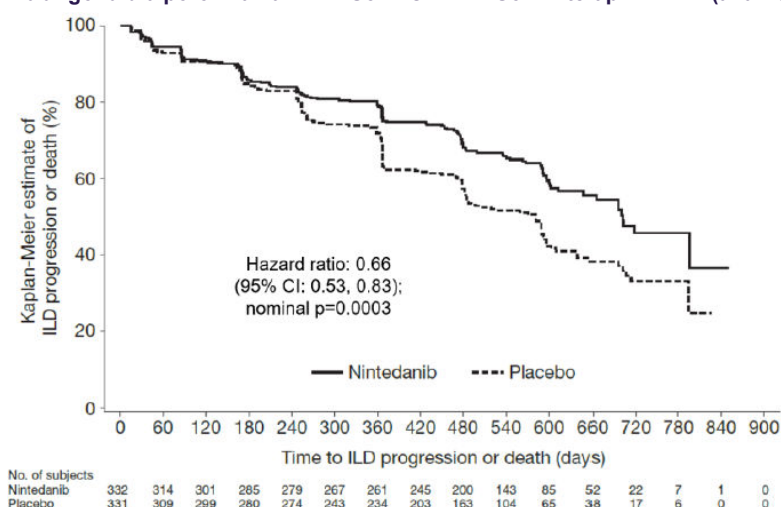
d) Większość stanowili pacjenci z progresją ILD: 73/332 (22%) oraz 115/331 (35%) odpowiednio dla NIN + SoC oraz PLC + SoC.

Wykres 9.
Czas do progresji ILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (analiza pośrednia)



Źródło: Cottin 2020. Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia). Progresja ILD definiowana jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej.

Wykres 10.
Czas do progresji ILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (analiza finalna)



Źródło: Flaherty 2021. Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Mediana okresu obserwacji: około 19 mies. Progresja ILD definiowana jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej.

4.4. Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do redukcji ryzyka zgonu zarówno po 52 tyg. terapii, jak i w całym okresie trwania badania (Tabela 15, Wykres 11, Wykres 12). Wartość parametru względnego (HR) wskazuje na numeryczną przewagę NIN nad PLC.

Tabela 15.
Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

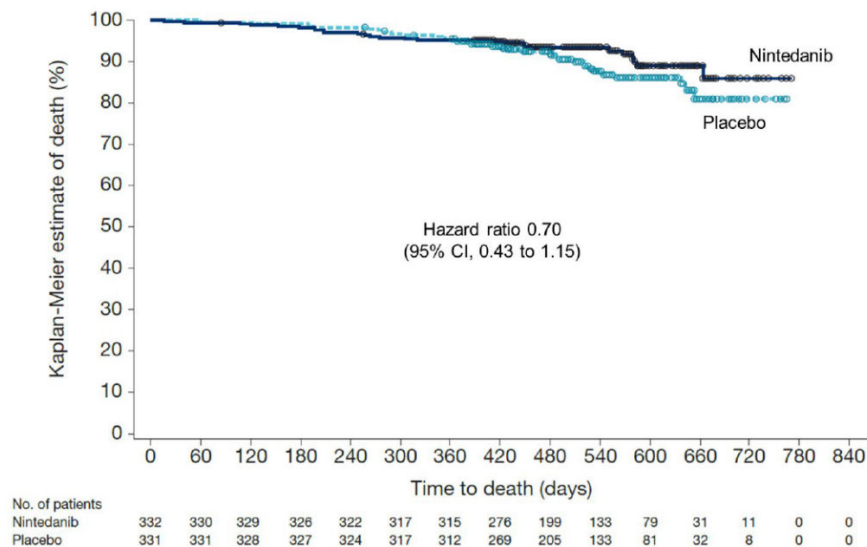
Okres interwencji	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]*	Wartość p*
52 tyg. (część A badania)	16/332 (5%)	17/331 (5%)	0,94 [0,47; 1,86]	0,85 ^b
Do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia)	27/332 (8%)	38/331 (11%)	0,70 [0,43; 1,15]	bd
Do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna) ^a	36/332 (11%)	45/331 (14%)	0,78 [0,50; 1,21]	0,26

* Wartości raportowane przez autorów badania.

a) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

b) Dane z raportu EMA 2020.

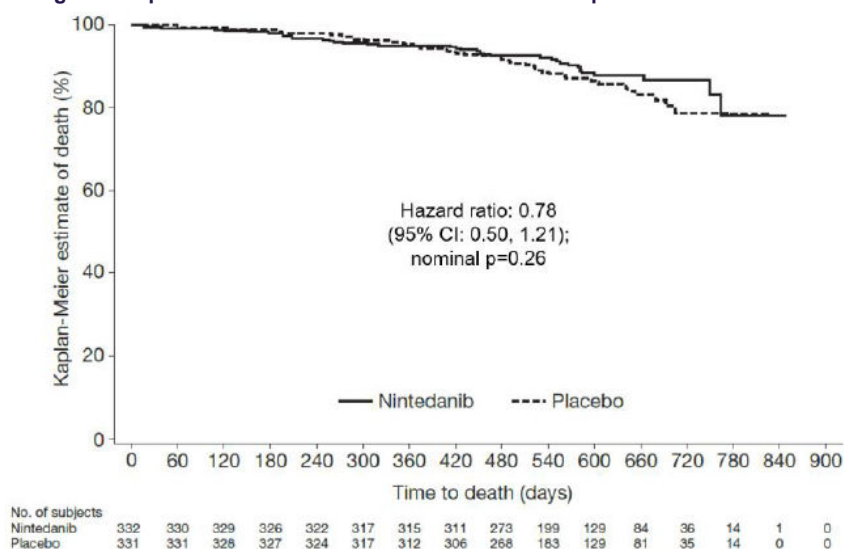
Wykres 11.
Czas do wystąpienia zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza pośrednia



Źródło: Flaherty 2019a. Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia).

Wykres 12.

Czas do wystąpienia zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza finalna



Źródło: Flaherty 2021. Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

4.5. Zaprzestanie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 52 tyg. terapii było istotnie statystycznie wyższe w grupie NIN + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC. Z kolei wyniki analizy finalnej, obejmującej cały okres trwania badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii (Tabela 16). W grupie NIN + SoC istotnie statystycznie większe było ryzyko konieczności redukcji dawki leku oraz ryzyko konieczności tymczasowego przerwania terapii (Tabela 17).

Tabela 16.

Zaprzestanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Powody zaprzestania terapii	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania)				
Ogółem	80/332 (24%)	49/331 (15%)	1,63 [1,18; 2,24]	NNH = 10 [6; 30]
AE	65/332 (20%)	34/331 (10%)	1,91 [1,30; 2,80]	NNH = 10 [6; 25]
Odmowa kontynuowania terapii	11/332 (3%)	9/331 (3%)	1,22 [0,51; 2,90]	0,01 [-0,02; 0,03]
Brak przestrzegania protokołu	1/332 (<1%)	2/331 (1%)	0,50 [0,05; 5,47]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Utrata z okresu follow-up	0/332 (0%)	1/331 (<1%)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Inne powody	3/332 (1%)	3/331 (1%)	1,00 [0,20; 4,90]	-0,00003 [-0,01; 0,01]
Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna)^a				
Ogółem	114/332 (34%)	100/331 (30%)	1,14 [0,91; 1,42]	0,04 [-0,03; 0,11]

a) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

Tabela 17.
Redukcja dawek oraz tymczasowe przerwanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
≥1 redukcja dawki leku	112/332 (34%)	18/331 (5%)	6,20 [3,86; 9,96]	3 [2; 4]
≥1 tymczasowe przerwanie terapii	110/332 (33%)	34/331 (10%)	3,23 [2,27; 4,59]	4 [3; 5]
Przedwczesne zaprzestanie terapii ^a	84/332 (25%)	57/331 (17%)	1,47 [1,09; 1,98]	12 [7; 53]

Dane z raportu EMA 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

a) Raportowane odsetki pacjentów, którzy zaprzestali terapii w sekcji z ekspozycją pacjentów na leczenie w raporcie EMA 2020 (ang. *patients who prematurely discontinued treatment*) różnią się od odsetków raportowanych w sekcji z przepływem pacjentów w badaniu (ang. *patients who prematurely discontinued from trial medication*), które wynosiły 80/332 (24%) oraz 49/331 (15%) odpowiednio dla grup NIN + SoC oraz PLC + SoC (spójne z danymi raportowanymi w publikacji głównej do badania, ujęte w tabeli z zaprzestaniem terapii (Tabela 16)).

4.6. Zdarzenia niepożądane

Zarówno po 52 tyg. terapii, jak i w okresie obserwacji obejmującym cały czas trwania badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIN + SoC oraz PLC + SoC odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE ogółem oraz poważnych AE ogółem (Tabela 18).

W okresie obserwacji do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii odnotowano, że stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do zgonu (Tabela 18).

W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia AE ogółem (w tym AE z wyjątkiem progresji ILD), AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz redukcji dawki leku lub przerwania terapii, a także AE uznanych przez badacza za związane z leczeniem (Tabela 18).

Po 52 tyg. terapii, a także do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii wśród pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądka i jelit (tj. biegunki, nudności, wymiotów, bólu brzucha), metabolizmu i odżywiania (tj. zmniejszonego apetytu), a także nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej, spadku masy ciała). W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC znamienne statystycznie niższe było natomiast ryzyko wystąpienia progresji ILD (Tabela 19, Tabela 20).

Wśród pacjentów leczonych NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC po 52 tyg. terapii wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń uznanych przez badacza za związane z leczeniem, do których należały: zaburzenia żołądka i jelit (w tym biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (w tym podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (w tym zmniejszony apetyt), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (w tym nieprawidłowa czynność wątroby), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zmęczenie; Tabela 21).

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC po 52 tyg. terapii wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmujących zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tymILD oraz duszność), z kolei w grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmujących ostrą niewydolność oddechową oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (Tabela 22).

Najczęściej raportowanym AE była biegunka, która w okresie 52 tyg. terapii wystąpiła u 67% pacjentów w grupie NIN + SoC oraz u 24% pacjentów z grupy PLC + SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem konieczności zmniejszenia dawki leku z powodu wystąpienia biegunki. Co ważne, zdecydowana większość pacjentów leczonych NIN i doświadczających tego zdarzenia niepożądanego miało biegunkę o łagodnym nasileniu tj. 1–2. stopnia (60%), a nieliczni pacjenci o umiarkowanym nasileniu (7%). Żaden pacjent nie doświadczył biegunki 4–5. stopnia, a ciężką biegunkę odnotowano tylko u 2 chorych z ramienia NIN + SoC. Wyniki badania wskazują także, że biegunka ustąpiła u większości pacjentów (68% w ramieniu NIN + SoC; Tabela 23). Poza biegunką, stosowanie NIN wiązało się także z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych. Jak wskazują autorzy publikacji głównej do badania, były to zmiany odwracalne, a wartości normalizowały się lub wykazywały tendencję do normalizacji po obniżeniu dawki leku, tymczasowym przerwaniu leczenia, zaprzestaniu terapii lub samoistnie [21].

Tabela 18.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania)^a				
AE ogółem	317/332 (95%)	296/331 (89%)	1,07 [1,02; 1,12]	NNH = 16 [9; 48]
AE ogółem z wyjątkiem progresji ILD	317/332 (95%)	295/331 (89%)	1,07 [1,02; 1,12]	NNH = 15 [9; 42]
SAE ogółem	107/332 (32%)	110/331 (33%)	0,97 [0,78; 1,21]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Poważne AE ogółem (ang. severe AE)	60/332 (18%)	73/331 (22%)	0,82 [0,60; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,02]
AE prowadzące do zgonu	11/332 (3%)	17/331 (5%)	0,65 [0,31; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,01]
AE prowadzące do zgonu z wyjątkiem progresji ILD	10/332 (3%)	14/331 (4%)	0,71 [0,32; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,02]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	65/332 (20%)	34/331 (10%)	1,91 [1,30; 2,80]	NNH = 10 [6; 25]
AE prowadzące do trwałej redukcji dawki leku	110/332 (33%)	14/331 (4%)	7,83 [4,59; 13,37]	NNH = 3 [2; 4]
AE uznane za związane z leczeniem przez badacza	262/332 (79%)	126/331 (38%)	2,07 [1,79; 2,40]	NNH = 2 [2; 2]
Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia)				
AE ogółem	325/332 (98%)	306/331 (92%)	1,06 [1,02; 1,10]	NNH = 18 [11; 45]
AE ogółem z wyjątkiem progresji ILD	324/332 (95%)	305/331 (92%)	1,06 [1,02; 1,10]	NNH = 18 [11; 47]
SAE ogółem	138/332 (42%)	154/331 (47%)	0,89 [0,75; 1,06]	-0,05 [-0,13; 0,03]

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Poważne AE ogółem (ang. severe AE)	81/332 (24%)	97/331 (29%)	0,83 [0,65; 1,07]	-0,05 [-0,12; 0,02]
AE prowadzące do zgonu	15/332 (5%)	30/331 (9%)	0,50 [0,27; 0,91]	NNT = 22 [12; 137]
AE prowadzące do zgonu z wyjątkiem progresji ILD	14/332 (4%)	26/331 (8%)	0,54 [0,29; 1,01]	NNT = 28 [14; 4469]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	70/332 (21%)	45/331 (14%)	1,55 [1,10; 2,18]	NNH = 13 [7; 56]
Okres interwencji: gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna)^b				
AE ogółem	bd	bd	ND	ND
SAE ogółem	147/332 (44%)	164/331 (50%)	0,89 [0,76; 1,05]	-0,05 [-0,13; 0,02]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	73/332 (22%)	48/331 (15%)	1,52 [1,09; 2,11]	NNH = 13 [7; 61]
AE prowadzące do ≥1 redukcji dawki leku	131/332 (39%)	20/331 (6%)	6,53 [4,18; 10,19]	NNH = 2 [2; 3]
AE prowadzące do ≥1 przerwania terapii	128/332 (39%)	41/331 (12%)	3,11 [2,27; 4,27]	NNH = 3 [3; 5]

a) AE zgłaszane w ciągu 52 tyg. trwania badania lub do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku u pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed 52. tyg.

b) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

c) Dane z raportu EMA 2020.

Tabela 19.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Biegunka	222/332 (67%)	79/331 (24%)	2,80 [2,28; 3,45]	NNH = 2 [2; 2]
Nudności	96/332 (29%)	31/331 (9%)	3,09 [2,12; 4,49]	NNH = 5 [3; 7]
Zapalenie oskrzeli	41/332 (12%)	47/331 (14%)	0,87 [0,59; 1,28]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	44/332 (13%)	40/331 (12%)	1,10 [0,73; 1,64]	0,01 [-0,04; 0,06]
Duszność	36/332 (11%)	44/331 (13%)	0,82 [0,54; 1,23]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Wymioty	61/332 (18%)	17/331 (5%)	3,58 [2,14; 5,99]	NNH = 7 [5; 11]
Kaszel	33/332 (10%)	44/331 (13%)	0,75 [0,49; 1,14]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Zmniejszony apetyt	48/332 (14%)	17/331 (5%)	2,82 [1,65; 4,79]	NNH = 10 [7; 20]
Ból głowy	35/332 (11%)	23/331 (7%)	1,52 [0,92; 2,51]	0,04 [-0,01; 0,08]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	43/332 (13%)	12/331 (4%)	3,57 [1,92; 6,65]	NNH = 10 [7; 19]
Progresja ILD	16/332 (5%)	39/331 (12%)	0,41 [0,23; 0,72]	NNT = 15 [9; 36]
Spadek masy ciała	41/332 (12%)	11/331 (3%)	3,72 [1,94; 7,10]	NNH = 11 [7; 20]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	38/332 (11%)	12/331 (4%)	3,16 [1,68; 5,93]	NNH = 12 [8; 25]
Ból brzucha	34/332 (10%)	8/331 (2%)	4,24 [1,99; 9,01]	NNH = 12 [8; 24]

Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). AE zgłaszane w ciągu 52 tyg. trwania badania lub do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku u pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed 52. tyg.

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w całkowitym czasie trwania badania (analiza pośrednia) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Biegunka	232/332 (70%)	84/331 (25%)	2,75 [2,26; 3,36]	NNH = 2 [1; 2]
Nudności	100/332 (30%)	33/331 (10%)	3,02 [2,10; 4,34]	NNH = 4 [3; 7]
Wymioty	63/332 (19%)	17/331 (5%)	3,69 [2,21; 6,17]	NNH = 7 [5; 11]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	53/332 (16%)	48/331 (15%)	1,10 [0,77; 1,58]	0,01 [-0,04; 0,07]
Zmniejszony apetyt	53/332 (16%)	21/331 (6%)	2,52 [1,55; 4,07]	NNH = 10 [6; 20]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	48/332 (14%)	12/331 (4%)	3,99 [2,16; 7,37]	NNH = 9 [6; 15]
Duszność	48/332 (14%)	54/331 (16%)	0,89 [0,62; 1,27]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Zapalenie oskrzeli	46/332 (14%)	57/331 (17%)	0,80 [0,56; 1,15]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Spadek masy ciała	43/332 (13%)	12/331 (4%)	3,57 [1,92; 6,65]	NNH = 10 [7; 19]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	43/332 (13%)	12/331 (4%)	3,57 [1,92; 6,65]	NNH = 10 [7; 19]
Ból głowy	38/332 (11%)	26/331 (8%)	1,46 [0,91; 2,34]	0,04 [-0,01; 0,08]
Kaszel	37/332 (11%)	50/331 (15%)	0,74 [0,50; 1,10]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Zmęczenie	34/332 (10%)	21/331 (6%)	1,61 [0,96; 2,72]	0,04 [-0,003; 0,08]
Ból brzucha	34/332 (10%)	9/331 (3%)	3,77 [1,84; 7,73]	NNH = 13 [8; 26]
Progresja ILD	24/332 (7%)	52/331 (16%)	0,46 [0,29; 0,73]	NNT = 12 [8; 28]

Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia). AE zgłaszane od czasu przyjęcia pierwszej dawki leku do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 21.

Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem raportowane u >1,5% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zaburzenia żołądka i jelit	228/332 (69%)	82/331 (25%)	2,77 [2,27; 3,39]	NNH = 2 [1; 2]
Biegunka	196/332 (59%)	59/331 (18%)	3,31 [2,58; 4,24]	NNH = 2 [2; 2]
Nudności	79/332 (24%)	19/331 (6%)	4,15 [2,57; 6,68]	NNH = 5 [4; 7]
Wymioty	41/332 (12%)	7/331 (2%)	5,84 [2,66; 12,83]	NNH = 9 [7; 15]
Ból brzucha	21/332 (6%)	2/331 (1%)	10,47 [2,47; 44,29]	NNH = 17 [11; 33]
Ból w nadbrzuszu	18/332 (5%)	2/331 (1%)	8,97 [2,10; 38,36]	NNH = 20 [13; 44]
Wzdęcia brzucha	8/332 (2%)	2/331 (1%)	3,99 [0,85; 18,64]	0,02 [-0,0004; 0,04]
Niestrawność	7/332 (2%)	5/331 (2%)	1,40 [0,45; 4,35]	0,01 [-0,01; 0,03]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	77/332 (23%)	18/331 (5%)	4,26 [2,61; 6,96]	NNH = 5 [4; 7]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	36/332 (11%)	8/331 (2%)	4,49 [2,12; 9,51]	NNH = 11 [8; 21]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	32/332 (10%)	6/331 (2%)	5,32 [2,25; 12,55]	NNH = 12 [8; 23]

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Spadek masy ciała	31/332 (9%)	4/331 (1%)	7,73 [2,76; 21,65]	NNH = 12 [8; 20]
Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy	14/332 (4%)	3/331 (1%)	4,65 [1,35; 16,04]	NNH = 30 [17; 108]
Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	7/332 (2%)	0/331 (0%)	14,95 [0,86; 260,79]	NNH = 47 [26; 216]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	38/332 (11%)	10/331 (3%)	3,79 [1,92; 7,48]	NNH = 11 [8; 22]
Zmniejszony apetyt	37/332 (11%)	10/331 (3%)	3,69 [1,87; 7,29]	NNH = 12 [8; 23]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	27/332 (8%)	6/331 (2%)	4,49 [1,88; 10,72]	NNH = 15 [10; 32]
Nieprawidłowa czynność wątroby	16/332 (5%)	3/331 (1%)	5,32 [1,56; 18,08]	NNH = 25 [15; 71]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	25/332 (8%)	11/331 (3%)	2,27 [1,13; 4,53]	NNH = 23 [13; 129]
Zmęczenie	11/332 (3%)	3/331 (1%)	3,66 [1,03; 12,98]	NNH = 41 [21; 439]
Astenia	9/332 (3%)	7/331 (2%)	1,28 [0,48; 3,40]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zaburzenia układu nerwowego	18/332 (5%)	12/331 (4%)	1,50 [0,73; 3,06]	0,02 [-0,01; 0,05]
Ból głowy	9/332 (3%)	5/331 (2%)	1,79 [0,61; 5,30]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7/332 (2%)	11/331 (3%)	0,63 [0,25; 1,62]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Krwawienie z nosa	6/332 (2%)	3/331 (1%)	1,99 [0,50; 7,91]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaburzenia naczyniowe	7/332 (2%)	4/331 (1%)	1,74 [0,52; 5,90]	0,01 [-0,01; 0,03]
Nadciśnienie	6/332 (2%)	0/331 (0%)	12,96 [0,73; 229,15]	NNH = 55 [29; 378]

Dane z raportu EMA 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

Tabela 22.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >1% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44/332 (13%)	64/331 (19%)	0,69 [0,48; 0,97]	NNT = 17 [9; 209]
Śródmiąższowa choroba płuc	11/332 (3%)	31/331 (9%)	0,35 [0,18; 0,69]	NNT = 17 [11; 43]
Ostra niewydolność oddechowa	10/332 (3%)	2/331 (1%)	4,98 [1,10; 22,58]	NNH = 41 [22; 257]
Niewydolność oddechowa	6/332 (2%)	9/331 (3%)	0,66 [0,24; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nadciśnienie płucne	5/332 (2%)	4/331 (1%)	1,25 [0,34; 4,60]	0,003 [-0,01; 0,02]
Zwłóknienie płuc	5/332 (2%)	2/331 (1%)	2,49 [0,49; 12,76]	0,01 [-0,01; 0,02]
Odma płucna	2/332 (1%)	4/331 (1%)	0,50 [0,09; 2,70]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Duszność	1/332 (<1%)	9/331 (3%)	0,11 [0,01; 0,87]	NNT = 42 [274; 176]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	29/332 (9%)	27/331 (8%)	1,07 [0,65; 1,77]	0,01 [-0,04; 0,05]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. <i>pneumonia</i>)	12/332 (4%)	11/331 (3%)	1,09 [0,49; 2,43]	0,003 [-0,02; 0,03]
Zapalenie oskrzeli	4/332 (1%)	3/331 (1%)	1,33 [0,30; 5,89]	0,003 [-0,01; 0,02]

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Grypa	4/332 (1%)	3/331 (1%)	1,33 [0,30; 5,89]	0,003 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11/332 (3%)	3/331 (1%)	3,66 [1,03; 12,98]	NNH = 41 [21; 439]
Polekowe uszkodzenie wątroby	6/332 (2%)	0/331 (0%)	12,96 [0,73; 229,15]	NNH = 55 [29; 378]

Dane z raportu EMA 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane związane z biegunką raportowane do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Rodzaj biegunki				
Biegunka ogółem	222/332 (67%)	79/331 (24%)	2,80 [2,28; 3,45]	NNH = 2 [2; 2]
Biegunka 3. stopnia	23/332 (7%)	5/331 (2%)	4,59 [1,76; 11,92]	NNH = 18 [11; 41]
Biegunka 4–5. stopnia	0/332 (0%)	0/331 (0%)	ND	ND
Biegunka uznana za związaną leczeniem ^a	195/332 (59%)	59/331 (18%)	3,30 [2,57; 4,22]	NNH = 2 [2; 2]
Ciężka biegunka ^a	2/332 (1%)	0/331 (0%)	4,98 [0,24; 103,44]	0,01 [-0,004; 0,02]
Ustąpienie biegunki^a				
Pacjenci, u których biegunka ustąpiła	151/222 (68%)	64/79 (81%)	0,84 [0,73; 0,97]	NNH = 7 [4; 41]
Pacjenci, u których biegunka jeszcze nie ustąpiła i są pod obserwacją	70/222 (32%)	13/79 (16%)	1,92 [1,12; 3,27]	NNH = 6 [3; 20]
Pacjenci, u których biegunka ustąpiła z następstwami	0/222 (0%)	0/79 (0%)	ND	ND
Pacjenci, u których biegunka doprowadziła do zgonu	0/222 (0%)	0/79 (0%)	ND	ND
Nieznany status	0/222 (0%)	2/79 (3%)	0,07 [0,003; 1,48]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Następstwa biegunki^a				
Trwałe zaprzestanie terapii	19/222 (9%)	1/79 (1%)	6,76 [0,92; 49,68]	NNH = 13 [8; 34]
Trwałe zmniejszenie dawki leku	47/222 (21%)	3/79 (4%)	5,58 [1,79; 17,41]	NNH = 5 [4; 9]
Konieczność rozpoczęcia lub przedłużenia hospitalizacji	2/222 (1%)	0/79 (0%)	1,79 [0,09; 36,96]	0,01 [-0,01; 0,03]

Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). AE zgłaszane w ciągu 52 tyg. trwania badania lub do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku u pacjentów, którzy zaprzestali terapii przed 52. tyg.

a) Dane z raportu EMA 2020.

4.7. Jakość życia

4.7.1. Kwestionariusz K-BILD

Skrócony kwestionariusz Królewskiego Kolegium w Londynie do oceny stanu zdrowia pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (K-BILD, ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) to kwestionariusz stanu zdrowia opracowany i zatwierdzony specjalnie dla pacjentów zILD, składający się z pytań w kategoriach: utrudnione oddychanie i aktywność, problemy psychologiczne oraz nasilenie objawów w obrębie klatki piersiowej [21].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIN + SoC i PLC + SoC w odniesieniu do jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza K-BILD po 52 tyg. terapii (Tabela 24). Jednakże u pacjentów z grupy NIN + SoC po 52 tyg. terapii nastąpiła poprawa jakości życia, natomiast u pacjentów z grupy PLC + SoC jakość życia uległa pogorszeniu (Tabela 24).

Tabela 24.
Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza K-BILD – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg. (część A badania)	332	0,55 (0,60)	330	-0,79 (0,59)	1,34 [-0,31; 2,98]	0,11 ^a

* Wartości raportowane przez autorów badania.
Wyższy wynik kwestionariusza K-BILD oznacza lepszą jakość życia.
a) Dane z raportu EMA 2020.

4.7.2. Kwestionariusz L-PF

L-PF (ang. *Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire*) to kwestionariusz opracowany dla pacjentów z włóknieniem płuc składający się z pytań dotyczących nasilenia objawów choroby oraz ich wpływu na jakość życia [21].

W ocenie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu kwestionariusza L-PF po 52 tyg. terapii odnotowano istotną statystycznie przewagę NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC cechowało się istotnie statystycznie mniejszym nasileniem objawów, w tym duszności oraz kaszlu, a także istotnie statystycznie mniejszym wpływem objawów na ogólną jakość życia chorych (Tabela 25, Wykres 13).

Tabela 25.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza L-PF – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Domena	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*		
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p	
Ogółem	329	-0,2 (0,69)	321	3,9 (0,69)	-4,1 [-6,0; -2,1]	<0,0001	
Nasilenie objawów	Ogółem	329	0,4 (0,69)	323	3,7 (0,69)	-3,3 [-5,2; -1,4]	0,0007
	Duszność	329	4,3 (0,94)	323	7,8 (0,94)	-3,5 [-6,1; -0,9]	0,0081
	Kaszel	327	-1,8 (1,29)	320	4,3 (1,28)	-6,1 [-9,7; -2,5]	0,0008
	Zmęczenie	328	-1,0 (0,80)	323	-1,0 (0,79)	-0,1 [-2,3; 2,2]	0,96
Wpływ na jakość życia	332	-0,7 (0,85)	328	3,8 (0,84)	-4,5 [-6,8; -2,1]	0,0002	

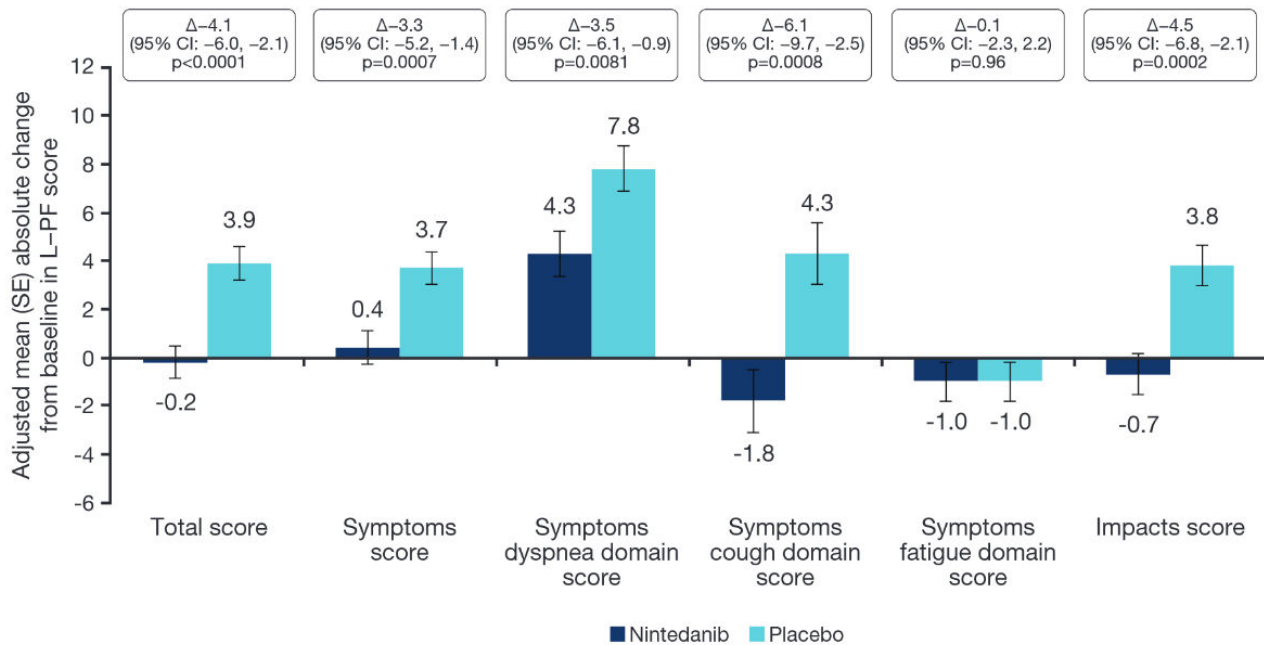
* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Swigris 2020 oraz raportu EMA 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

Wyższy wynik kwestionariusza L-PF oznacza gorszą jakość życia.

Wykres 13.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza L-PF – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD



Źródło: Swigris 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). Wyższy wynik kwestionariusza L-PF oznacza gorszą jakość życia.

4.7.3. Kwestionariusz PF-IQOLS

PF-IQOLS (ang. *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale*) to kwestionariusz dotyczący wpływu włóknienia płuc na jakość życia, składający się z pytań obejmujących: ocenę nasilenia objawów, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego oraz wpływu choroby na dobrobyt materialny i fizyczny, relacje z innymi, pracę, działalność społeczną, aktywność społeczną i obywatelską, rozwój osobisty, rekreację oraz niezależność [21].

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym wpływem włóknienia płuc na pogorszenie ogólnej jakości życia pacjentów ocenianej przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS (Tabela 26, Wykres 14).

Tabela 26.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
52 tyg. (część A badania)	332	0,08 (0,04)	330	0,20 (0,04)	-0,12 [-0,23; -0,01]	0,04

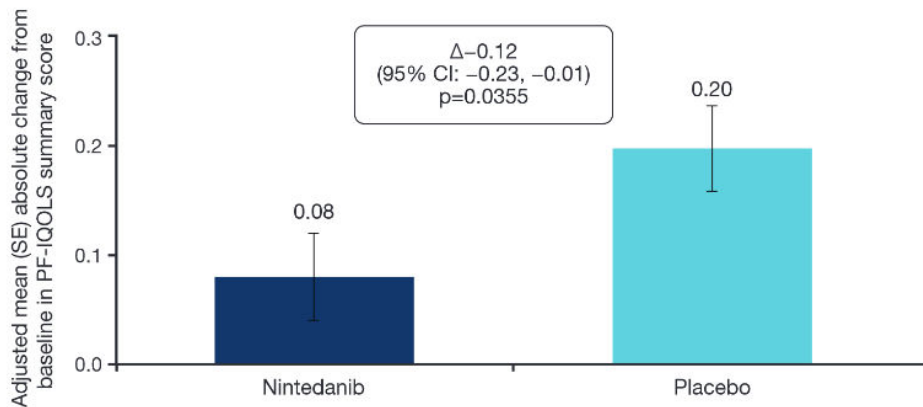
* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Swigris 2020.

Wyższy wynik kwestionariusza PF-IQOLS oznacza gorszą jakość życia.

Wykres 14.

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD



Źródło: Swigris 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania). Wyższy wynik kwestionariusza PF-IQOLS oznacza gorszą jakość życia.

4.8. Długoterminowe stosowanie terapii

4.8.1. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się w czasie. Średnia zmiana FVC względem wartości wyjściowych (tj. wartości w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) u pacjentów, którzy otrzymywali NIN przez 60 tyg. w ramach przedłużenia badania INBUILD wyniosła -110,7 ml, a u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NIN (po PLC w ramach badania randomizowanego) wyniosła -47,8 ml (Tabela 51, Wykres 15).

Tabela 27.

Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) [ml] po 60 tyg. terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON

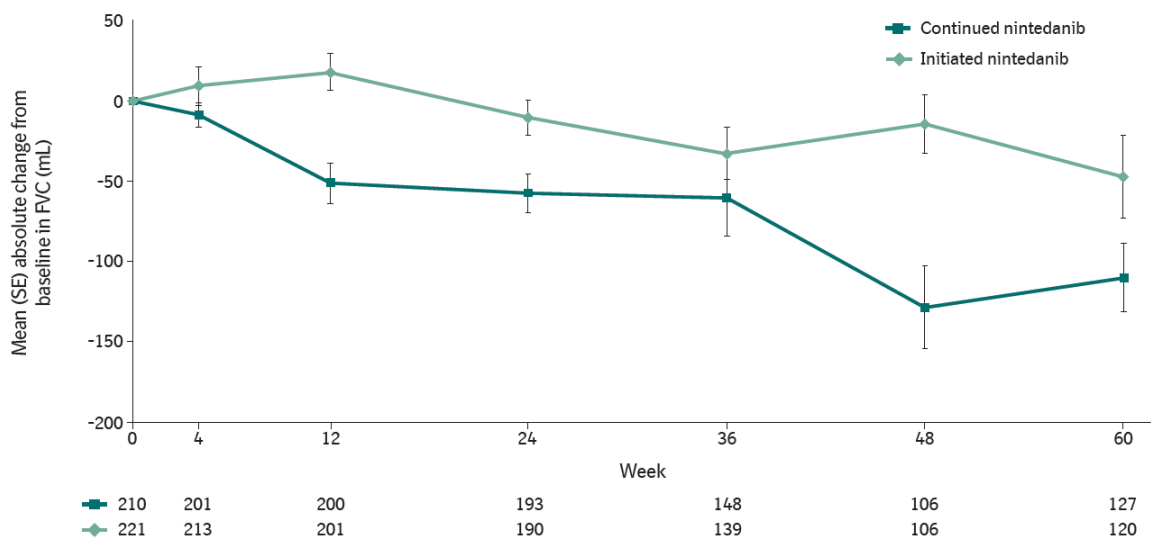
Grupa pacjentów	NIN	
	N	Średnia (SE)
Pacjenci kontynuujący leczenie NIN rozpoczęte w badaniu INBUILD	127	-110,7 (21,3)
Pacjenci rozpoczynający leczenie NIN (otrzymujący PLC w ramach badania INBUILD)	120	-47,8 (25,8)

Dane z publikacji Wuyts 2021. Mediana okresu interwencji: 15,4 mies. Dane odczytano z wykresu (Wykres 9).

Ogółem w badaniu brało udział 434 pacjentów, w tym 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (otrzymujących PLC w ramach badania INBUILD). W 60. tyg. badania dla 43% pacjentów nie były dostępne dane dotyczące pomiaru FVC, głównie z uwagi na pandemię COVID-19.

Wykres 15.

Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) [ml] w kolejnych punktach czasowych terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON



Źródło: Wuyts 2021. Mediana okresu interwencji: 15,4 mies.

Ogółem w badaniu brało udział 434 pacjentów, w tym 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (otrzymujących PLC w ramach badania INBUILD). W 36., 48. oraz 60. tyg. badania odpowiednio dla 34%, 51% oraz 43% pacjentów nie były dostępne dane dotyczące pomiaru FVC, głównie z uwagi na pandemię COVID-19.

4.8.2. Zdarzenia niepożądane

Leczenie NIN w ramach badania INBUILD-ON wiązało się z wystąpieniem co najmniej jednego AE prowadzącego do zaprzestania terapii u 15% pacjentów oraz co najmniej jednego SAE u 35% pacjentów (Tabela 28).

Wśród pacjentów leczonych NIN w ramach badania INBUILD-ON najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka raportowana u 51% pacjentów (Tabela 29). Profil bezpieczeństwa NIN w badaniu INBUILD-ON był spójny z tym obserwowanym w ramach badania randomizowanego INBUILD i charakteryzował się głównie występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym, które były możliwe do złagodzenia u większości pacjentów.

Tabela 28.

Bezpieczeństwo terapii ogółem raportowane dla terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON (n/N (%))

Punkt końcowy	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	19/212 (9%)	44/222 (20%)
SAE ogółem	72/212 (34%)	81/222 (36%)

Dane z publikacji Wuyts 2021. Mediana okresu interwencji: 15,4 mies. AE raportowane między pierwszym przyjęciem NIN a ostatnim przyjęciem NIN plus 28 dni.

Ogółem w badaniu brało udział 434 pacjentów, w tym 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (otrzymujących PLC w ramach badania INBUILD).

Tabela 29.

Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON (%)

Punkt końcowy	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
Biegunka	90/212 (42%)	132/222 (59%)
Nudności	22/212 (10%)	41/222 (18%)
Wymioty	15/212 (7%)	31/222 (14%)
Duszność	25/212 (12%)	17/222 (8%)
Zmniejszony apetyt	13/212 (6%)	26/222 (12%)
Zapalenie oskrzeli	15/212 (7%)	23/222 (10%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	9/212 (4%)	27/222 (12%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	9/212 (4%)	25/222 (11%)
Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy	3/212 (1%)	23/222 (10%)

Dane z publikacji Wuyts 2021. Mediana okresu interwencji: 15,4 mies. AE raportowane między pierwszym przyjęciem NIN a ostatnim przyjęciem NIN plus 28 dni.

Ogółem w badaniu brało udział 434 pacjentów, w tym 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN (otrzymujących PLC w ramach badania INBUILD).

5. Efektywność rzeczywista

5.1. Parametry płucne

5.1.1. Natężona pojemność życiowa (FVC)

W ramach badania obserwacyjnego Koppurapu 2021 odnotowano, że stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD inną niż IPF zmniejsza tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC przed zastosowaniem NIN wynosił -388,3 ml/rok, natomiast po zastosowaniu NIN został widocznie zmniejszony i wynosił -57,3 ml/rok (Tabela 30). Obserwacje te są potwierdzają wyniki uzyskane w ramach randomizowanego badania klinicznego INBUILD, w którym stosowanie NIN także przyczyniało się zmniejszenia tempa pogarszania się czynności płuc, a średni spadek FVC wśród pacjentów leczonych NIN + SoC wynosił -80,8 ml/rok (Rozdz. 4.1.1).

Na podstawie wyników badania Narvaez 2020 wskazano, że dodanie NIN jako terapii uzupełniającej terapię immunosupresyjną przyczyniło się do poprawy lub stabilizacji czynności płuc u pacjentów z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U połowy badanych pacjentów odnotowano poprawę czynności płuc definiowaną jako wzrost FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej, natomiast u pozostałych pacjentów osiągnięto ustabilizowanie czynności płuc (Tabela 31).

Tabela 30.
Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Koppurapu 2021)

N	Przed zastosowaniem NIN, średnia (SE)	Po zastosowaniu NIN, średnia (SE)	Wartość p*
12	-388,3 (bd)	-57,3 (bd)	0,17

Dane z publikacji Koppurapu 2021. Brak danych o okresie interwencji.

* Wartość raportowana przez autorów badania. Nie wykazano istotności ze względu na małą wielkość próby.

Tabela 31.
Zmiana FVC [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)

Pacjent	Okres obserwacji	FVC [% wartości należnej]			Zmiana FVC względem wartości wyjściowych*
		Rok przed rozpoczęciem terapii NIN	W momencie rozpoczęcia terapii NIN	Po zastosowaniu NIN	
1	34 mies.	73%	72%	86%	Poprawa (+14%)
2	7 mies.	98,1%	72,8%	73%	Stabilizacja (0%)
3	10 mies.	94,8%	80%	88%	Stabilizacja (+8%)
4	11 mies.	89%	84%	87,9%	Stabilizacja (+5%)
5	7 mies.	101%	85%	109%	Poprawa (+24%)
6	12 mies.	84%	76%	101%	Poprawa (+25%)

Pacjent	Okres obserwacji	FVC [% wartości należnej)			Zmiana FVC względem wartości wyjściowych*
		Rok przed rozpoczęciem terapii NIN	W momencie rozpoczęcia terapii NIN	Po zastosowaniu NIN	
7	1 mies.	101%	88%	bd	ND

Dane z publikacji Narvaez 2020.

* Zmiana raportowana przez autorów badania, zgodna z definicją American Thoracic Society. Pogorszenie definiowane jako spadek FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej, stabilizacja jako zmiana FVC względem wartości wyjściowych o <10%, poprawa jako wzrost FVC względem wartości wyjściowych o >10% wartości należnej.

5.1.2. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)

Na podstawie wyników badania Narvaez 2020 wykazano, że dodanie NIN do terapii immunosupresyjnej u pacjentów z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów przyczynia się do stabilizacji czynności płuc, definiowanej jako zmiana DLCO względem wartości wyjściowych o <15% wartości należnej (Tabela 32).

Tabela 32.

Zmiana DLCO [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)

Pacjent	Okres obserwacji	DLCO [% wartości należnej)			Zmiana DLCO względem wartości wyjściowych*
		Rok przed rozpoczęciem terapii NIN	W momencie rozpoczęcia terapii NIN	Po zastosowaniu NIN	
1	34 mies.	45%	38%	46%	Stabilizacja (+8%)
2	7 mies.	59,2%	40%	41%	Stabilizacja (+1%)
3	10 mies.	70%	68%	68,5%	Stabilizacja (0%)
4	11 mies.	52,3%	43%	49%	Stabilizacja (+6%)
5	7 mies.	45%	31,4%	43%	Stabilizacja (+13,6%) ^a
6	12 mies.	50%	45%	49%	Stabilizacja (+4%)
7	1 mies.	45%	50%	bd	ND

Dane z publikacji Narvaez 2020.

* Zmiana raportowana przez autorów badania, zgodna z definicją American Thoracic Society. Pogorszenie definiowane jako spadek DLCO względem wartości wyjściowych o >15% wartości należnej, stabilizacja jako zmiana DLCO względem wartości wyjściowych o <15%, poprawa jako wzrost DLCO względem wartości wyjściowych o >15% wartości należnej.

a) Autorzy publikacji określili tą zmianę jako poprawę, jednak zgodnie z definicją powinna być to stabilizacja czynności płuc.

5.2. Zaprzestanie terapii

W badaniu obserwacyjnym Narvaez 2020 u 1 pacjenta leczonego NIN zaprzestano terapii z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz astenii o poważnym nasileniu (Tabela 33).

Tabela 33.
Zaprzestanie terapii NIN + SoC stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)

Powody zaprzestania terapii	NIN + SoC
	n/N (%)
Ogółem	1/7 (14%) ^a
AE	1/7 (14%) ^a

Dane z publikacji Narvaez 2020. Zakres okresu interwencji: 1–34 mies.

a) U jednego pacjenta z niską masą ciała zaprzestano terapii NIN z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz astenii o poważnym nasileniu. Terapię przeciwfibrotyczną została zmieniona na pirfenidon.

5.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu obserwacyjnym Narvaez 2020 u 3 z 7 pacjentów raportowano co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane. Do raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, hepatotoksycznością oraz nadmiernym zmęczeniem, zatem profil bezpieczeństwa NIN nie różnił się od wyników obserwowanych w ramach badania randomizowanego INBUILD (Tabela 34).

Tabela 34.
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane dla terapii NIN + SoC stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)

Punkt końcowy	NIN + SoC
	n/N (%)
SAE ogółem	3/7 (43%)
Odwracalna hepatotoksyczność	1/7 (14%) ^a
Biegunka	1/7 (14%) ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	1/7 (14%) ^b
Astenia o poważnym nasileniu	1/7 (14%) ^b

Dane z publikacji Narvaez 2020. Zakres okresu interwencji: 1–34 mies.

a) SAE prowadzące do redukcji dawki leku.

b) SAE prowadzące do zaprzestania terapii.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania nintedanibu oraz GKS – prednizonu i metyloprednizolonu, jako najczęściej stosowanych leków w ramach terapii standardowej (SoC). W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

NINTEDANIB

Na stronie EMA odnaleziono dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Ofev (nintedanib). Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Ofev należą: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, w tym uszkodzenia wątroby wywołane przez lek, krwawienie oraz zawał mięśnia sercowego. Z kolei do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Ofev należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa z wykluczeniem zawału mięśnia sercowego, perforacja narządów, niewydolność wątroby, działanie teratogenne, niewydolność serca [61].

Na stronie EMA odnaleziono także dokument podsumowujący RMP dla produktu leczniczego Vargatef⁴ (nintedanib), z którego wynika, że do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, w tym uszkodzenia wątroby wywołane przez lek, neutropenia, sepsa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, perforacja narządów, krwawienie, nadciśnienie oraz zawał mięśnia sercowego. Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa z wykluczeniem zawału mięśnia sercowego, działanie teratogenne, niewydolność wątroby, niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT [62].

W dokumentach EMA podsumowujących RMP dla produktów leczniczych Ofev i Vargatef podano informację, że w przypadku wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń zalecane jest postępowanie zgodne z ChPL (zmniejszenie dawki leku, czasowe przerwanie leczenia, uważna obserwacja i w razie konieczności zaprzestanie leczenia) [61, 62].

⁴ Lek jest zarejestrowany w terapii raka płuca.

Na stronie EMA odnaleziono ponadto komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z 2019 roku, dotyczący zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku w związku z wystąpieniem potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, w tym nintedanibem. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy dokładnie rozważyć ryzyko u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie [63].

Na stronach FDA oraz MHRA odnaleziono podobny komunikat z 2020 roku o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie [64, 65].

Na stronie FDA odnaleziono także komunikat z 2017 roku o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsułek (produkt leczniczy Ofev) [66].

Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w latach 2017–2022:

- w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności uzupełniono informacje dotyczące wpływu stosowania leku na doustną antykoncepcję hormonalną, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwotoczne oraz perforacji żołądkowo-jelitowej,
- w sekcji zdarzeń niepożądanych dodano informację o zwiększonym ryzyku: zapalenia trzustki, małopłytkowości, uszkodzeń wątroby wywołanych przez lek oraz białkomoczu świadczącym o zespole nerczycowym, a także uzupełniono dane o łysieniu i działaniach niepożądanych w podgrupie pacjentów z PF-ILD,
- w sekcji interakcji z innymi lekami dodano sekcję o stosowaniu nintedanibu łącznie z pirfenidonem,
- zaktualizowano instrukcje dotyczące konieczności przyjmowania leku wraz z posiłkiem, zakazu otwierania kapsułek i ich rozgryzania oraz konieczności natychmiastowego, dokładnego umycia rąk w przypadku kontaktu z zawartością kapsułki,
- zaktualizowano instrukcje dotyczące stosowania leku w szczególnych grupach pacjentów (kobiety w ciąży) [67].

PREDNIZON

Na stronach agencji URPL oraz EMA odnaleziono komunikaty z lipca 2017 roku oraz marca 2021 roku o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Zgodnie z odnalezionym komunikatem z 2017 roku, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta dla produktów leczniczych zawierających

prednizon w postaciach do podawania ogólnoustrojowego oraz produktów leczniczych zawierających prednizon w dawkach zapewniających stężenie ogólnoustrojowe odpowiadające dawce prednizonu przekraczającej 15 mg na dobę uaktualniono o informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia twarzynowego przełomu nerkowego u pacjentów z twarzyną układową [68]. Z kolei zgodnie z odnalezionym komunikatem z 2021 roku, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta zaktualizowano o informacje o zwiększonym ryzyku spowolnienia tętna oraz wystąpienia bradykardii (po zastosowaniu dużych dawek prednizonu lub prednizonu) [69].

Ponadto na stronach agencji URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty z 2017 oraz 2018 roku dotyczące przeciwwskazania do stosowania dichlorku radu-223 (produkt leczniczy Xofigo®) w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizonem. Zgodnie z komunikatami, u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stosujących wyżej wymienioną terapię istnieje zwiększone ryzyko zgonu oraz złamań [70–72].

METYLOPREDNIZOLON

Na stronach agencji URPL oraz EMA odnaleziono komunikat z września 2015 roku o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Zgodnie z odnalezionym komunikatem, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta uaktualniono o informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia:

- leukocytozy, zdarzeń zakrzepowych, tłuszczakowatości zewnątrzoponowej oraz chorioretinopatii dla produktów leczniczych zawierających metyloprednizonol do stosowania ogólnego,
- zapalenia wątroby i zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych dla produktów leczniczych zawierających metyloprednizonol w postaci pozajelitowej [73].

Ponadto zgodnie z wyżej wymienionym komunikatem w ChPL oraz ulotce dla pacjenta dla wszystkich produktów leczniczych zawierających metyloprednizonol do stosowania ogólnego dodano ostrzeżenie o konieczności odpowiedniego monitorowania zaburzeń wątroby oraz dróg żółciowych [73].

Na stronach agencji URPL oraz MHRA odnaleziono także komunikaty z 2017 roku dotyczące przeciwwskazania do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Zgodnie z komunikatami, wspomniane produkty mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z reakcjami alergicznymi [74, 75].

Na stronie MHRA zidentyfikowano ponadto komunikat z 2016 roku dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania kobicystatu z glikokortykosteroidami, w tym metyloprednizonem. U pacjentów, którzy stosowali kobicystat oraz metyloprednizonol odnotowano przypadki wystąpienia niewydolności nadnerczy [76].

Dodatkowo na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2016 roku dotyczący zmian w oznakowaniu opakowań i pojemników dla produktów leczniczych Depo-Medrol® (metyloprednizonol) oraz

Depo-Provera® (medroksyprogesteron), w związku z trudnościami w rozróżnianiu między sobą wymienionych produktów leczniczych [77].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

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

Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- nintedanibu (produktu leczniczego Ofev oraz Vargatef, odpowiednio rok 2015 oraz 2014) zgłoszono 6 487 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (dla produktu leczniczego Ofev zgłoszono 5 373 rekordy, natomiast dla produktu leczniczego Vargatef zgłoszono 635 rekordów),
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 48 525 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 26 036 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [78].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

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

Od czasu rozpoczęcia zgłaszania tych zdarzeń dla:

- nintedanibu (rok 2008) zgłoszono 17 240 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 75 690 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 47 781 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [79].

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny Chen 2021, obejmujący ocenę bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w leczeniu ILD, w tym w populacji docelowej z PF-ILD (Tabela 35).

Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądu systematycznego Chen 2021 oceniano jako krytycznie niską (Tabela 36).

Tabela 35.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2021 [58]

Kryterium	Chen 2021
Cel	Ocena bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w leczeniu ILD, w tym PF-ILD
Rodzaj analizy	Przegląd systematyczny i metaanaliza
Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	PubMed, Embase, Cochrane Central Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (29 stycznia 2020 roku), analiza referencji
Oceniane interwencje	NIN vs PLC
Liczba badań (liczba pacjentów)	6 RCT (2 583 pacjentów), w tym 1 RCT dla PF-ILD (INBUILD), 1 RCT dla SSc-ILD (SENSCIS) oraz 4 RCT dla IPF (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW, NCT01979952).
Wnioski	W 5 RCT włączonych do przeglądu okres obserwacji wynosił 52 tyg., natomiast w 1 RCT (NCT01979952) okres obserwacji był krótszy i wynosił 26 tyg. Stosowanie NIN w porównaniu z PLC u pacjentów z IPF oraz ILD z włóknieniem płuc (w tym PF-ILD) wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR [95%CI] = 2,39 [1,71; 3,36]), zwłaszcza zdarzeń żołądkowo-jelitowych (biegunki, nudności, wymiotów, utraty masy ciała, zmniejszonego apetytu), jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii (OR [95%CI] = 1,73 [1,34; 2,25]). Jednocześnie stosowanie NIN w porównaniu z PLC wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia kaszlu i duszności.
Ocena w skali AMSTAR2	Krytycznie niska (>1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych)

Tabela 36.
Skala oceny wiarygodności przeglądu systematycznego (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Chen 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK

Domena	Chen 2021
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

8. Wnioski

Stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD pozwala na znaczne spowolnienie progresji choroby wyrażone zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc.

W badaniu randomizowanym INBUILD wykazano, że u pacjentów leczonych NIN dodanym do SoC po 52 tyg. terapii średni roczny spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u chorych, u których zastosowano PLC dodane do SoC. U pacjentów stosujących NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC po 52 tyg. terapii stwierdzono zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc o 57%. Wyniki wskazujące na wyższą skuteczność NIN w porównaniu z PLC były spójne w szeregu testowanych subpopulacji, w tym niezależnie od stosowania innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących, wartości wyjściowej FVC wyrażonej jako odsetek wartości należnej oraz rodzaju choroby podstawowej, w której przebiegu występuje PF-ILD. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji ILD lub zgonu. W ramach przedłużenia badania INBUILD (INBUILD-ON) potwierdzono, że efekt terapeutyczny NIN utrzymuje się w czasie.

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem było porównywalne pomiędzy grupami NIN i PLC. W grupie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a do częściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie NIN w porównaniu z PLC należały zaburzenia żołądka i jelit oraz metabolizmu i odżywiania, a także nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczące zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym wśród leczonych NIN + SoC była biegunka, przy czym u wszystkich pacjentów miała ona charakter łagodny lub umiarkowany (stopień 1–3.) i ustąpiła u większości pacjentów, którzy doświadczyli tej dolegliwości. Profil bezpieczeństwa NIN z przedłużenia badania INBUILD (INBUILD-ON) był zgodny z profilem obserwowanym w ramach badania randomizowanego i obejmował głównie występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym, w szczególności występowaniem biegunki.

Stosowanie NIN w porównaniu z PLC poprawia jakość życia pacjentów. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC cechowało się istotnie statystycznie mniejszym nasileniem objawów choroby, w tym duszności oraz kaszlu. Dodanie NIN do SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się także z istotnie statystycznie mniejszym wpływem włóknienia płuc na pogorszenie jakości życia pacjentów ocenianym przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS obejmującego ocenę nasilenia objawów, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego i zawodowego chorych.

9. Ograniczenia

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

1. Skuteczność NIN potwierdzono w odniesieniu do zahamowania spadku FVC, który jest parametrem czynnościowym, odzwierciedlającym stopień zaawansowania zwłóknienia płuc i jest uważany za tradycyjny zastępczy punkt końcowy wykorzystywany w analizach oceniających skuteczność terapii w przebiegu ILD. Choroba śródmiąższowa płuc, w tym i ta z postępującym włóknieniem, to schorzenie które jest chorobą przewlekłą i postępującą, dlatego wykazanie wpływu na śmiertelność wymagałoby prowadzenia badań klinicznych z wieloletnim okresem obserwacji, co wobec braku skutecznych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania byłoby trudne zarówno ze względów etycznych, jak również organizacyjnych. FVC jest wprawdzie zastępczym punktem końcowym, ale o potwierdzonej zależności pomiędzy spadkiem należnej wartości FVC a zwiększoną śmiertelnością pacjentów. W analizie korelacji pomiędzy spadkiem FVC wyrażonym jako odsetek wartości należnej a śmiertelnością przeprowadzonej na podstawie danych z badań klinicznych dla NIN stosowanego w terapii ILD przebiegających z włóknieniem (PF-ILD, SSc-ILD oraz IPF) wykazano, że zmniejszenie tempa spadku FVC zmniejsza ryzyko zgonu, a FVC można uznać za odpowiedni zastępczy punkt końcowy dla przeżycia u pacjentów z PF-ILD [80].
2. Małą część populacji w badaniu (6% pacjentów) stanowili pacjenci z ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD), czyli wskazaniem wykluczonym z populacji docelowej raportu HTA z uwagi na to, że jest ono objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym. Niemniej jednak pozostali pacjenci włączeni do badania to chorzy zgodni z populacją wnioskowaną, stanowiący grupę pacjentów z PF-ILD o różnym podłożu i przyczynie (Aneks C.1).
3. Badanie RCT przeprowadzono w rocznym okresie interwencji. Aczkolwiek zaplanowano również ocenę długoterminowych efektów leczenia w ramach przedłużenia badania INBUILD (INBUILD-ON), którego wyniki cząstkowe są już dostępne i zostały zaprezentowane w ramach niniejszej analizy klinicznej.

10. Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania nintedanibu (Ofev®) w populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem PF-ILD. Nintedanib, lek o działaniu przeciwfibrotycznym umożliwiającym spowolnienie nieodwracalnego procesu włóknienia płuc w przebiegu PF-ILD stanowi aktualnie jedyną terapię zarejestrowaną przez FDA i EMA w tym wskazaniu. Analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA [1, 2].

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT porównujące 52-tygodniową terapię nintedanibem z placebo (INBUILD). Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej badania SENSICIS dopuszczane było stosowanie terapii standardowej (SoC) obejmującej leczenie immunosupresyjne. Badanie INBUILD stanowi dużą (ponad 600 pacjentów) próbę kliniczną z randomizacją, cechującą się niskim ryzykiem błędu systematycznego, którą przeprowadzono także w polskich ośrodkach. Do badania włączono pacjentów z PF-ILD o różnym podłożu. Zapalenie płuc z nadwrażliwości rozpoznano u 26% chorych, podobnie jak ILD w przebiegu chorób autoimmunologicznych (również u 26% chorych, w tym u większości ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów). U pozostałych pacjentów zdiagnozowano idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc lub inne ILD (m.in. sarkoidozę oraz ILD związane z ekspozycją na czynniki, Aneks C.1).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego nintedanib w zależności od decyzji lekarza można łączyć z innego rodzaju leczeniem, np. immunosupresyjnym. W ramach terapii standardowej (SoC) w obu grupach badania INBUILD ponad połowa pacjentów stosowała glikokortykosteroidy (GKS) w niskich dawkach (Aneks C.2). Rozpoczęcie stosowania innych leków ukierunkowanych na manifestację płucną PF-ILD, np. leków immunosupresyjnych takich jak: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, doustne GKS w dawce >20 mg/dzień, cyklofosfamid oraz rytuksymab w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby było dozwolone i uzależnione od decyzji badacza po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu. W Polsce aktualnie najczęściej stosowanym leczeniem w przebiegu PF-ILD jest terapia GKS (prednizonem oraz metyloprednizolonem). Pacjenci z PF-ILD rzadziej leczeni są innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, metotreksat lub azatiopryna [81]. Praktyka kliniczna odnośnie do terapii PF-ILD w Polsce wydaje się być zatem zbliżona do warunków, w jakich realizowano badanie randomizowane INBUILD.

Populację wnioskowaną stanowią chorzy ze źle rokującą, aktywną i postępującą PF-ILD oraz pacjenci z zaawansowaną postacią PF-ILD. [REDACTED]

[REDACTED]. Niemniej jednak ostatecznie populacja włączona do badania była zbliżona do populacji opisywanej w ramach kryteriów programu lekowego. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania INBUILD wskazuje, że u większości pacjentów choroba była aktywna i zaawansowana. Połowę populacji stanowili pacjenci ze spadkiem FVC $\geq 10\%$ wartości należnej, 31% populacji pacjenci ze spadkiem FVC $\geq 5\%$ i $< 10\%$ wartości należnej z nasileniem się objawów ze strony układu oddechowego lub pogorszeniem wyników badań obrazowych, z kolei 19% populacji stanowili chorzy z nasileniem się objawów i pogorszeniem wyników badań obrazowych w okresie ostatnich 24 mies. mimo leczenia uznawanego za odpowiednie w praktyce klinicznej. Do badania włączano pacjentów, u których zmiany włókniste w badaniu HRCT zajmowały $> 10\%$ powierzchni płuc, średnia wartość FVC w populacji z badania wynosiła 69% wartości należnej, a 59% populacji stanowili pacjenci z wartością FVC wynoszącą $\leq 70\%$ wartości należnej.

W badaniu INBUILD wykazano, że stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD pozwala na znaczne spowolnienie progresji choroby wyrażonej poprzez zmniejszenie tempa pogarszania się czynności płuc. U pacjentów leczonych NIN dodanym do SoC po 52 tyg. terapii średni roczny spadek FVC był istotnie statystycznie niższy niż u chorych leczonych placebo dodanym do SoC. Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o 57%. Redukcja tempa utraty czynności płuc była wyższa niż wyniku obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, badanie INPULSIS) orazILD związanej z twardziną układową (SSc-ILD, badanie SENSICIS), gdzie stosowanie NIN w porównaniu z PLC zmniejszało tempo pogarszania się czynności płuc o odpowiednio 49% oraz 44% [82]. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu INBUILD krzywe zmian FVC w grupach leczonych NIN i PLC do około 6. tygodnia terapii przebiegają podobnie, natomiast później następuje ich rozdzielenie. W grupie kontrolnej następuje stała, postępująca progresjaILD, natomiast w grupie badanej można zaobserwować stabilizację i zahamowanie postępu choroby (Wykres 3). Wyniki analizy w podgrupach wskazują ponadto, że korzyści z terapii były niezależnie od charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz ewentualnego stosowania dodatkowych terapii immunosupresyjnych lub immunomodulujących w ramach SoC (Wykres 5, Wykres 6).

Skuteczne działanie przeciwfibrotyczne nintedanibu jest także niezależne od czynnika prowadzącego do aktywacji procesu włóknienia w płucach. PF-ILD jest chorobą mogącą występować w przebiegu szeregu chorób podstawowych, a wyniki analizy klinicznej odnoszą się do wszystkich typów PF-ILD, niezależnie od rodzaju choroby podstawowej. Na podstawie przeprowadzonych analiz warstwowych wykazano wyższą skuteczność NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wyrażoną istotnym statystycznie zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc. Przewagę interwencji nad komparatorem obserwowano niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, której towarzyszy włóknienie płuc (p dla interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami odnośnie do rodzaju choroby podstawowej było wyższe niż 0,05, Aneks C.4.1).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu INBUILD był roczny spadek FVC, zatem wnioskowanie w analizie klinicznej oparto na zastępczym punkcie końcowym. Co jednak ważne, w analizie korelacji pomiędzy spadkiem FVC a śmiertelnością przeprowadzonej na podstawie danych z badań klinicznych dla NIN stosowanego w terapiiILD przebiegających z włóknieniem (INPULSIS, SENCIS, INBUILD) wykazano, że spadek należnej wartości FVC koreluje ze zwiększoną śmiertelnością, a FVC można uznać za odpowiedni zastępczy punkt końcowy dla przeżycia u pacjentów z PF-ILD [80]. Trzeba także dodać, że AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla nintedanibu w zbliżonym wskazaniu (SSc-ILD) potwierdziła jako zasadne uznanie FVC jako zastępczego punktu końcowego, powołując się na opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii [83].

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują, że stosowanie terapii przeciwfibrotycznej jaką jest nintedanib u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) wydłuża ich przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami nie stosującymi nintedanibu. Na podstawie danych pochodzących z europejskiego rejestru EMPIRE wykazano, że stosowanie NIN w porównaniu z pirfenidonem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z IPF (mediana przeżycia całkowitego 56,3 mies. vs 38,7 mies., $p = 0,003$), podobnie jak stosowanie NIN i pirfenidonu zamiennie (ang. *treatment switch*, pacjenci leczeni NIN i następnie pirfenidonem lub odwrotnie) w porównaniu z innymi terapiami lub brakiem leczenia (mediana przeżycia całkowitego 71,9 mies. vs 21,4 mies., $p < 0,001$) [84]. Z kolei w publikacji Lancaster 2019, w której analizowano wpływ stosowania NIN na przeżycie pacjentów z IPF w oparciu o wyniki pochodzące z 6 badań klinicznych, średni czas przeżycia całkowitego pacjentów oszacowano na 11,6 roku u pacjentów leczonych NIN w porównaniu z 3,7 roku u pacjentów otrzymujących PLC [85]. Na podstawie wyników z badań randomizowanych oceniających terapię NIN w porównaniu z PLC wśród pacjentów z IPF (TOMORROW oraz INPULSIS) udowodniono także, że stosowanie NIN w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu w trakcie leczenia ($HR = 0,57 [0,34; 0,97]$), a ponadto o 30% zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [86]. Biorąc pod uwagę podobieństwa w procesie patofizjologicznym obu chorób, jak i zgodny wpływ NIN na redukcję tempa pogarszania się czynności płuc w obu jednostkach chorobowych można przewidywać, że korzystny wpływ NIN na przeżycie pacjentów wykazywany w populacji z IPF odnosi się również do populacji z PF-ILD.

Bezpieczeństwo nintedanibu było już wcześniej oceniane w badaniach klinicznych dotyczących idiopatycznego włóknienia płuc (INPULSIS) orazILD w przebiegu twardziny układowej (SENCIS), a ryzyko i charakter zdarzeń niepożądanych było porównywalne, jak w badaniu dla PF-ILD (INBUILD). [87, 88]. Profil bezpieczeństwa obserwowany NIN w badaniu INBUILD obejmował zdarzenia niepożądane, które poddawały się leczeniu albo występowały z niską częstością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia przewodzenia pokarmowego, w szczególności biegunka. Podkreślić jednak należy, że biegunka cechowała się małym lub umiarkowanym nasileniem i ustąpiła u większości pacjentów. Poza zdarzeniami ze strony układu pokarmowego stosowanie NIN wiązało się także z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych, które normalizowało się lub

wykazywało tendencję do normalizacji po obniżeniu dawki leku, tymczasowym przerwaniu leczenia, odstawieniu leku lub samoistnie [21].

Co istotne, stosowanie NIN w porównaniu z PLC poprawia jakość życia pacjentów. Leczenie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC cechowało się istotnie statystycznie lepszą oceną w kategorii objawów włóknienia płuc kwestionariusza L-PF, w tym w domenach objawów dotyczących duszności oraz kaszlu. Ma to szczególne znaczenie kliniczne, gdyż duszność, uporczywy kaszel oraz zmęczenie są najbardziej charakterystycznymi objawami PF-ILD. Dodanie NIN do SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się także z istotnie statystycznie mniejszym wpływem włóknienia płuc na pogorszenie jakości życia pacjentów ocenianym przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS obejmującego ocenę nasilenia objawów, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego i zawodowego chorych.

Efekt terapeutyczny NIN w populacji z PF-ILD utrzymuje się w czasie, co potwierdzają wyniki uzyskane w ramach przedłużenia badania INBUILD (INBUILD-ON). Trzeba zwrócić uwagę, że w grupie kontrolnej badania randomizowanego INBUILD (niestosującej NIN) tempo pogarszania się czynności płuc było znacznie wyższe (-187,8 ml) niż u pacjentów leczonych NIN + SoC w czasie trwania badania randomizowanego (-80,8 ml), jak i w czasie kolejnych 60 tyg. terapii w ramach badania otwartego, zarówno wśród kontynuujących leczenie NIN (-110,7 ml) jak i rozpoczynających leczenie NIN po przejściu z grupy leczonej PLC + SoC (-47,8 ml). Profil bezpieczeństwa NIN obserwowany w okresie przedłużenia badania był zbliżony, jak podczas fazy zaślepionej badania. Badanie INBUILD-ON jest nadal w toku. Warto jednak podkreślić, że długoterminowe, ponad 4-letnie dane pochodzące z badania INPULSIS-ON, będącego przedłużeniem badania INPULSIS oceniającego stosowanie NIN w populacji pacjentów z IPF wykazały, że spadek FVC osiągnięty w ciągu 192 tyg. terapii NIN był porównywalny z tym wykazany w ciągu 52 tyg. w ramach randomizowanej części badania [89]. Można zatem wnioskować, że efekt terapeutyczny NIN potwierdzony zmniejszaniem tempa pogarszania się czynności płuc utrzymuje się w długim horyzoncie czasowym.

W toku przeszukania przeprowadzonego podczas opracowania analizy klinicznej zidentyfikowano też 2 badania obserwacyjne opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego lub listu do redakcji, w których efektywność rzeczywistą NIN oceniano u kilkunastu pacjentów z PF-ILD z wykluczeniem IPF (Koppurapu 2021) lub PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (Narvaez 2020). Wyniki badań wskazują, że stosowanie NIN spowalnia tempo pogarszania się czynności płuc, a dodanie NIN jako terapii uzupełniającej terapię immunosupresyjną przyczynia się do poprawy lub stabilizacji czynności płuc.

Skuteczność NIN udokumentowana została również w innych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc – poza PF-ILD są to IPF oraz SSc-ILD, w których lek uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej, a w przypadku IPF także refundację w Polsce. Co więcej, w dniu 23 listopada 2021 roku NIN uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu leczenia choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD) [90].

Podsumowując, nintedanib to pierwszy lek zarejestrowany przez FDA i EMA w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem (PF-ILD). Mechanizm działania NIN umożliwia zahamowanie nieodwracalnego procesu fibrogenezy płuc występującego w przebiegu ILD. Stosowanie NIN wiąże się ze zmniejszeniem tempa pogarszania się czynności płuc oraz zmniejsza ryzyko progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu. Stosowanie NIN spełnia zatem podstawowy cel terapii PF-ILD, jakim jest spowolnienie lub zatrzymanie progresji choroby – włóknienia płuc. Profil bezpieczeństwa leku jest spójny z tym obserwowanym w badaniach dla pozostałych wskazań (IPF, SSc-ILD), a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmujące dolegliwości ze strony układu pokarmowego są krótkotrwałe, mają charakter łagodny do umiarkowanego i ustępują u większości pacjentów. Leczenie NIN poprawia jakość życia pacjentów z PF-ILD, zapobiegając m. in. pogorszeniu nasilenia odczuwania objawów kaszlu oraz duszności.

11. Zestawienie weryfikacyjne


Tabela 37.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

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

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (14.10.2021).
2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (14.10.2021).
3. 
4. EMA. (2021) ChPL Ofev (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf (22.9.2021).
5. The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (14.10.2021).
6. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (14.10.2021).
7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (14.10.2021).
8. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (14.10.2021).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
10. amstar.ca. AMSTAR 2 - systematic reviews assessment. Dostęp: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php (14.10.2021).
11. Aringer M, Pope J, Kelly C, Hoffmann-Vold AM, Belperio J, James A, Coeck C, Quaresma M, Matteson E. (2020) THU0189. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Disease Treated with Dmards and/or Glucocorticoids at Baseline. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):313–314.
12. Behr J, Brown KK, Walsh SL, Devaraj A, Song JW, Wuyts WA, Valenzuela C, Goeldner RG, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Wells AU. (2021) P675. Does HRCT pattern influence the effect of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases? *Pneumologie* 75(S01):S31–S32.
13. Brown KK, Walsh SLF, Devaraj A, Song J, Wuyts WA. (2020) P586. Does HRCT Pattern Influence the Effect of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases? ATS 2020 International Conference Home. Session A37 - ILD THERAPY I. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/8998/presentation/9916> (3.9.2021).
14. Brown K, Walsh S, Devaraj A, Song J, Wuyts W. (2020) Poster: Does HRCT Pattern Influence the Effect of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases? Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020_eposter/attendee/eposter/poster/8327 (3.9.2021).
15. Chaudhuri N, Cottin V, Cerri S, Kreuter M, Otaola M, Villegas DC, Glazer C, Müller H, Coeck C, Quaresma M, Maher TM. (2020) Does nintedanib have the same effect on FVC decline in patients with progressive fibrosing ILDs treated with DMARDs or glucocorticoids? *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):
16. Cottin V, Inoue Y, Kolb M, Rosas I, Tomassetti S, Quaresma M, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown K, on behalf of the I trial investigators. (2020) Effect of Nintedanib on FVC Decline in Patients with Progressive Fibrosing ILDs: Data from the INBUILD Trial. *Am J Respir Crit Care Med* (201):A4556–A4556.
17. Cottin V, Inoue Y, Kolb M, Rosas I, Tomassetti S. (2020) Poster: Effect of Nintedanib on FVC Decline in Patients with Progressive Fibrosing ILDs: Data from the INBUILD Trial. Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020_eposter/attendee/eposter_3/poster/8310 (3.9.2021).
18. Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, Wijsenbeek M, Schmitz M, Coeck C, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Kolb M, INBUILD Trial Investigators. (2021) Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 22(1):84.

19. Dellaripa P, Aringer M, Hoffmann-Vold A, Kelly C, Mittoo S. (2020) Effects of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-related Interstitial Lung Diseases (ILDs) in the INBUILD Trial: Subgroups by HRCT Pattern. *Arthritis Rheumatol.* (72 (suppl 10)):Abstract Number: 1049.
20. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Le Maulf F, Richeldi L, Schmidt H, Walsh S, Mezzanotte W, Schlenker-Herceg R. (2017) Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 4(1):e000212.
21. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, i in. (2019) Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 381(18):1718–1727.
22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh S, Stowasser S, Coeck C, Goeldner R-G, Clerisme-Beaty E, Schlenker-Herceg R, Brown KK. (2019) Nintedanib in patients with chronic fibrosing interstitial lung diseases with progressive phenotype: the INBUILD trial. *European Respiratory Journal* 54(suppl 63):
23. Flaherty K r., Wells A u., Clerisme-Beaty E, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh S, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown K k., on behalf of the I trial investigators. (2019) Characteristics of Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) in the INBUILD Trial of Nintedanib. C101. NON-IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA NATURAL HISTORY AND PROGNOSIS AND ILD THERAPY Poster Discussion Session. *Am J Respir Crit Care Med* 199:A5627–A5627.
24. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK. (2020) Effects of nintedanib on progression of ILD in patients with fibrosing ILDs and a progressive phenotype: further analyses of the INBUILD trial. *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):4578.
25. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK. (2021) Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *European Respiratory Journal*, article in press. *European Respiratory Society* Dostęp: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2021/07/29/13993003.04538-2020.full.pdf> (3.9.2021).
26. Kelly C, Matteson E, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Rohr K, Kolb M. (2021) OP0124. Effects of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis (ra-ILD) in the Inbuild Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 80(Suppl 1):69–69.
27. Kolb M r. j., Flaherty K r., Silva R s., Prasse A, Patel N m., Vancheri C, Quaresma M, Goeldner R-G, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Wells A u., on behalf of the I trial investigators. (2020) Effect of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analyses from the INBUILD Trial. C22. ILD THERAPY III. *Am J Respir Crit Care Med* 201:A4555–A4555.
28. Kolb M, Flaherty K, Silva R, Prasse A, Patel N. (2020) Poster: Effect of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analyses from the INBUILD Trial. Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020_eposter/attendee/eposter_3/poster/8309 (3.9.2021).
29. Kreuter M, Chaudhuri N, Cottin V, Cerri S, Otaola M, Villegas DC, Glazer C, Müller H, Coeck C, Quaresma M, Maher TM. (2021) P666. Does nintedanib have the same effect on FVC decline in patients with progressive fibrosing ILDs treated with DMARDs or glucocorticoids? *Pneumologie* 75(S01):S23.
30. Kreuter M, Glazer C, Kitamura H, Koschel D, Moua T, Müller H, Stowasser S, Rohr K b., Brown K k., on behalf of the I trial investigators. (2021) Effects of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) Taking Anti-Acid Therapy. TP28. TP028 APPROACH TO THERAPY IN FIBROSING AND NON-FIBROSING ILD. *Am J Respir Crit Care Med* 203:A1906–A1906.
31. Kreuter M, Swigris JJ, Richeldi L, Wijsenbeek M, Nunes H, Suda T, James A, Rohr KB, Quaresma M, Flaherty KR. (2021) P667. Effects of nintedanib on dyspnoe, cough and quality of life in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: findings from the INBUILD trial. *Pneumologie* 75(S01):S24.
32. Maher TM, Brown KK, Kreuter M, Devaraj A, Walsh SLF, Lancaster LH, Belloli EA, Padilla M, Behr J, Goeldner R-G, Tetzlaff K, Schlenker-Herceg R, Flaherty KR, INBUILD trial investigators. (2022) Effects of nintedanib by inclusion criteria for progression of interstitial lung disease. *Eur Respir J* (59):2004587.
33. Maher T, Cerri S, Hallowell RW, Koschel D, Pope J. (2021) Effect of Nintedanib on Categorical Changes in FVC in Patients with Progressive Fibrosing ILDs: Further Analyses of the INBUILD Trial. *Arthritis Rheumatol.* 73(suppl 10):abstract number 0188.
34. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold A, Seibold J. (2019) The INBUILD Trial of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup with Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 71(suppl 10):Abstract Number: 374.
35. Matteson E, Distler O, Distler J, Kuwana M, Pope J. (2020) Reduced Decline in Forced Vital Capacity in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases (ILDs) Treated with Nintedanib. *Arthritis Rheumatol.* 72(suppl 10):Abstract Number: 1048.
36. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold AM, Seibold J, Mittoo S, Distler O, Dellaripa PF, James A, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty KR. (2020) OP0115. Effect of Nintedanib on

- Progression of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Autoimmune Disease-Related ILDs: Further Data from the INBUILD Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):76–76.
37. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, Dellaripa PF, Aringer M, Pope J, Distler O, James A, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty KR, et al. (2022) Nintedanib in patients with autoimmune disease-related progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup analysis of the INBUILD trial. doi: 10.1002/art.42075. *Arthritis Rheumatol*.
 38. Nambiar A m., Molina-Molina M, Padilla M, Song J w., Mueller H, Stowasser S, Rohr K b., Wells A u., on behalf of the I trial investigators. (2021) Effects of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) by Composite Physiologic Index (CPI). TP28. TP028 APPROACH TO THERAPY IN FIBROSING AND NON-FIBROSING ILD. *Am J Respir Crit Care Med* 203:A1905–A1905.
 39. Patel N, Kaner R, Cerri S, Inoue Y, Mueller H, Rohr K, Stowasser S, Kolb M. (2020) Effect of nintedanib in patients with progressive fibrosing ILDs and preserved lung function at baseline: further analyses of the INBUILD trial. *CHEST* 158(4):A1051–A1052.
 40. Richeldi L, Wells AU, Cottin V, Crestani B, Molina MM, Goeldner R-G, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Inoue Y. (2020) Does excluding subjects with features similar to IPF affect the results of the INBUILD trial of nintedanib? *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):740.
 41. Ryerson C j., Chaudhuri N, Fernández Pérez E r., Kim Y h., Silva R s., Wuyts W a., Müller H, Rohr K b., Kolb M j. (2021) Effect of Nintedanib on Decline in Forced Vital Capacity (FVC) in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) by GAP Stage. A6. A006 HOT TAKES FROM CLINICAL TRIALS IN LUNG DISEASE. *Am J Respir Crit Care Med* 203:A1026–A1026.
 42. Streck M e., Hallowell R w., Kus J, Nunes H, Suda T, Tomassetti S, Mueller H, Rohr K b., Flaherty K r., on behalf of the I trial investigators. (2021) Effect of Nintedanib on Decline in Forced Vital Capacity (FVC) in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) by Time Since Diagnosis. TP28. TP028 APPROACH TO THERAPY IN FIBROSING AND NON-FIBROSING ILD. *Am J Respir Crit Care Med* 203:A1907–A1907.
 43. Swigris J j., Richeldi L, Wijsenbeek M, Kreuter M, Nunes H, Suda T, James A, Rohr K b., Quaresma M, Flaherty K r., on behalf of the I trial investigators. (2020) Effects of Nintedanib on Dyspnea, Cough and Quality of Life in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Findings from the INBUILD Trial. American Thoracic Society International Conference Abstracts B16. ILD THERAPY II. *Am J Respir Crit Care Med* 201:A2754–A2754.
 44. Swigris J, Richeldi L, Wijsenbeek M, Kreuter M, Nunes H. (2020) Poster: Effects of Nintedanib on Dyspnea, Cough and Quality of Life in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Findings from the INBUILD Trial. Dostęp: https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020_eposter/attendee/eposter_1/poster/8307 (3.9.2021).
 45. Valenzuela C, Maher TM, Bonella F, Pesci A, JounEAU S, Patel NM, Pérez ERF, Goeldner R-G, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Quaresma M, Cottin V. (2020) Effects of nintedanib in patients with progressive fibrosing ILDs and differing baseline FVC: further analyses of the INBUILD trial. *European Respiratory Journal* 56(suppl 64):4577.
 46. Volkmann E, Castellví I, Johnson S, Matteson E, Distler J, Seibold J, Costabel U, James A, Coeck C, Quaresma M, Cottin V. (2020) SAT0157. Nintedanib Dose Adjustments and Adverse Events in Patients with Progressive Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases in the Inbuild Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):1019–1019.
 47. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Kolb M, INBUILD trial investigators. (2020) Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 8(5):453–460.
 48. EMA. (2020) EMA/315975/2020. Assessment report. Ofev (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (3.9.2021).
 49. FDA. (2020) FDA Center for Drug Evaluation and Research. OFEV nintedanib. Treatment for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. Application number: 205832Orig1s013. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/205832Orig1s013.pdf (3.9.2021).
 50. NICE. (2021) Single Technology Appraisal. Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10520/documents/committee-papers> (3.9.2021).
 51. CADTH. (2021) Clinical Review Report: Nintedanib (Ofev). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572456/> (6.9.2021).
 52. ClinicalTrials.gov. (2020) NCT02999178. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) (INBUILD®). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178> (3.9.2021).

53. EU Clinical Trials Register. (2020) EudraCT 2015-003360-37. INBUILD®: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003360-37/results> (3.9.2021).
54. Boehringer Ingelheim mystudywindow.com. (2019) BI 1199-0247. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Dostęp: <https://www.mystudywindow.com/trial/completed/133916/1199-0247> (3.9.2021).
55. Wuyts WA, Bonella F, Chaudhuri N, Varone F, Antin-Ozerkis D. (2021) Continued nintedanib treatment in patients with progressive fibrosing ILDs: interim analysis of INBUILD-ON. Poster developed for the European Respiratory Society International Congress, 5–8 September 2021. Poster ID 2538. Dostęp: <https://live.ersnet.org/poster/ers/ers2021/en-GB> (7.10.2021).
56. Matteson E, Antin-Ozerkis D, Bonella F, Chaudhuri N, Cottin V. (2021) Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases: Data from INBUILD-ON. *Arthritis Rheumatol.* 73(suppl 10):abstract number 0186.
57. ClinicalTrials.gov. (2021) NCT03820726. A Follow-up Study Investigating Long Term Treatment With Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820726> (3.9.2021).
58. 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.
59. Koppurapu V s. r., Zemkova Y, Barber D, Shin K m., Laroia A, Lee C h., Ussavarungsi K. (2021) Antifibrotic Therapy in Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Analysis at a Tertiary Referral Institution. American Thoracic Society International Conference Abstracts TP28. TP028 APPROACH TO THERAPY IN FIBROSING AND NON-FIBROSING ILD. *Am J Respir Crit Care Med* 203:A1908–A1908.
60. Narváez J, Vicens-Zygmunt V, Alegre J-J, Herrera-Lara S, Nolla J-M, Molina-Molina M. (2020) Nintedanib for the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology (Oxford)* 59(12):3983–3986.
61. EMA. (2021) Summary of risk management plan for Ofev (nintedanib). Last updated 25.01.2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (13.10.2021).
62. EMA. (2021) Summary of risk management plan for Vargatef (nintedanib) Last updated 08.03.2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (13.10.2021).
63. EMA. (2019) PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 July 2019 PRAC meeting (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf (13.10.2021).
64. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (13.10.2021).
65. MHRA. (2020) Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection> (13.10.2021).
66. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (13.10.2021).
67. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research. Ofev (nintedanib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=839> (13.10.2021).
68. EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 lipca 2017 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2017-prac_pl.pdf (14.12.2021).
69. EMA. (2021) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8-11 lutego 2021 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-february-2021_pl.pdf (14.12.2021).
70. URPL. (2018) Dichlorek radu (223) (Xofigo): przeciwwskazane stosowanie w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Xofigo%20DHPC%2014_03_2018.pdf (14.12.2021).

71. URPL. (2017) Dichlorek radu (223) (Xofigo): zwiększone ryzyko złamań i zgonów w randomizowanym badaniu klinicznym z Xofigo stosowanym w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/2017-12-07%20Xofigo%20DHPC.pdf> (14.12.2021).
72. MHRA. (2018) Xofigo (radium-223-dichloride): new restrictions on use due to increased risk of fracture and trend for increased mortality seen in clinical trial. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/xofigo-radium-223-dichloride-new-restrictions-on-use-due-to-increased-risk-of-fracture-and-trend-for-increased-mortality-seen-in-clinical-trial> (14.12.2021).
73. EMA. (2015) CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included). Methylprednisolone. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/methylprednisolone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00002026/201411_en.pdf (15.12.2021).
74. URPL. (2017) Nowe przeciwwskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter-Solu-Medrol%202017%2008%2021.pdf> (15.12.2021).
75. MHRA. (2017) Methylprednisolone injectable medicine containing lactose (Solu-Medrone 40 mg): do not use in patients with cows' milk allergy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylprednisolone-injectable-medicine-containing-lactose-solu-medrone-40-mg-do-not-use-in-patients-with-cows-milk-allergy> (15.12.2021).
76. MHRA. (2016) Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects> (15.12.2021).
77. FDA. (2016) October - December 2016 Report | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (15.12.2021).
78. EMA. (2022) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (3.3.2022).
79. WHO. (2022) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (3.3.2022).
80. Maher T m., Bendstrup E, Kreuter M, Martinez F j., Sime P j., Stowasser S, Voss F, Stock C. Decline in Forced Vital Capacity as a Surrogate for Mortality in Patients with Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *American Thoracic Society International Conference Abstracts*; 1 maj 2021; TP26. TP026 DIAGNOSIS, ASSESSMENT, AND PROGNOSIS OF FIBROTIC ILD, A1851–A1851.
81. PEX PharmaSequence Sp. z o.o. (2021) Economedica. Nieidiopatyczne włóknienie płuc. Raport z wyników badania syndykatowego. Dostęp: https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX--Economedica_wlokniecie-pluc--Raport-badania.pdf (15.12.2021).
82. Bruni T, Varone F. (2020) The adoption of nintedanib in systemic sclerosis: the SENSICIS study. *Breathe* 16(2):.
83. AOTMiT. (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. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/122/AWA/122_OT.4231.40.2021_Ofev_21.11.10_BI P_REOPTR.pdf (6.12.2021).
84. Vasakova M, Sterclova M, Mogulkoc N, Lawandowska K, Müller V, Hajkova M, Jovanovic D, Tekavec-Trkanjec J, Kramer M, Studnicka M, Stoeva N, Littnerova S, Hejduk K, Dusek L. Long-term overall survival and progression-free survival in idiopathic pulmonary fibrosis treated by pirfenidone or nintedanib or their switch. Real world data from the EMPIRE registry. *European Respiratory Society Annual Meeting*; 28 wrzesień 2019; Madrid, Spain. *European Respiratory Journal*,54:PA4720.
85. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, Quaresma M, Stowasser S, Richeldi L. (2019) Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respiratory Research* 6(1):e000397.
86. Richeldi L, Cottin V, Bois RM du, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. (2016) Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med* 113:74–79.
87. Martinez FJ, Costabel U, Jenkins RG, Belperio JA, Kitamura H. P585. Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Fibrosing ILDs: A Comparison of the INBUILD and INPULSIS Trials. *ATS 2020 Virtual. Session A37 - ILD THERAPY I*. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/8998/presentation/9985> (6.10.2021).
88. Valenzuela C, Assassi S, Bonella F, Maher TM, Loaiza L, Tschoepe I, Orsatti L, Kolb M. (2021) Safety and tolerability of nintedanib in patients with fibrosing interstitial lung diseases (ILDs): pooled data from four trials. Poster developed for the European Respiratory Society International Congress, 5–8 September 2021. Poster ID 2539. Dostęp: <https://live.ersnet.org/poster/ers/ers2021/en-GB> (7.10.2021).

89. Crestani B, Quaresma M, Kaye M, Ogura T, Stansen W, Stowasser S, Kreuter M. (2018) Long-term nintedanib treatment in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): final data from INPULSIS-ON. *European Respiratory Journal* 52(suppl 62):
90. AOTMiT. (2021) 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)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/122/REK/2021_11_23_BP_rekomendacja_nr_126_2021_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf (21.12.2021).

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	15
Tabela 2.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	21
Tabela 3.	Publikacje do badań efektywności rzeczywistej nintedanibu dodatkowo włączone do analizy klinicznej.....	23
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania INBUILD leczonych NIN + SoC lub PLC + SoC	24
Tabela 5.	Terapie stosowane w badaniu INBUILD.....	25
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badania INBUILD wg skali Cochrane.....	26
Tabela 7.	Porównanie kryteriów kwalifikacji, czasu trwania leczenia i zaprzestania leczenia oraz dawkowania w proponowanym programie lekowym z populacją i warunkami badania INBUILD	29
Tabela 8.	Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	36
Tabela 9.	Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – część A badania.....	38
Tabela 10.	Czas do wystąpienia spadku FVC względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – część A oraz B badania	38
Tabela 11.	Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	39
Tabela 12.	Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	42
Tabela 13.	Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD.....	42
Tabela 14.	Czas do progresjiILD ^a lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	44
Tabela 15.	Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	45
Tabela 16.	Zaprzestanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	46
Tabela 17.	Redukcja dawek oraz tymczasowe przerwanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	47
Tabela 18.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	48
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	49
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów w całkowitym czasie trwania badania (analiza pośrednia) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD.....	50
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem raportowane u >1,5% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	50
Tabela 22.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >1% pacjentów do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD.....	51
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane związane z biegunką raportowane do 52. tyg. trwania badania dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	52
Tabela 24.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza K-BILD – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	53
Tabela 25.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza L-PF – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	54

Tabela 26.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	55
Tabela 27.	Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) [ml] po 60 tyg. terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON	56
Tabela 28.	Bezpieczeństwo terapii ogółem raportowane dla terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON (n/N (%)).....	57
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane raportowane u >10% pacjentów dla terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON (%).....	57
Tabela 30.	Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Koppurapu 2021)	58
Tabela 31.	Zmiana FVC [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)	58
Tabela 32.	Zmiana DLCO [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)	59
Tabela 33.	Zaprzestanie terapii NIN + SoC stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020).....	60
Tabela 34.	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane dla terapii NIN + SoC stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020).....	60
Tabela 35.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2021 [58].....	65
Tabela 36.	Skala oceny wiarygodności przeglądu systematycznego (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	65
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	74
Tabela 38.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla nintedanibu ..	85
Tabela 39.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla nintedanibu.....	86
Tabela 40.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla nintedanibu	86
Tabela 41.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, czasopism, konferencji naukowych oraz agencji i producentów leków.....	88
Tabela 42.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	90
Tabela 43.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej włączonych dodatkowo do analizy klinicznej – podstawowe informacje	107
Tabela 44.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej włączonych dodatkowo do analizy klinicznej – populacja, interwencja, metodyka oraz ocena wiarygodności	107
Tabela 45.	Rodzaj choroby podstawowej u pacjentów włączonych do badania INBUILD (n/N (%)) ..	110
Tabela 46.	Terapie stosowane w badaniu INBUILD w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (n/N (%))	111
Tabela 47.	Terapie stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby (ang. <i>clinically significant deterioration</i>)*, rozpoczęte w czasie trwania badania INBUILD (n/N (%))	112
Tabela 48.	Terapie stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby (ang. <i>clinically significant deterioration</i>)* oraz terapie nie dozwolone** w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, w trakcie stosowania badanego leku i/lub po zaprzestaniu terapii w ciągu 52 tyg. trwania badania (n/N (%)).....	113
Tabela 49.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (n/N (%))	113
Tabela 50.	Ekspozycja na leczenie dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD.....	114
Tabela 51.	Utrata z badania (pacjenci, którzy nie ukończyli 52 tyg. obserwacji) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (n/N (%))	114
Tabela 52.	Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nie leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	114
Tabela 53.	Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie terapii dopuszczanych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby ^a lub terapii zabronionych ^b	115

Tabela 54.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (<i>baseline</i>) odsetków wartości należnej FVC.....	116
Tabela 55.	Zdarzenia niepożądane raportowane z częstością >10 zdarzeń na 100 pacjento-lat w całkowitym czasie trwania badania (analiza finalna) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	117
Tabela 56.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane z częstością >2 zdarzeń na 100 pacjento-lat w całkowitym czasie trwania badania (analiza finalna) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD.....	117
Tabela 57.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	121
Tabela 58.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan do 26 lutego 2022 roku) [78]	122
Tabela 59.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na marzec 2022 roku) [79].....	122

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	21
Rysunek 2.	Przebieg badania INBUILD	27

Wykresy

Wykres 1.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – skorygowana różnica między grupami w 52. tyg.	37
Wykres 2.	Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – wykres ramka-wąsy dla skorygowanej różnicy między grupami w 52. tyg.	37
Wykres 3.	Spadek FVC dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – zmiana FVC względem wartości wyjściowych [ml] w okresie 52 tyg. badania.....	38
Wykres 4.	Skumulowany odsetek pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	39
Wykres 5.	Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – podgrupy ze względu na płeć, wiek, rasę, FVC oraz rodzaj choroby podstawowej.....	41
Wykres 6.	Analiza w warstwach dla spadku FVC [ml/rok] w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – podgrupy ze względu na rodzaj choroby podstawowej....	41
Wykres 7.	Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza pośrednia.....	43
Wykres 8.	Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza finalna.....	43
Wykres 9.	Czas do progresjiILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (analiza pośrednia).....	44
Wykres 10.	Czas do progresjiILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (analiza finalna).....	44
Wykres 11.	Czas do wystąpienia zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza pośrednia	45
Wykres 12.	Czas do wystąpienia zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza finalna	46
Wykres 13.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza L-PF – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	54
Wykres 14.	Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza PF-IQOLS – absolutna zmiana względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD	55

- Wykres 15. Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) [ml] w kolejnych punktach czasowych terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON 56
- Wykres 16. Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nie leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 115
- Wykres 17. Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) odsetków wartości należnej FVC 116

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 38.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla nintedanibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	nintedan b	1 175	1 246	1 315
#2	nintedanib [Supplementary Concept]	633	687	724
#3	nintedan b [MeSH Terms]	0	0	0
#4	BIBF1120	1 190	1 261	1 331
#5	"BIBF 1120"	80	79	79
#6	"BIBF-1120"	80	79	79
#7	ofev	1 179	1 250	1 320
#8	vargatef ^a	1 177	1 248	1 317
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1 208	1 279	1 350
#10	ILD	5 376	5 675	5 874
#11	"interstitial lung disease"	11 536	12 055	12 413
#12	interstitial*	110 970	112 872	114 186
#13	lung	972 995	990 596	1 002 987
#14	pulmonary	1 423 085	1 448 508	1 466 013
#15	pneumon*	313 230	318 900	322 753
#16	#13 OR #14 OR #15	1 624 508	1 653 404	1 373 207
#17	#12 AND #16	38 056	39 009	39 634
#18	fibros*	258 641	264 158	286 016
#19	fibrot*	32 212	33 227	33 912
#20	#13 OR #14	1 423 085	1 448 508	1 466 013
#21	#18 OR #19	270 527	276 328	280 380
#22	#20 AND #21	72 162	73 805	74 930
#23	"Lung Diseases, Interstitial"[MeSH Terms]	58 052	79 573	80 541
#24	#10 OR #11 OR #17 OR #22 OR #23	140 323	142 927	144 714
#25	#9 AND #24	793	848	902
#26	#9 AND #24 Filters: from 2021/8/13 - 3000/12/12	x	63	60
Data przeszukania: 13 sierpnia 2021 roku				
Data aktualizacji 1: 13 grudnia 2021 roku				
Data aktualizacji 2: 3 marca 2022 roku				

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 39.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla nintedanibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	nintedan b AND [embase]/lim	4 035	4 258	4 423
#2	'nintedanib'/exp AND [embase]/lim	3 863	4 074	4 231
#3	bibf1120 AND [embase]/lim	94	95	96
#4	'bibf 1120' AND [embase]/lim	550	556	557
#5	'bibf-1120' AND [embase]/lim	550	556	557
#6	ofev AND [embase]/lim	105	111	111
#7	vargatef AND [embase]/lim ^a	111	114	116
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4 078	4 301	4 466
#9	ild AND [embase]/lim	11 211	11 695	12 056
#10	'interstitial lung disease' AND [embase]/lim	28 515	29 632	30 421
#11	interstitial* AND [embase]/lim	163 777	167 684	170 140
#12	lung AND [embase]/lim	1 612 906	1 650 939	1 673 713
#13	pulmonary AND [embase]/lim	812 901	831 153	842 418
#14	pneumon* AND [embase]/lim	412 461	424 738	432 200
#15	#12 OR #13 OR #14	2 106 467	2 157 181	2 187 934
#16	#11 AND #15	65 376	67 449	68 808
#17	fibros* AND [embase]/lim	389 936	400 949	406 861
#18	fibrot* AND [embase]/lim	48 942	50 492	51 366
#19	#12 OR #13	1 859 925	1 903 703	1 930 158
#20	#17 OR #18	405 441	416 889	423 064
#21	#19 AND #20	121 146	124 532	126 522
#22	'interstitial lung disease'/exp AND [embase]/lim	80 774	83 094	84 693
#23	#9 OR #10 OR #16 OR #21 OR #22	192 003	197 434	200 726
#24	#8 AND #23	2 291	2 428	2 541
#25	#8 AND #23 AND [13-8-2021]/sd	x	185	128
Data przeszukania: 13 sierpnia 2021 roku				
Data aktualizacji 1: 13 grudnia 2021 roku				
Data aktualizacji 2: 3 marca 2022 r.				

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tabela 40.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla nintedanibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#1	nintedanib	602	632	639
#2	BIBF1120	20	20	20
#3	"BIBF 1120"	98	98	98
#4	BIBF-1120	98	98	98

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1	Aktualizacja 2
#5	ofev	12	12	12
#6	vargatef ^a	18	18	18
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	638	668	675
#8	ILD	657	702	720
#9	"interstitial lung disease"	1 153	1 211	1 261
#10	interstitial*	4 661	4 801	4 909
#11	lung	77 882	79 721	81 317
#12	pulmonary	58 657	59 802	60 616
#13	pneumon*	22 219	22 747	23 484
#14	#11 OR #12 OR #13	123 179	125 907	128 362
#15	#10 AND #14	2 467	2 557	2 630
#16	f bros*	16 188	16 563	16 849
#17	f brot*	1 214	1 263	1 296
#18	#11 OR #12	108 925	111 312	113 336
#19	#16 OR #17	16 709	17 105	17 401
#20	#18 AND #19	5 815	5 949	6 049
#21	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	801	826	1 220
#22	#8 OR #9 OR #15 OR #20 OR #21	7 810	8 011	8 171
#23	#7 AND #22	379	405	406
#24	#7 AND #22 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present	x	27	x
#25	#7 AND #22 with Cochrane Library publication date from Dec 2021 to present	x	x	4
Data przeszukania: 13 sierpnia 2021 roku				
Data aktualizacji: 13 grudnia 2021 roku				
Data aktualizacji: 3 marca 2022 roku				

Nie odnaleziono MeSH dla hasła nintedanib w bazie Cochrane.

a) Nazwa preparatu zarejestrowana w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

A.2. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł informacji naukowej

Tabela 41.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, czasopism, konferencji naukowych oraz agencji i producentów leków

Nazwa	Źródło/link	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
Towarzystwa naukowe				
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)	http://ptchp.org/	nintedanib Ofev INBUILD	0 (0) 0 (0) 0 (0)	
European Respiratory Society (ERS)	https://www.ersnet.org/	nintedanib Ofev INBUILD	4 (0) 1 (0) 3 (0)	
European Lung Foundation (ELF)	https://www.europeanlung.org/en/	nintedanib Ofev INBUILD	1 (0) 0 (0) 0 (0)	
British Thoracic Society (BTS)	https://www.brit-thoracic.org.uk/	nintedanib Ofev INBUILD	0 (0) 0 (0) 0 (0)	
British Lung Foundation (BLF)	https://www.blf.org.uk/	nintedanib Ofev INBUILD	22 (0) 8 (0) 0 (0)	
Irish Thoracic Society (ITS)	https://irishthoracicsociety.com/ https://irishthoracicsociety.com/its-scientific-meeting-2021/	przeszukanie ręczne	0 (0)	03.09.2021/ 13.12.2021/ 04.03.2022
American Thoracic Society (ATS)	https://www.thoracic.org/	nintedanib AND PF-ILD Ofev INBUILD	26 (0) 18 (0) 7 (4)	
American Lung Association	https://www.lung.org/	nintedanib Ofev INBUILD	2 (0) 4 (0) 0 (0)	
Canadian Thoracic Society (CTS)	https://cts-sct.ca/ https://www.tandfonline.com/loi/ucts20 https://cts-sct.ca/crc/call-for-abstracts/	przeszukanie ręczne	0 (0)	
TSANZ – Thoracic Society of Australia and New Zealand	https://www.thoracic.org.au/	nintedanib Ofev INBUILD	2 (0) 0 (0) 0 (0)	
Lung Foundation Australia	https://lungfoundation.com.au/	nintedanib Ofev INBUILD	3 (0) 2 (0) 0 (0)	
Czasopisma				
Advances in Respiratory Medicine	https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine	nintedanib Ofev INBUILD	6 (0) 0 (0) 0 (0)	03.09.2021/ 13.12.2021/ 04.03.2022
European Respiratory Journal	https://erj.ersjournals.com/ https://openres.ersjournals.com/ https://err.ersjournals.com/	przeszukanie ręczne	7 (7)	

Nazwa	Źródło/link	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
ATS Journals	https://www.atsjournals.org/doi/book/10.1164/ajrccm-conference.2021 https://www.atsjournals.org/doi/book/10.1164/ajrccm-conference.2021.TP26 https://www.atsjournals.org/doi/book/10.1164/ajrccm-conference.2020 https://www.atsjournals.org/toc/ajrccm/0/ja https://www.atsjournals.org/toc/annalsats/0/ja	przeszukanie ręczne	9 (9)	
Journal of Thoracic Disease	https://jtd.amegroups.com/	nintedanib Ofev INBUILD	1 (0) 0 (0) 0 (0)	
BMJ Open Respiratory Research	https://bmjopenrespres.bmj.com/	nintedanib Ofev INBUILD	30 (1) 3 (0) 0 (0)	
Thorax	https://thorax.bmj.com/	nintedanib AND PF-ILD Ofev AND PF-ILD INBUILD	2 (0) 0 (0) 2 (0)	
Konferencje/kongresy				
ERS International Congress	https://www.ersnet.org/congress-and-events/congress/ https://www.ers-education.org/events/international-congress/virtual-2020	przeszukanie ręczne	5 (5)	
ATS International Conference	https://conference.thoracic.org/ https://conference.thoracic.org/program/session-information/ild-ipf.php https://conference.thoracic.org/program/abstract-search.php https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/8998 https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020 eposter https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020 eposter https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020 eposter https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020 eposter	przeszukanie ręczne	15 (15)	03.09.2021/ 13.12.2021/ 04.03.2022
ACR Convergence	https://acrabstracts.org/	przeszukanie ręczne	3 (3)	
Interstitial Lung Disease Drug Development Summit	https://ild-summit.com/	przeszukanie ręczne	0 (0)	
Interstitial Lung Diseases Interdisciplinary Network	https://ild-in.org.uk/	przeszukanie ręczne	0 (0)	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
NICE	https://www.nice.org.uk/	nintedanib Ofev	15 (1) 1 (0)	
FDA	https://www.fda.gov/	nintedanib Ofev	69 (1) 42 (1)	03.09.2021/ 13.12.2021/ 04.03.2022
EMA	https://www.ema.europa.eu/	nintedanib AND PF-ILD Ofev AND PF-ILD	115 (1) 65 (1)	

Nazwa	Źródło/link	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov/	nintedanib AND PF-ILD Ofev AND PF-ILD	4 (1) 4 (1)	
EudraCT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	nintedanib Ofev	55 (1) 13 (1)	
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
Boehringer Ingelheim	https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials	Medicine: nintedanib Condition: Interstitial Lung Disease	1 (1)	03.09.2021/ 13.12.2021/ 04.03.2022

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 42.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Bonella 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Consistent effect of nintedanib on reducing FVC decline across interstitial lung diseases (ILDs)	Bonella, F.; Maher, T.M.; Cottin, V.; Valenzuela, C.; Wijsenbeek, M.; Voss, F.; Rohr, K.B.; Stowasser, S.	European Respiratory Journal. 2020;56:
2.	Brown 2020b	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases	Brown K.K.; Martinez F.J.; Walsh S.L.F.; Thannickal V.J.; Prasse A.; Schlenker-Herzeg R.; Goeldner R.G.; Clerisme-Beaty E.; Tetzlaff K.; Cottin V.; Wells A.U.	European Respiratory Journal. 2020;55:
3.	Cottin 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: A milestone in the management of interstitial lung diseases	Cottin V.	European Respiratory Review. 2019;28:
4.	Gibson 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease.	Gibson, Charlisa D; Kugler, Matthias C; Deshwal, Himanshu; Munger, John S; Condos, Rany	Lung. 2020 Jun 26. doi: 10.1007/s00408-020-00370-1.
5.	Goldberg 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Understanding Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease through Therapeutic Trials.	Goldberg, Hilary J	N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1775-1777. doi: 10.1056/NEJMe1911794. Epub 2019 Sep 29.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	Goodwin 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Supportive care of patients with fibrosing interstitial lung disease: Answering a great clinical need	Goodwin, A.T.; Saini, G.	Breathe. 2020;16:1-4
7.	Jirru 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Hope in patients with progressive fibrosis interstitial lung disease (PF-ILD)	Jirru E; Zappetti D	Clinical pulmonary medicine. 2020;27:37-38
8.	Maher 2021c	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Decline in forced vital capacity as a surrogate for mortality in patients with fibrosing interstitial lung diseases	Maher, T.M.; Bendstrup, E.; Kreuter, M.; Martinez, F.J.; Sime, P.J.; Stowasser, S.; Voss, F.; Stock, C.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203:
9.	Schmid 2021a	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Exposure-safety analyses of nintedanib in patients with chronic fibrosing interstitial lung disease.	Schmid, Ulrike; Weber, Benjamin; Sarr, Celine; Freiwald, Matthias	BMC Pulm Med. 2021 Jul 21;21(1):244. doi: 10.1186/s12890-021-01598-0.
10.	Schmid 2021b	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Exposure-efficacy analyses of nintedanib in patients with chronic fibrosing interstitial lung disease.	Schmid, Ulrike; Weber, Benjamin; Magnusson, Mats O; Freiwald, Matthias	Respir Med. 2021 Apr-May;180:10636-9. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106369. Epub 2021 Mar 14.
11.	Shumar 2021	Metodyka	Praca poglądowa	Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD.	Shumar, John N; Chandel, Abhimanyu; King, Christopher S	J Clin Med. 2021 May 25;10(11):2285. doi: 10.3390/jcm10112285.
12.	Singh 2020	Metodyka	Wytuczne praktyki klinicznej w terapii ILD	Management of interstitial lung diseases: A consensus statement of the Indian Chest Society (ICS) and National College of Chest Physicians (NCCP)	Singh, S.; Sharma, B.; Bairwa, M.; Gothi, D.; Desai, U.; Joshi, J.; Talwar, D.; Singh, A.; Dhar, R.; Sharma, A.; Ahluwalia, B.; et al.	Lung India. 2020;37:359-378
13.	Torrise 2019	Metodyka	Analiza pojedynczych przypadków pacjentów z PF-ILD leczonych przeciwfibrotycznie (tyko jeden pacjent otrzymujący NIN)	Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases.	Torrise, Sebastiano Emanuele; Kahn, Nicolas; Wälscher, Julia; Sarmand, Nilab; Polke, Markus; Lars, Kehler; Eichinger, Monika; Heussel, Claus Peter; et al.	BMC Pulm Med. 2019 Nov 12;19(1):213. doi: 10.1186/s12890-019-0937-0.
14.	Varone 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease A Proposed Integrated Algorithm for Management	Varone, F.; Sgalla, G.; Iovene, B.; Richeldi, L.	Annals of the American Thoracic Society. 2020;17:1199-1203
15.	Wollin 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases	Wollin, L.; Distler, J.H.W.; Redente, E.F.; Riches, D.W.H.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Maher, T.M.; Ko b, M.	European Respiratory Journal. 2019;54:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	Wongkamjana 2020a	Metodyka	Praca pogładowa	Progressive fibrosing interstitial lung disease: treatable traits and therapeutic strategies.	Wongkamjana, Amornpun; Scallan, Ciaran; Kolb, Martin R J	Curr Opin Pulm Med. 2020 Jul 9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000712.
17.	Wongkamjana 2020b	Metodyka	Praca pogładowa	Progressive fibrosing interstitial lung disease: We know it behaves badly, but what does that mean?	Wongkamjana, A.; Ryerson, C.J.	European Respiratory Journal. 2020;55:
18.	EUCTR2018-004530-14-GR 2019	Populacja	Opis metodyki do badania obejmującego populację pediatryczną z włókniejącąILD	A study to find out how nintedanib is taken up in the body and how well it is tolerated in children and adolescents with Interstitial Lung Disease (ILD)	EUCTR2018-004530-14-GR	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004530-14-GR . 2019;:
19.	Holtze 2018	Populacja	Analiza pacjentów z IPF leczonych NIN	Description and predictors of antifibrotic medication use among patients enrolled in the pulmonary fibrosis foundation patient registry (pff-pr)	Holtze C.; Limb S.; Stauffer J.L.; Raimundo K.; Pan W.; Freiheit E.; Moore J.; Flaherty K.R.; Kim H.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197:
20.	Kreuter 2016a	Populacja	Brak informacji o fenotypie postępującymILD (rejestr epidemiologiczny charakteryzujący pacjentów zILD w Niemczech)	Interims analysis of the EXCITINGILD registry (registry for exploring clinical and epidemiological characteristics of interstitial lung diseases)	Kreuter M.; Herth F.J.F.; Wacker M.; Hammerl P.; Wiederhold C.; Leidl R.; Hellmann A.; Pfeifer M.; Behr J.; Witt S.; Kauschka D.; Marcus	European Respiratory Journal. 2016;48:
21.	Kreuter 2016b	Populacja	Brak informacji o fenotypie postępującymILD (rejestr epidemiologiczny charakteryzujący pacjentów zILD w Niemczech)	Interim analysis of the exciting-ILD registry (registry for exploring clinical and epidemiological characteristics of interstitial lung diseases)	Kreuter M.; Wacker M.; Hammerl P.; Wiederhold C.; Kabitz H.-J.; Leidl R.; Pfeifer M.; Behr J.; Kauschka D.; Günther A.; Herth F.; Markart P.	QJM. 2016;109:S55
22.	Kreuter 2018	Populacja	Brak informacji o fenotypie postępującymILD (rejestr epidemiologiczny charakteryzujący pacjentów zILD w Niemczech)	Diagnosis and management of patients with interstitial lung disease (ILD) in clinical practice in germany: Exciting-ILD registry	Kreuter M.; Herth F.J.F.; Witt S.; Kabitz H.; Hagemeyer L.; Hammerl P.; Esselmann A.; Wiederhold C.; Skowasch D.; et al.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197:
23.	Siani 2020	Populacja	Przegląd systematyczny nie obejmujący populacji pacjentów z PF-ILD	Pharmacological Treatment of Fibrosis: a Systematic Review of Clinical Trials	Siani, A.	SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020;2:531-550
24.	Torrise 2020	Populacja	Populacja pacjentów z niesklasyfikowanymi rodzajamiILD (brak informacji o fenotypie postępującym)	Unraveling unclassifiable interstitial lung disease - a multicenter approach	Torrise, S.E.; Hyldgaard, C.; Kronborg-White, S.; Ganter, C.; Kreuter, M.; Bendstrup, E.	European Respiratory Journal. 2020;56:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
25.	Wälscher 2020	Populacja	Analiza obejmująca pacjentów z ILD (brak informacji o fenotypie postępującym)	Hospitalisation patterns of patients with interstitial lung disease in the light of comorbidities and medical treatment- A German claims data analysis	Wälscher J.; Witt S.; Schwarzkopf L.; Kreuter M.	Respiratory Research. 2020;21:
26.	Baumgarten 2018	Interwencja	Analiza obejmująca pacjentów z ILD inną niż IPF leczonych przeciwfibrotycznie (brak informacji o fenotypie postępującym)	The addition of antifibrotic medications to mycophenolate in the treatment of non-ipf interstitial lung disease	Baumgarten D.; Zhao H.; Criner G.J.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197:
27.	Hoffmann-Vold 2019	Interwencja	Brak pacjentów leczonych NIN (populacja pacjentów leczonych immunosupresyjnie)	Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease.	Hoffmann-Vold, Anna-Maria; Weigt, S Samuel; Saggarr, Rajan; Palchevskiy, Vyacheslav; Volkmann, Elizabeth R; Liang, Lloyd L; Ross, David; Ardehali, Abbas; Lynch, Joseph P 3rd; Belperio, John A	EBioMedicine. 2019 Dec;50:379-386. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.050. Epub 2019 Nov 12.
28.	Ito 2021	Interwencja	Analiza łączna obejmująca pacjentów leczonych NIN (23%) oraz pirfenidonem (77%) w populacji PF-ILD (brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych NIN)	Prognosis in non-ipf with progressive fibrotic phenotype results in similar prognosis in ipf	Ito, T.; Takei, R.; Sasano, H.; Yamano, Y.; Yokoyama, T.; Matsuda, T.; Kimura, T.; Furukawa, T.; Johkoh, T.; Fukuoka, J.; Kondoh, Y.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203:
29.	Lau 2021	Interwencja	Analiza łączna obejmująca pacjentów leczonych przeciwfibrotycznie (brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia przeciwfibrotycznego, brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych NIN)	Patterns of follow up and rates of transplant referral in patients with interstitial lung disease on antifibrotics in the southern california region	Lau, C.; Thai, T.; Cerro Chiang, G.C.; Wei, K.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203:
30.	Llanos-Gonzalez 2019	Interwencja	Analiza łączna obejmująca pacjentów leczonych NIN (29%) oraz pirfenidonem (71%) w populacji PF-ILD (brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych NIN)	Antifibrotic treatment in progressive non-IPF fibrotic interstitial lung diseases	Llanos-Gonzalez A.B.; Martinez J.B.; Pelocche G.B.; Suarez-Cuartin G.; Zygmunt V.V.; Planas-Cerezales L.; Lopez J.M.P.; Martin L.P.; Masanes R.J.; Zamora N.P.; Gil S.G.; Sargatal J.D.; Gonzalez A.M.; Fernandez O.A.; Molina M.M.	European Respiratory Journal. 2019;54:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
31.	Simpson 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia (rejestr epidemiologiczny pacjentów z PF-ILD w Wielkiej Brytanii)	The incidence of Progressive Fibrotic Interstitial Lung Diseases (PFILD) treatable with oral-antifibrotic therapy in a UK Specialist Interstitial Lung Disease clinic	Simpson, T.; West, A.	European Respiratory Journal. 2020;56:
32.	Simpson 2021	Interwencja	Analiza łączna obejmująca pacjentów leczonych immunosupresyjnie oraz przeciwfibrotycznie (2% pacjentów leczonych NIN, brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych NIN)	The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK.	Simpson, Thomas; Barratt, Shaney L; Beirne, Paul; Chaudhuri, Nazia; Crawshaw, Anjali; Crowley, Louise E; Fletcher, Sophie; Gibbons, Michael A; Hallchurch, Philippa; et al.	Eur Respir J. 2021 Jul 8;58(1):210022 1. doi: 10.1183/13993003.00221-2021. Print 2021 Jul.
33.	Fabre 2020	Inne	Komentarz do publikacji głównej badania INBUILD, nie zawierający dodatkowych wyników badania (list do redakcji)	Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases	Fabre, Aurelie; Nicholson, Andrew G	N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):780. doi: 10.1056/NEJMc1917224.
34.	Flaherty 2020b	Inne	Komentarz do publikacji głównej badania INBUILD, nie zawierający dodatkowych wyników badania (odpowiedź autora na list do redakcji)	Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Reply.	Flaherty, Kevin R; Wells, Athol U; Brown, Kevin K	N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):781. doi: 10.1056/NEJMc1917224.
35.	Hadjiski 2020	Inne	Publikacja w języku niemieckim	[Nintedanib in progressive interstitial lung diseases].	Hadjiski, D	Z Rheumatol. 2020 May;79(4):393-394. doi: 10.1007/s00393-020-00782-7.
36.	Inoue 2019	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	The inbuild trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup of Asian patients	Inoue Y; Wells AU; Song JW; Xu Z; Kitamura H; Suda T; Okamoto M; Schlenker-Herceg R; Kolb M; Brown KK; et al.	Respirology (Carlton, Vic.). 2019;24:87-88
37.	Inoue 2021	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (populacja azjatycka)	Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: Subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 INBUILD trial	Inoue Y; Suda T; Kitamura H; Okamoto M; Azuma A; et al.	Respir Med. 2021 Oct;187:106574. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106574. Epub 2021 Aug 12.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
38.	Kao 2020	Inne	Komentarz do publikacji głównej badania INBUILD, nie zawierający dodatkowych wyników badania (list do redakcji)	Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.	Kao, Jui-Hung; Huang, Hsin-Tuan; Li, Ko-Jen	N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):780-781. doi: 10.1056/NEJMc1917224.
39.	Koppurapu 2021	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Antifibrotic therapy in fibrosing interstitial lung disease: A retrospective analysis at a tertiary referral institution	Koppurapu, V.S.; Zemkova, Y.; Barber, D.; Shin, K.; Laroia, A.; Lee, C.; Ussavarungsi, K.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203:
40.	Kreuter 2021d	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (analiza ze względu na wyjściową liczbę monocytów)	Association between monocyte count and ILD progression in subjects with fibrosing ILDs: data from the INBUILD trial	Kreuter M.; Maher TM.; Ichikado K.; Oldham JM.; Valenzuela C., et al.	31st Int Cong of the European Respiratory Society (ERS), Virtual, 05 Sep 2021 - 08 Sep 2021
41.	Kuwana 2020	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (populacja pacjentów z Japonii)	Effects of nintedanib on patient-reported outcomes in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: sub-analysis of INBUILD	Kuwana M; Inoue Y; Inase N; Makino S; Takizawa A; Takenouchi K; Rohr K; Schlenker-Herceg R; Takeuchi T	International journal of rheumatic diseases. 2020;23:39-
42.	Markart 2020	Inne	Publ kacja w języku niemieckim	Nintedanib in progressive non-IPF pulmonary fibrosis— A subgroup analysis	Markart, P.	Pneumologie. 2020;17:350-351
43.	Mura 2020	Inne	Korekta do publikacji będącej pracą poglądową	Corrigendum to "Use of nintedanib in interstitial lung disease other than idiopathic pulmonary fibrosis: Much caution is warranted" [Pulm. Pharmacol. 66 (2021 Feb) 101987] (Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2021) 66, (S1094553920301929) (10.1016/j.pupt.2020.101987))	Mura, M.	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2020;65:
44.	NA 2021	Inne	Publ kacja w języku niemieckim	Federal Joint Committee (G-BA) confirms additional benefits of OFEV® (nintedanib) in chronic progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILDs)	NA	Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2021;47:180-181

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
45.	Narváez 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci listu do redakcji	Nintedanib for the treatment of refractory progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series.	Narváez, Javier; Vicens-Zygmunt, Vanesa; Alegre, Juan-José; Herrera-Lara, Silvia; Nolla, Joan-Miquel; Molina-Molina, Maria	Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 1;59(12):3983-3986. doi: 10.1093/rheumatology/keaa503.
46.	Raghu 2020	Inne	Komentarz do publikacji głównej badania INBUILD, nie zawierający dodatkowych wyników badania (list do redakcji)	Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.	Raghu, Ganesh	N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):779-780. doi: 10.1056/NEJMc1917224.
47.	Rohr 2020	Inne	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	PRS1 Systematic Literature Review of Treatments for Interstitial Lung Disease in Patients with a Progressive Fibrosing Phenotype	Rohr, K.B.; Baldwin, M.; Sabry-Grant, C.; Langford, B.; Salih, F.; Diamantopoulos, A.; Cottin, V.	Value in Health. 2020;23:S716
48.	Shapera 2020	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (populacja pacjentów z USA oraz Kanady)	EFFICACY AND SAFETY OF NINTEDANIB IN US/CANADIAN PATIENTS WITH PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES: FURTHER ANALYSES OF THE INBUILD TRIAL	Shapera S; Moua T; Nambiar A; Morrison L; Kob M; Schlenker-Herceg R; Conoscenti C; Goeldner R-G; Rohr K; Stowasser S; et al.	Chest. 2020;158:A2613-A2615
49.	Nishioka 2021	Inne	Analiza podgrupy pacjentów z badania INBUILD nie będącej przedmiotem analizy (populacja pacjentów z Japonii)	Effects of nintedanib on forced vital capacity categorical changes and disease progression in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: subanalysis of inbuild study	Nishioka, Y.; Ogura, T.; Inase, N.; Takizawa, A.; Taniguchi, A.; Inoue, Y.	Respirology. 2021;26:479
50.	Finnerty 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny – analiza łączna obejmująca pacjentów leczonych NIN oraz pirfenidonem	Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis.	Finnerty, James Patrick; Ponnuswamy, Aravind; Dutta, Prosenjit; Abdelaziz, Ammar; Kamil, Hafiz	BMC Pulm Med. 2021 Dec 11;21(1):411. doi: 10.1186/s12890-021-01783-1.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badań klinicznych

B.1.1. INBUILD

INBUILD

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych.

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu z placebo stosowanych wraz z terapią standardową u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym przebiegającą z włóknieniem (PF-ILD). Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu została przeprowadzona w 52. tyg. od rozpoczęcia terapii (część A badania). Leczenie w ramach badania było kontynuowane do czasu przyjęcia terapii przez ostatniego pacjenta przez 52 tyg. (część B badania). Po tym czasie przeprowadzono dwie analizy:

- pośrednią – gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (*database lock 1*: 3 czerwca 2019 roku) oraz
- finalną – gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (*database lock 2*: 3 września 2019 roku).

Pacjenci, którzy ukończyli badanie INBUILD mogli wziąć udział w przedłużeniu badania INBUILD-ON, w którym wszyscy chorzy otrzymują nintedanib (badanie w toku).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu, zgodna z wytycznymi ICH-GCP i lokalnymi przepisami; 3) DiagnozaILD innej niż IPF spełniającej co najmniej jedno z następujących kryteriów PF-ILD w ciągu 24 mies. od 1. wizyty (przesiewowej) pomimo leczenia niezatwierdzonymi terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej w leczeniuILD (m.in. GKS, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, n-acetylocysteiną, rytuksymabem, cyklofosfamidem, cyklosporyną, takrolimusem): a) względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej; b) względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego; c) względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT; d) nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT (należy wykluczyć zmiany spowodowane chorobami współistniejącymi np. infekcją lub niewydolnością serca); 4) Włóknienie płuc $> 10\%$, definiowane jako zmiany siateczkowate z trakcyjnym rozstrzeniением oskrzeli z lub bez obrazu plastra miodu (ang. *reticular abnormality with traction bronchiectasis with or without honeycombing*) uwidocznione na podstawie HRCT wykonanego w ciągu 12 mies. od 1. wizyty i potwierdzone przez centralną komisję; 5) Dla pacjentów z chorobami tkanki łącznej: stabilna choroba, definiowana jako brak rozpoczęcia nowej terapii lub przerwania terapii w ciągu 6 tyg. przed 1. wizytą; 6) DLCO od $\geq 30\%$ do $< 80\%$ wartości należnej podczas 2. wizyty (z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny oznaczonej podczas 1. wizyty); 7) FVC $\geq 45\%$ wartości należnej podczas 2. wizyty; 8) U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia

1) Parametry laboratoryjne podczas 1. wizyty: AST, ALT $> 1,5 \times$ ULN, poziom bilirubiny $> 1,5 \times$ ULN, klirens kreatyniny < 30 mL/min obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta; 2) Przewlekła choroba wątroby (niewydolność wątroby stopnia A, B lub C w skali Child-Pugh); 3) Wcześniejsze leczenie nintedanibem lub pirfenidonem; 4) Inne leczenie eksperymentalne stosowane w ciągu 12 mies. lub 6 okresów półtrwania przed 1. wizytą; 5) Stosowanie któregośkolwiek z wymienionych leków w terapiiILD: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, doustne GKS w dawce > 20 mg/dzień i terapia skojarzona doustne GKS + azatiopryna + n-acetylocysteiną w ciągu 4 tyg. od 2. wizyty, cyklofosfamidu w ciągu 8 tyg. od 2. wizyty, rytuksymabu w ciągu 6 mies. od 2. wizyty (pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub chorobami tkanki łącznej leczeni wymienionymi lekami byli wykluczeni z badania, chyba że zmiana leków była medycznie wskazana); 6) Diagnoza IPF na podstawie wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT 2011; 7) Choroby układu oddechowego: istotne nadciśnienie płucne (prawokomorowa niewydolność serca, cewnikowanie prawych jam serca, nadciśnienie płucne wymagające terapii epoprostenolem lub treprostynilem), niedrożność dróg oddechowych (FEV1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela $< 0,7$ podczas 1. wizyty), inne klinicznie istotne nieprawidłowości płucne, pozapłucne ograniczenie fizjologiczne (np. nieprawidłowości ściany klatki piersiowej, duży wysięk opłucnowy); 8) Inne choroby: choroby sercowo-naczyniowe (ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 mies. od 1. wizyty), ryzyko krwawienia (predispozycje genetyczne do krwawienia; wymagana fibrynoliza, pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe lub terapia przeciwplukowa w wysokich dawkach; krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; krwiotłucie, krwimocz, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody przewodu pokarmowego, poważny uraz lub operacja w ciągu 3 mies. od 1. wizyty; nieprawidłowe parametry krzepnięcia); zakrzep (w tym udar i przemijający napad niedokrwienny) w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składniki; alergia na orzeszki ziemne; inne choroby, które w ocenie badacza uniemożliwiają wzięcie udziału w badaniu; 9) Oczekiwana długość życia

INBUILD				
<2,5 roku z powodu choroby innej niż ILD w ocenie badacza; 10) Planowane poważne zabiegi chirurgiczne; 11) Ciąża lub karmienie piersią; 12) Czynne nadużywanie a alkoholu lub narkotyków.				
POPULACJA		NIN + SoC	PLC + SoC	
Liczebność grup		332	331	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		65,2 (9,7)	66,3 (9,8)	
Płeć (% mężczyzn)		54%	53%	
Rasa (%) ^{ac}	Biała	73%	74%	
	Azjatycka	25%	24%	
	Czarna lub Afroamerykanie	2%	2%	
	Indianie Ameryki Płn., rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	<1%	0%	
Masa ciała [kg], średnia (SD)*		76,93 (16,92)	76,95 (17,98)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)*		28,14 (5,08)	28,39 (5,48)	
Palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (%)		51%	51%	
Kryteria progresji choroby w ciągu ostatnich 24 mies. (%)	Względny spadek FVC ≥10% wartości należnej	48%	52%	
	Względny spadek FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT	33%	29%	
	Nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT	19%	18%	
Rodzaj choroby podstawowej (%)	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	25%	27%	
	Ogółem	25%	27%	
	AutoimmunologiczneILD	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	13%	14%
		ILD w przebiegu twardziny układowej	7%	5%
		ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	2%	4%
	Inne autoimmunologiczneILD	3%	4%	
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	19%	18%	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	19%	15%	
	InneILD	Sarkoidoza*	1%	2%
		ILD związane z ekspozycją na czynniki*	6%	5%
InneILD przebiegające z włóknieniem*		7%	9%	
Czas od pierwszej diagnozy ILD na podstawie obrazowania w latach, średnia (SD)*		3,65 (3,80)	3,90 (3,69)	
Czas od pierwszej diagnozy ILD na podstawie obrazowania w latach (%) ^a	≤ 1 rok	20%	20%	
	>1–3 lata	35%	34%	
	>3–5 lat	22%	17%	

INBUILD			
	>5 lat	23%	29%
	Brak danych	<1%	0%
Diagnoza ILD potwierdzona chirurgiczną biopsją płuca (%)*		26%	31%
Diagnoza ILD potwierdzona przezoskrzelową biopsją płuca (%)*		14%	17%
Rodzaj wcześniejszego leczenia		bd	bd
Obraz włóknienia podobny do UIP w HRCT (%)		62%	62%
FVC [ml], średnia (SD)		2 340 (740)	2 321 (728)
FVC [% wartości należnej], średnia (SD)		68,7 (16,0)	69,3 (15,2)
Wartość wyjściowa FVC (%)	≤50% wartości należnej ^h	13%	10%
	>50% oraz ≤70% wartości należnej ^h	46%	48%
	>70% wartości należnej ^h	41%	42%
DLCO [mmol/min/kPa], średnia (SD) ^a		3,5 (1,2)	3,7 (1,3)
DLCO [% wartości należnej], średnia (SD) ^a		44,4 (11,9)	47,9 (15,0)
Ocena jakości życia pacjentów: K-BILD ^b , średnia (SD)		52,5 (11,0)	52,3 (9,8)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	NIN + SoC	PLC + SoC	
Dawkowanie	NIN w dawce 150 mg doustnie, przyjmowany 2 razy na dobę	PLC w dawce 150 mg doustnie, przyjmowane 2 razy na dobę	
Okres leczenia	Co najmniej 52 tyg. (część A badania) oraz kontynuacja (zmienny okres leczenia) do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia (część B badania). Następnie pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymują nintedanib (badanie INBUILD-ON w toku).		
Okres obserwacji	Co najmniej 52 tyg. (część A badania) oraz kontynuacja (zmienny okres leczenia) do czasu, gdy ostatni zrandomizowany pacjent osiągnął 52 tyg. leczenia (część B badania).		
Kointerwencje (SoC)	<p>Terapie stosowane w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (szczegóły w Rozdz. C.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS w niskich dawkach: 52% • GKS w wysokich dawkach: 1% • leki immunosupresyjne przeciwko ILD: ogółem 1% (w tym mykofenolan mofetylu 1%, rytuksymab <1%) <p>Niedozwolone terapie: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, rytuksymab, cyklofosfamid, doustne GKS w wysokich dawkach >20mg/dzień, terapia skojarzona doustne GKS + azatiopryna + n-acetylocysteina.</p> <p>Rozpoczęcie stosowania wyżej wymienionych leków było dozwolone według uznania badacza po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia (ang. <i>clinically significant deterioration</i>) ILD lub choroby tkanki łącznej^d.</p>		
Cross-over	NIE		
Uwagi	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, mogli przerwać terapię lub zmniejszyć dawkę do 100 mg 2 razy na dobę. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia, byli proszeni o przybycie na wszystkie zaplanowane wizyty i poddanie się badaniom zgodnie z pierwotnym planem.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

INBUILD		
I-rzędowy punkt końcowy	Spadek natężonej pojemności życiowej płuc w okresie 52 tyg. (FVC; ml/rok)	
Randomizacja	TAK, randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na obraz włóknienia płuc w HRCT (obraz podobny do UIP vs inny obraz włóknienia) ^e , blokowa (listy generowane przy użyciu zwalidowanego systemu), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, podwójne	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) ^f Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) ^f	
Utrata z badania, n/N (%)	80/332 (24%), w tym 65/332 (20%) z powodu AE, 11/332 (3%) wycofanie zgody, 1/332 (<1%) odchylenie od protokołu, 3/332 (1%) z innych powodów 49/331 (15%), w tym 34/331 (10%) z powodu AE, 9/331 (3%) wycofanie zgody, 2/331 (1%) odchylenie od protokołu, 1/331 (<1%) utrata z okresu <i>follow-up</i> , 3/331 (1%) z innych powodów	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające 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 wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (153 ośrodki zlokalizowane w 15 krajach)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek FVC w okresie 52 tyg. (ml/rok); <p>Główne II-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza K-BILD (absolutna zmiana w 52. tyg. względem wartości wyjściowych), • czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD (ang. <i>acute exacerbation</i>)^g lub zgonu w okresie 52 tyg., • czas do wystąpienia zgonu w okresie 52 tyg.; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek FVC (% wartości należnej) w okresie 52 tyg., • absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml) w okresie 52 tyg., • odsetek pacjentów ze względnym spadkiem FVC >5% oraz >10% względem wartości wyjściowych w okresie 52 tyg., • odsetek pacjentów z absolutnym spadkiem FVC >5% oraz >10% względem wartości wyjściowych w okresie 52 tyg., • absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych (% wartości należnej) w okresie 52 tyg. • czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD (ang. <i>acute exacerbation</i>)^f lub zgonu w okresie całego trwania badania (część A trwająca 52 tyg. oraz część B o zmiennym czasie leczenia), • czas do wystąpienia zgonu w okresie całego trwania badania, • czas do wystąpienia zgonu spowodowanego pracą układu oddechowego w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania, • czas do progresji choroby (definiowanej jako absolutny spadek FVC ≥10% wartości należnej) lub zgonu w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania, • czas do pierwszej nieplanowanej hospitalizacji lub zgonu w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania, • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy K-BILD, L-PF, EQ-5D oraz PF-IQOLS, • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • parametry płucne oceniane spirometrycznie (na początku badania oraz w 2., 4., 6., 12., 24. i 52. tyg.; spirometria wykonywana zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi), • jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariuszy K-BILD, L-PF, EQ-5D oraz PF-IQOLS, 	

INBUILD

- bezpieczeństwo terapii oceniana zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, wersja 22.0

* Dane z raportu EMA 2020.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparagininowa; DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide*); EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez Europejską Grupę ds. Jakości Życia EuroQoL (ang. *EuroQoL 5-Dimensional quality of life Questionnaire*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); GKS – glikokortykosteroidy; HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); ICH-GCP – międzynarodowy standard dotyczący zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych ustanowiony przez Międzynarodową Radę Harmonizacji Wymagań Technicznych Dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice*); IPF – idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*); K-BILD – skrócony kwestionariusz Królewskiego Kolegium w Londynie do oceny stanu zdrowia pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (ang. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*); L-PF – kwestionariusz dotyczący jakości życia z włóknieniem płuc (ang. *Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire*); PF-IQOLS – kwestionariusz dotyczący wpływu włóknienia płuc na jakość życia (ang. *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale*); UIP – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

a) Wartości DLCO dostosowano do poziomu hemoglobiny.

b) Wynik kwestionariusza K-BILD mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najlepszy stan zdrowia.

c) Dodatkowo u jednego pacjenta z ramienia NIN + SoC raportowano podwójną rasę, tj. Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski oraz rasa biała.

d) W badaniu nie podano definicji klinicznie istotnego pogorszenia choroby, w protokole podano jedynie przykład: wprowadzenie dodatkowej terapii można rozważyć u pacjenta ze spadkiem FVC o $\geq 10\%$, gdy nie jest to spadek odwracalny np. związany z infekcją dróg oddechowych.

e) Stratyfikację w badaniu zaplanowano tak, by 2/3 pacjentów posiadało obraz włóknienia UIP w HRCT, a 1/3 pacjentów inny obraz włóknienia płuc (stosunek 2:1), jednak ten wymóg dotyczący stratyfikacji nie był konieczny, ponieważ w procesie rekrutacji pacjentów do badania bez ingerencji włączono liczbę pacjentów odpowiadającą założonemu stosunkowi 2:1.

f) Wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

g) Nagłe zaostrzenie definiowane jako ostre, klinicznie istotne pogorszenie w obrębie układu oddechowego, charakteryzujące się nowymi rozległymi nieprawidłowościami pęcherzyków płucnych z wystąpieniem wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- diagnoza ILD,
- ostre, klinicznie istotne pogorszenie lub pojawienie się duszności trwające zwykle mniej niż jeden miesiąc,
- włóknienie płuc w HRCT z obrazem o typie matowej szyby (ang. *new bilateral ground-glass opacity*) lub konsolidacją nałożoną na wzór tła (ang. *consolidation superimposed on a background pattern*),
- pogorszenie nie związane z wystąpieniem niewydolności serca lub z przeciążeniem płynami.

Zdarzenia, które uznano za nagłe zaostrzenia, ale nie spełniały wszystkich 4 wymienionych wyżej kryteriów określano jako podejrzenie nagłego zaostrzenia (ang. *suspected acute exacerbation*).

h) Dane z publikacji Valenzuela 2020.

B.1.2. INBUILD-ON – przedłużenie badania INBUILD

INBUILD-ON

Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne przedłużenie badania INBUILD, w którym wszyscy pacjenci otrzymują nintedanib (badanie w toku, planowany czas zakończenia przewidywany na sierpień 2022 roku).

W badaniu brało udział 434 pacjentów, w tym:

- 212 pacjentów kontynuujących leczenie NIN otrzymywane w ramach badania INBUILD oraz
- 222 pacjentów rozpoczynających leczenie NIN, tj. pacjentów otrzymujących PLC w ramach badania INBUILD.

Wyniki jedynej analizy przeprowadzonej do tej pory w ramach badania INBUILD-ON obejmują zmianę FVC względem wartości wyjściowych w ml oraz bezpieczeństwo terapii na podstawie danych zebranych 15 października 2020 roku. Autorzy podkreślili fakt wysokiego odsetka brakujących danych dotyczących pomiaru FVC z uwagi na pandemię COVID-19.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci, którzy ukończyli badanie INBUILD zgodnie z planem i nie zaprzestali przedwcześnie terapii w ramach zaślepionego badania randomizowanego; 2) Świadoma zgoda na udział w badaniu; 3) U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych 28 dni przed, w trakcie badania oraz 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Kryteria wykluczenia

1) Obecność choroby, która może narazić pacjenta na ryzyko podczas udziału w badaniu; 2) Kryteria wykluczenia z badania INBUILD, chyba że w ocenie badacza ocena stosunku korzyści do ryzyka wzięcia udziału w badaniu jest korzystna; 3) Pacjenci, którzy muszą lub chcą kontynuować przyjmowanie niedozwolonych terapii lub jakichkolwiek innych leków, które mogą zakłócać przebieg badania; 4) Pacjenci, którzy zgodnie z oceną badacza nie stosowali się do zaleceń lekarskich (ang. *not compliant*) dotyczących stosowania terapii lub wizyt kontrolnych w badaniu INBUILD.

POPULACJA	NIN (pacjenci kontynuujący leczenie)	NIN (pacjenci rozpoczynający leczenie)
Liczebność grup	212	222
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	65,4 (9,8)	66,4 (10,0)

INBUILD-ON			
	Płeć (% mężczyzn)	52%	51%
	Rasa biała (%)	65%	64%
	Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd
	BMI [kg/m²], średnia (SD)	26,5 (4,8)	27,9 (5,2)
	Palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (%)	46%	51%
Kryteria progresji choroby w ciągu ostatnich 24 mies. (%)	Względny spadek FVC ≥10% wartości należnej	bd	bd
	Względny spadek FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT	bd	bd
	Nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT	bd	bd
	Rodzaj choroby podstawowej (%)	bd	bd
	Czas od pierwszej diagnozy ILD w latach, średnia (SD)	5,7 (4,3)	5,5 (3,7)
	Obraz włóknienia podobny do UIP w HRCT (%)	60%	60%
	FVC [% wartości należnej], średnia (SD)	64,8 (18,3)	64,0 (16,6)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	NIN Brak danych o stosowanym SoC		
Dawkowanie	NIN w dawce 150 mg doustnie, przyjmowany 2 razy na dobę		
Okres leczenia	Mediana ekspozycji na leczenie: 15,4 mies. Planowane zakończenie badania po 36 mies. (w sierpniu 2022 roku)		
Okres obserwacji	Planowane zakończenie badania po 36 mies. (w sierpniu 2022 roku)		
Kointerwencje	bd		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID		
Kierunek badania	Prospektywne		
I-rzędowy punkt końcowy	Bezpieczeństwo terapii (częstość zdarzeń niepożądanych ogółem)		
Randomizacja	ND		
Ukrycie kodu randomizacji	ND		
Zaślepienie	ND		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (wyniki dla pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące pomiaru FVC) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)		
Utrata z badania, n/N (%)	bd		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd		

INBUILD-ON	
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (121 ośrodków)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none">• zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml),• bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd

FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); UIP – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*)

B.2. Ocena wiarygodności badań

B.2.1. INBUILD

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	INBUILD
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIN + SoC Komparator: PLC + SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: Spadek FVC (ml/rok)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95%CI] = 107,0 [65,4; 148,5]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na obraz włóknienia płuc w HRCT (obraz podobny do UIP vs inny obraz włóknienia).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa (listy generowane przy użyciu zwalidowanego systemu), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi. Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
	badania lub analizę danych byli zaślepieni odnośnie do losowego przydziału do terapii (brak dostępu do kodów oznaczających przydział do danej terapii)	
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją (kolor, rozmiar, kształt kapsulek), opakowanie i etykietowanie identyczne. Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku), wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego im leku	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku), wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego im leku. Dodatkowo pacjenci, którzy zaprzestali leczenia, byli proszeni o przybycie na wszystkie zaplanowane wizyty i poddanie się badaniom zgodnie z pierwotnym planem	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

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

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

B.2.2. INBUILD-ON – przedłużenie badania INBUILD

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

TAK = 1 pkt, NIE = 0 pkt

B.3. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Tabela 43.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej włączonych dodatkowo do analizy klinicznej – podstawowe informacje

Charakterystyka	Koppurapu 2021	Narvaez 2020
Typ badania	Jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne	Jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne typu seria przypadków
Cel badania	<p>Ocena skuteczności stosowania terapii przeciw brotycznej u pacjentów z włókniejącą ILD</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu brało udział 123 pacjentów z ILD leczonych NIN lub pirfenidonem, spośród których 12 chorych z PF-ILD inną niż IPF otrzymywało NIN. W badaniu przedstawiono wynik dla zmiany FVC względem wartości wyjściowych (ml) dla 12 pacjentów leczonych NIN, jednak przedstawiona niżej charakterystyka obejmuje całą populację włączoną do badania. 	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NIN jako terapii ratunkowej u pacjentów z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów
Główne kryteria włączenia	Pacjenci z włókniejącą ILD, którzy w okresie od stycznia 2014 roku do października 2019 roku otrzymywali terapię przeciw brotyczną – NIN lub pirfenidon	Pacjenci z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu z pozarejestryjnym zastosowaniem leku (NIN przed rejestracją we wskazaniu PF-ILD), spełniający kryteria progresji choroby: względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej lub DLCO $\geq 15\%$ wartości należnej, lub względny spadek FVC 5–10% wartości należnej lub DLCO $< 15\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i progresja włóknienia w HRCT
Główne kryteria wykluczenia	bd	bd

Tabela 44.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej włączonych dodatkowo do analizy klinicznej – populacja, interwencja, metodyka oraz ocena wiarygodności

Charakterystyka	Koppurapu 2021	Narvaez 2020	
Populacja			
Liczebność grup	123	7	
Wiek w latach; średnia (SD)	71 (8,02)	65 (bd)	
Płeć (% mężczyzn)	74%	29%	
Palenie tytoniu w przeszłości (%)	66%	bd	
Rodzaj choroby podstawowej (%)	IPF	67%	0%
	Niesklasyfikowane ILD	10%	bd
	ILD w przebiegu chorób tkanki łącznej	8%	bd
	Włóknienie płuc połączone z rozedmą	6%	bd
	Śródmiąższowe zapalenie płuc o podłożu autoimmunologicznym	5%	bd

Charakterystyka	Koppurapu 2021	Narvaez 2020
Przewlekłe zapalenie płuc z nadwrażliwością	3%	bd
ILD związane z zespołem Hermańskiego-Pudlaka	1%	bd
ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	bd	100%
Rodzaj wcześniejszego leczenia	bd	GKS, konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (w tym leki immunosupresyjne), abatacept
Obraz włóknienia podobny do UIP w HRCT (%)	52%	100%
FVC [% wartości należnej], średnia (SD)	65 (16,7)	bd
DLCO [% wartości należnej], średnia (SD)	41 (14,1)	bd
Interwencja		
Interwencja	NIN lub pirfenidon (brak informacji o dodatkowych terapiach immunosupresyjnych stosowanych w ramach SoC)	NIN + SoC SoC obejmowała: leflunomid lub mykofenolan mofetylu i/lub rytuksymab (dodatkowo u jednego pacjenta tocilizumab)
Dawkowanie	bd	NIN w dawce 150 mg lub 100 mg (u 2 pacjentów), przyjmowany 2 razy na dobę
Okres leczenia	bd	Co najmniej 6 mies. (z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego zaprzestano terapii z powodu SAE ^a)
Okres obserwacji	bd	Zakres: 1–34 mies.
Metodyka i ocena wiarygodności		
Podtyp badania wg AOTMiT	IVB	IVA
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	Prospektywny
Utrata z badania	bd	1/7 (14%)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	Jednośrodkowe (Hiszpania)
Ocena wiarygodności	NICE: 3/8	
Sponsor badania	bd	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml) przed oraz po zastosowaniu terapii przeciwfibrotycznej, liczba zgonów 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FVC względem wartości wyjściowych (% wartości należnej), zmiana DLCO względem wartości wyjściowych (% wartości należnej), bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	Pomiar czynności płuc zgodny z definicjami American Thoracic Society

a) U jednego pacjenta z niską masą ciała zaprzestano terapii NIN z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz astenii o poważnym nasileniu. Terapia przeciwfibrotyczna została zmieniona na pirfenidon.

Ocena wiarygodności badania w skali NICE	Kopraprapu 2021	Narvaez 2020
Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0
SUMA	3/8	4/8

TAK = 1 pkt, NIE = 0 pkt

Aneks C. Wyniki badania INBUILD

C.1. Choroby podstawowe w przebiegu PF-ILD

Tabela 45.
Rodzaj choroby podstawowej u pacjentów włączonych do badania INBUILD (n/N (%))

	Rodzaj choroby podstawowej	n/N (%)
	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	173/663 (26%)
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	125/663 (19%)
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	114/663 (17%)
	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	89/663 (13%)
	ILD w przebiegu twardziny układowej	39/663 (6%)
	ILD związane z ekspozycją na czynniki	39/663 (6%)
	ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	19/663 (3%)
	Sarkoidoza	12/663 (2%)
	Ogółem	53/663 (8%)
	Fibroelastoza pleuroparenchymalna	10/663 (2%)
	Zespół Sjögrena	7/663 (1%)
	Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc	5/663 (1%)
	Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami autoimmunologicznymi	5/663 (1%)
	Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc	4/663 (1%)
	Zwłóknienie płuc z rozedmą płuc	3/663 (<1%)
	ILD w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego	2/663 (<1%)
	ILD po chemioterapii	1/663 (<1%)
	ILD związane z ANCA (przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilii)	1/663 (<1%)
	Przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc	1/663 (<1%)
	ILD w przebiegu chorób tkanki łącznej	1/663 (<1%)
Inne ILD	Organizujące się zapalenie płuc związane z chorobami tkanki łącznej	1/663 (<1%)
	Choroba płuc związana z IgG4	1/663 (<1%)
	Zwłóknienie lipidowe	1/663 (<1%)
	Zespół antysyntetazy	1/663 (<1%)
	ILD związane z mikroskopowym zapaleniem naczyń	1/663 (<1%)
	ILD jako skutek ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc	1/663 (<1%)
	Nakładające się nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc oraz organizujące się zapalenie płuc bez chorób tkanki łącznej	1/663 (<1%)
	ILD w przebiegu zapalenia wielomięśniowego	1/663 (<1%)
	Proteinoza pęcherzyków płucnych	1/663 (<1%)
	ILD w przebiegu zapalenia oskrzelików oddechowych ze zwłóknieniem	1/663 (<1%)
	ILD w przebiegu niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej z dodatkimi przeciwciałami przeciwko PL7	1/663 (<1%)

Rodzaj choroby podstawowej	n/N (%)
Niesklasyfikowana choroba tkanki łącznej	1/663 (<1%)
ILD w przebiegu niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej	1/663 (<1%)

Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

C.2. Leki stosowane w badaniu INBUILD

Tabela 46.

Terapie stosowane w badaniu INBUILD w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (n/N (%))

Rodzaj terapii	NIN + SoC	PLC + SoC
Pacjenci otrzymujący ≥1 terapię^a	57/332 (17%)	59/331 (18%)
GKS w niskich dawkach^b		
Ogółem	174/332 (52%)	179/331 (54%)
GKS w wysokich dawkach		
Ogółem	3/332 (1%)	5/331 (2%)
Meprednizon	1/332 (<1%)	2/331 (1%)
Prednizon	2/332 (1%)	2/331 (1%)
Prednizolon	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Leki immunosupresyjne stosowane przeciwko ILD		
Ogółem	3/332 (1%)	4/331 (1%)
Mykofenolan mofetylu	2/332 (1%)	1/331 (<1%)
Cyklosporyna	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Rytuksymab	1/332 (<1%)	0/331 (0%)
Takrolimus	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby		
Ogółem	14/332 (4%)	17/331 (5%)
Denozumab	3/332 (1%)	8/331 (2%)
Abatacept	3/332 (1%)	3/331 (1%)
Etanercept	3/332 (1%)	1/331 (<1%)
Tocilizumab	2/332 (1%)	2/331 (1%)
Adalimumab	2/332 (1%)	1/331 (<1%)
Infliksymab	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Rytuksymab	1/332 (<1%)	0/331 (0%)
Kwas askorbinowy, kolagen	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Inne^c	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Niebiologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby		
Ogółem	35/332 (11%)	42/331 (13%)
Hydroksychlorochina	13/332 (4%)	9/331 (3%)
Leflunomid	10/332 (3%)	8/331 (2%)
Metotreksat	5/332 (2%)	10/331 (3%)
Sulfazalyna	5/332 (2%)	5/331 (2%)
Siarczan hydroksychlorochiny	5/332 (2%)	3/331 (1%)
Metotreksat sodowy	1/332 (<1%)	3/331 (1%)
Mykofenolan mofetylu	2/332 (1%)	1/331 (<1%)
Cyklosporyna	0/332 (0%)	2/331 (1%)

Rodzaj terapii	NIN + SoC	PLC + SoC
Doksycyklina	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Fosforan chlorochiny	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Penicylamina	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Bucylamina	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Iguratymod	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Takrolimus	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Chlorowodorek minocykliny	1/332 (<1%)	0/331 (0%)

a) Z wykluczeniem GKS w niskich dawkach.

b) Dane z publikacji Cottin 2021.

c) Kwas askorbinowy, żywica Boswellia serrata, siarczan chondroityny, kolagen, chlorowodorek glukozaminy, kwas hialuronowy, siarczan manganu, metylosulfonylometan, sód, boran sodowy.

Tabela 47.

Terapie stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby (ang. *clinically significant deterioration*)*, rozpoczęte w czasie trwania badania INBUILD (n/N (%))

Rodzaj terapii	NIN + SoC	PLC + SoC
Pacjenci otrzymujący ≥1 terapię	36/332 (11%)	70/331 (21%)
Ogółem	33/332 (10%)	57/331 (17%)
Prednizon	20/332 (6%)	27/331 (8%)
Prednizolon	8/332 (2%)	15/331 (5%)
Bursztynian sodowy metyloprednizolonu	5/332 (2%)	14/331 (4%)
Metyloprednizolon	4/332 (1%)	9/331 (3%)
Hydrokortyzon	1/332 (<1%)	2/331 (1%)
Meprednizon	1/332 (<1%)	1/331 (<1%)
Sterydy	2/332 (1%)	0/331 (0%)
Fosforan sodowy betametazonu	1/332 (<1%)	0/331 (0%)
Deflazacort	1/332 (<1%)	0/331 (0%)
Deksametazon	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Fosforan sodowy deksametazonu	0/332 (0%)	1/331 (<1%)
Ogółem	9/332 (3%)	21/331 (6%)
Mykofenolan mofetylu	3/332 (1%)	7/331 (2%)
Azatiopryna	1/332 (<1%)	5/331 (2%)
Takrolimus	3/332 (1%)	3/331 (1%)
Cyklosporyna	0/332 (0%)	4/331 (1%)
Rytuksymab	2/332 (1%)	2/331 (1%)
Cyklofosfamid	0/332 (0%)	2/331 (1%)
Ogółem	2/332 (1%)	2/331 (1%)
Rytuksymab	2/332 (1%)	2/331 (1%)

GKS w wysokich dawkach

Leki immunosupresyjne stosowane przeciwko ILD

Biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

Rodzaj terapii	NIN + SoC	PLC + SoC
Ogółem	7/332 (2%)	19/331 (6%)
Mykofenolan mofetylu	3/332 (1%)	7/331 (2%)
Takrolimus	3/332 (1%)	3/331 (1%)
Azatiopryna	1/332 (<1%)	5/331 (2%)
Cyklosporyna	0/332 (0%)	4/331 (1%)
Cyklofosfamid	0/332 (0%)	2/331 (1%)

* W badaniu nie podano definicji klinicznie istotnego pogorszenia choroby, w protokole podano jedynie przykład: wprowadzenie dodatkowej terapii można rozważyć u pacjenta ze spadkiem FVC o $\geq 10\%$, gdy nie jest to spadek odwracalny np. związany z infekcją dróg oddechowych. Rozpoczęcie stosowania leków dozwolonych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było możliwe po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu.

Tabela 48.

Terapie stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby (ang. *clinically significant deterioration*)* oraz terapie nie dozwolone** w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, w trakcie stosowania badanego leku i/lub po zaprzestaniu terapii w ciągu 52 tyg. trwania badania (n/N (%))

Rodzaj terapii	NIN + SoC	PLC + SoC
Pacjenci otrzymujący ≥ 1 terapię	53/332 (16%)	91/331 (27%)
GKS w wysokich dawkach	44/332 (13%)	72/331 (22%)
Mykofenolan mofetylu	9/332 (3%)	9/331 (3%)
Azatiopryna	4/332 (1%)	6/331 (2%)
Takrolimus	4/332 (1%)	5/331 (2%)
Cyklosporyna	1/332 (<1%)	6/331 (2%)
Rytuksymab	3/332 (1%)	2/331 (1%)
Cyklofosfamid	0/332 (0%)	3/331 (1%)
Nintedanib	0/332 (0%)	3/331 (1%)
Pirfenidon	2/332 (1%)	1/331 (<1%)

* W badaniu nie podano definicji klinicznie istotnego pogorszenia choroby, w protokole podano jedynie przykład: wprowadzenie dodatkowej terapii można rozważyć u pacjenta ze spadkiem FVC o $\geq 10\%$, gdy nie jest to spadek odwracalny np. związany z infekcją dróg oddechowych. Rozpoczęcie stosowania leków dozwolonych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było możliwe po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu.

** Do terapii zabronionych w czasie randomizacji oraz w trakcie trwania badania należały nintedanib oraz pirfenidon. Dane z publikacji Cot in 2021. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

C.3. Ekspozycja na leczenie i utrata z badania

Tabela 49.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (n/N (%))

Punkt końcowy	NIN + SoC	PLC + SoC
Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia	0/332 (0%)	0/331 (0%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii przed ukończeniem 52 tyg.	80/332 (24%)	49/331 (15%)
Pacjenci, którzy ukończyli 52 tyg. terapii	252/332 (76%)	282/331 (85%)
Pacjenci, którzy nie ukończyli 52 tyg. obserwacji (utrata z badania)	18/332 (5%)	20/331 (6%)
Pacjenci, którzy ukończyli 52 tyg. obserwacji	314/332 (95%)	311/331 (94%)

Tabela 50.
Ekspozycja na leczenie dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Okres interwencji	Dawka	NIN + SoC		PLC + SoC		
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
52 tyg. (część A badania)	Ogółem	332	10,3 mies. (3,8)	331	11,2 mies. (2,6)	
	150 mg ^a	bd	36,6 tyg. (19,7)	bd	47,5 tyg. (13,2)	
	100 mg ^a	bd	21,6 tyg. (16,2)	bd	21,4 tyg. (18,4)	
Do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia)		Ogółem	332	15,0 mies. (6,8)	331	16,2 mies. (5,5)
Do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna) ^b		Ogółem	332	15,6 mies. (7,2)	331	16,8 mies. (5,8)

a) Dane z raportu EMA 2020.

b) Dane z publikacji Flaherty 2021. Mediana okresu obserwacji: około 19 mies.

Tabela 51.
Utrata z badania (pacjenci, którzy nie ukończyli 52 tyg. obserwacji) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD (n/N (%))

Powody utraty z badania	NIN + SoC	PLC + SoC
Ogółem	18/332 (5%)	20/331 (6%)
Zgon	17/332 (5%)	16/331 (5%)
Wycofanie zgody	1/332 (<1%)	3/331 (1%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	0/332 (0%)	1/331 (<1%)

Dane z raportu FDA 2020. Dane oparte na dyspozycji pacjentów w całym okresie trwania badania.

C.4. Wyniki w podgrupach

C.4.1. Rodzaj stosowanej terapii standardowej

Tabela 52.
Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nie leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu

Podgrupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)**	N	Średnia (SE)**		
Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby^a						
Leczeni	43	-82,2 (43,8)	48	-230,6 (38,5)	148,4 [33,9; 262,9]	0,44
Nie leczeni	289	-80,6 (16,1)	283	-180,1 (17,4)	99,5 [54,8; 144,2]	
GKS						
Leczeni	177	-73,1 (21,0)	184	-206,4 (21,6)	133,3 [76,6; 190,0]	0,18
Nie leczeni	155	-89,7 (22,1)	147	-165,8 (21,3)	76,1 [15,0; 137,2]	

Podgrupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	Wartość p dla interakcji
	N	Średnia (SE)**	N	Średnia (SE)**		
Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby^a i/lub GKS						
Leczeni	187	-76,4 (19,9)	195	-201,9 (20,6)	125,5 [70,4; 180,7]	0,31
Nie leczeni	145	-86,5 (23,0)	136	-168,6 (22,6)	82,1 [18,7; 145,4]	

* Wartości raportowane przez autorów badania.

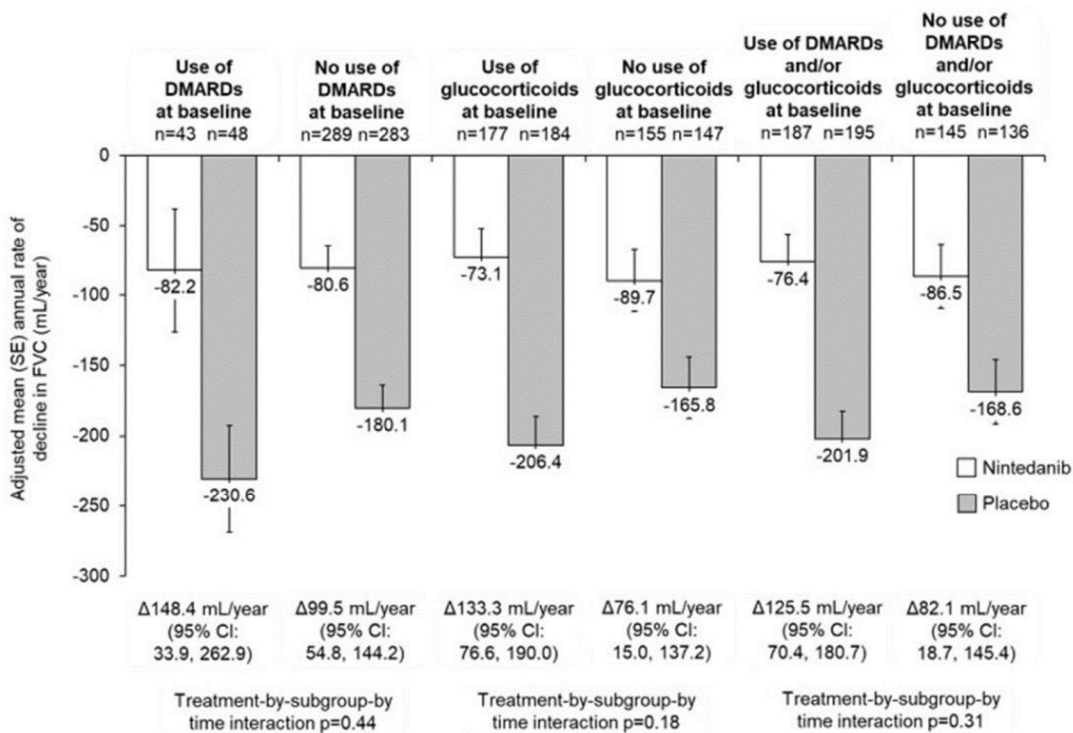
** Wartości SE odczytano z wykresu (Wykres 16).

Dane z publikacji Chaudhuri 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

a) Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby obejmowały baricycynib, ale nie obejmowały denozumabu.

Wykres 16.

Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach pacjentów leczonych i nie leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu



Źródło: Chaudhuri 2010. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

DMARD – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) obejmowały baricycynib, ale nie obejmowały denozumabu.

Tabela 53.

Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie terapii dopuszczanych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby^a lub terapii zabronionych^b

Podgrupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	Wartość p
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Populacja ogółem z wykluczeniem pacjentów stosujących ≥1 terapię dopuszczaną w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby^a lub terapię zabronioną^b	279	bd	240	bd	107,8 [66,4; 149,2]	<0,001

Podgrupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
Populacja ogółem z wykluczeniem pomiarów FVC wykonanych po rozpoczęciu stosowania terapii dopuszczanych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby^a lub terapii zabronionych^b	327	bd	323	bd	119,1 [77,0; 161,3]	<0,001

* Wartości raportowane przez autorów badania.

Dane z publikacji Cot in 2021. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

a) Terapie stosowane w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia choroby (ang. *clinically significant deterioration*). W badaniu nie podano definicji klinicznie istotnego pogorszenia choroby, w protokole podano jedynie przykład: wprowadzenie dodatkowej terapii można rozważyć u pacjenta ze spadkiem FVC o $\geq 10\%$, gdy nie jest to spadek odwracalny np. związany z infekcją dróg oddechowych. Rozpoczęcie stosowania leków dozwolonych w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było możliwe po 6 mies. od rozpoczęcia udziału w badaniu. Do terapii tych należały: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, rytuksymab, cyklofosfamid, doustne GKS w wysokich dawkach $>20\text{mg}/\text{dzień}$, terapia skojarzona doustne GKS + azatiopryna + n-acetylocysteina.

b) Do terapii zabronionych w czasie randomizacji oraz w trakcie trwania badania należały nintedanib oraz pirfenidon.

C.4.2. Wartości wyjściowe FVC

Tabela 54.

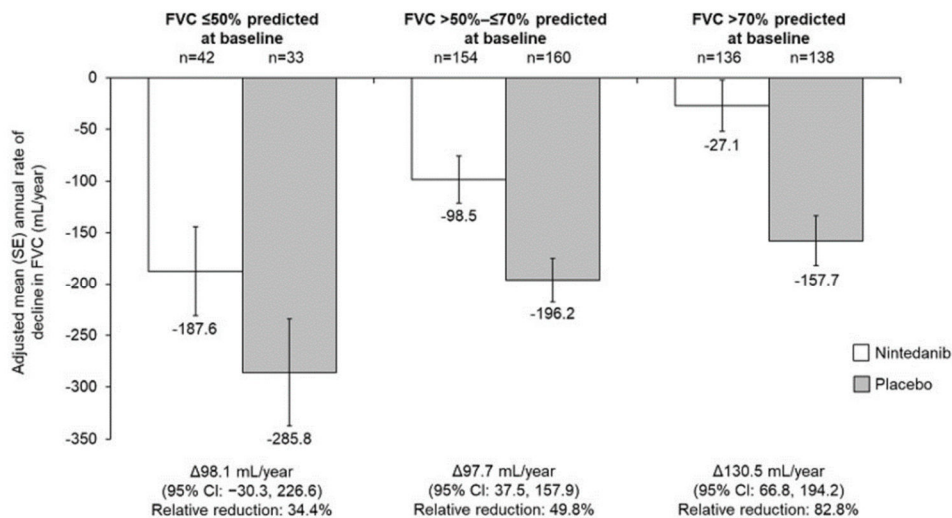
Spadek FVC [ml/rok] dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) odsetków wartości należnej FVC

Podgrupa	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC*	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
FVC $\leq 50\%$ wartości należnej	42	-187,6 (43,5)**	33	-285,8 (51,9)**	98,1 [-30,3; 226,6]	0,75
FVC $>50\%$ oraz $\leq 70\%$ wartości należnej	154	-98,5 (22,7)**	160	-196,2 (21,8)**	97,7 [37,5; 157,9]	
FVC $>70\%$ wartości należnej	136	-27,1 (24,7)**	138	-157,7 (23,7)**	130,5 [66,8; 194,2]	

* Wartości raportowane przez autorów badania. ** Wartości SE odczytano z wykresu (Wykres 17). Dane z publikacji Valenzuela 2020.

Wykres 17.

Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych w 52. tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD – analiza w podgrupach ze względu na wartości wyjściowe (*baseline*) odsetków wartości należnej FVC



Treatment-by-subgroup-by-time interaction p=0.75.

Źródło: Valenzuela 2020. Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania).

C.5. Dodatkowe wyniki – zdarzenia niepożądane (analiza finalna)

Tabela 55.

Zdarzenia niepożądane raportowane z częstością >10 zdarzeń na 100 pacjento-lat w całkowitym czasie trwania badania (analiza finalna) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
	NIN + SoC N = 332	PLC + SoC N = 331
Biegunka	136,4	23,0
Nudności	30,8	7,6
Wymioty	17,3	3,5
Zmniejszony apetyt	14,0	5,1
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	13,9	11,4
Duszność	12,9	13,3
Zapalenie oskrzeli	12,1	15,4
Spadek masy ciała	12,4	3,9
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	12,4	2,8
Kaszel	9,8	12,1
Progresja ILD	6,5	12,7
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	10,8	2,8

Dane z publikacji Flaherty 2021. Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Mediana okresu obserwacji: około 19 mies. AE zgłaszane od czasu przyjęcia pierwszej dawki leku do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 56.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane z częstością >2 zdarzeń na 100 pacjento-lat w całkowitym czasie trwania badania (analiza finalna) dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

Punkt końcowy	Odsetek zdarzeń na 100 pacjento-lat	
	NIN + SoC N = 332	PLC + SoC N = 331
Progresja ILD	4,4	10,1
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. <i>pneumonia</i>)	5,6	3,5
Ostra niewydolność oddechowa	3,7	1,5
Duszność	1,4	2,8
Niewydolność oddechowa	2,5	2,1

Dane z publikacji Flaherty 2021. Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna). Mediana okresu obserwacji: około 19 mies. AE zgłaszane od czasu przyjęcia pierwszej dawki leku do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Aneks D. Formularze do oceny wiarygodności badań

D.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

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

D.2. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

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

D.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 57.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

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

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

E.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 58.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan do 26 lutego 2022 roku) [78]

Zdarzenia niepożądane	Nintedanib	Produkt leczniczy Ofev (nintedanib)*	Produkt leczniczy Vargatef (nintedanib)*	Prednizon	Metyloprednizolon
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	6 487	5 373	635	48 525	26 038

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

E.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 59.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na marzec 2022 roku) [79]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Nintedanib*	Prednizon	Metyloprednizolon
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2008	1968	1969
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	560	8 249	2 613
Zaburzenia serca	1 025	4 402	2 395
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	13	609	157
Zaburzenia słuchu i błędnika	152	686	380
Zaburzenia endokrynologiczne	33	1 697	719
Zaburzenia wzroku/oka	331	3 220	1 615
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 105	14 182	7 824
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 400	24 483	11 942
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	801	2 170	1 274
Zaburzenia układu immunologicznego	145	4 352	3 541
Infekcje i infestacje	2 459	20 242	7 988
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 256	10 611	4 845
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	4 574	11 789	4 891
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 731	7 559	4 068

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Nintedanib*	Prednizon	Metylprednizolon
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 416	10 266	3 973
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	852	5 597	1 084
Zaburzenia układu nerwowego	2 792	10 265	8 097
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	1	876	338
Problemy z produktem	41	539	353
Zaburzenia psychiczne	1 039	6 618	3 663
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	599	4 035	1 950
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	90	651	385
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 821	9 358	4 317
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 182	8 209	7 274
Okoliczności społeczne	96	728	191
Procedury chirurgiczne i medyczne	502	1 395	281
Zaburzenia naczyniowe	1 010	5 188	3 644

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