

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **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]

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

[REDACTED]

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]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja .....	10
2.1.1. Populacja docelowa analiz .....	14
2.2. Epidemiologia .....	15
2.2.1. Świat i Europa .....	15
2.2.2. Polska .....	17
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka .....	18
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka .....	21
2.5. Objawy, przebieg choroby i rokowanie .....	23
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	28
2.7. Metody leczenia .....	31
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	34
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	34
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	36
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>37</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>42</b>
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	42
4.2. Rekomendacje agencji HTA .....	46
4.3. Proponowany program lekowy .....	47
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>55</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>57</b>
6.1. Populacja .....	57
6.2. Interwencja .....	57
6.3. Komparator .....	57
6.4. Punkty końcowe .....	58
6.5. Metodyka badań .....	59
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>60</b>
7.1. Nintedanib .....	60
7.2. Terapia standardowa .....	62
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>65</b>

<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEKS A. LISTA KODÓW ICD-10 .....</b>	<b>72</b>

# Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>DLCO</b>	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla/pojemność dyfuzyjna płuc (TLco) ( <i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HP</b>	Zapalenie płuc z nadwrażliwości ( <i>Hypersensitivity pneumonitis</i> )
<b>HRCT</b>	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (TKWR) ( <i>High-resolution computed tomography</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc ( <i>Interstitial lung disease</i> )
<b>IPF</b>	Idiopatyczne włóknienie płuc ( <i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PF-ILD</b>	Przebiegająca z włóknieniem choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym

*(Progressive fibrosing interstitial lung disease)*

- PFT** Test czynności płuc  
*(Pulmonary function test)*
- RA-ILD** Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów  
*(Rheumatoid arthritis interstitial lung disease)*
- SMC** Szkocka agencja HTA  
*(Scottish Medicine Consortium)*
- SSc-ILD** Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej  
*(Systemic sclerosis interstitial lung disease)*
- UIP** Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc  
*(Usual interstitial pneumonia)*

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie 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*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego nintedanibu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania nintedanibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. analizę aktualnej praktyki klinicznej leczenia choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem w Polsce,
6. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

## 1.2. Uzasadnienie celu analiz

Śródmiąższowe choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) 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 13–52% pacjentów zILD rozwija się przebiegająca z włóknieniem choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*). Niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, w przebiegu której diagnozowana jest PF-ILD, wspólną cechą PF-ILD jest wystąpienie progresji choroby pomimo stosowanego leczenia. **PF-ILD jest chorobą o progresywnym przebiegu i złym rokowaniu, prowadzącym do niewydolności oddechowej chorych i przedwczesnej umieralności pacjentów.**

Postępujące włóknienie płuc w przebiegu PF-ILD polegające na bliznowaceniu tkanki płucnej prowadzi do stopniowego pogarszania czynności układu oddechowego, co skutkuje skróconym oddechem, narastającą dusznością i zmęczeniem, a także stopniowym obniżaniem zdolności chorego do wysiłku

fizycznego. Co więcej, pacjenci z PF-ILD w porównaniu z ogólną populacją chorych zILD są grupą szczególnie narażoną na ryzyko zaostrzeń choroby charakteryzujących się nagłym i zwykle ciężkim pogorszeniem pracy układu oddechowego. **Pogarszanie czynności układu oddechowego prowadzi nieuchronnie do obniżenia jakości życia pacjentów.** Objawy towarzyszące chorobie, szczególnie narastająca duszność i zmęczenie obniżają fizyczną jakość życia. Choroba negatywnie wpływa także na zdrowie psychiczne chorego, jak również ogranicza funkcjonowanie chorego w życiu społecznym oraz zawodowym. Często chorobą współistniejącą z PF-ILD jest depresja, występująca aż u 27% chorych z PF-ILD. Choroba obniża jakość życia pacjentów, ale również ich opiekunów i rodzin, a ponadto wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym związanym głównie ze wzrostem konieczności hospitalizacji w związku z pogorszeniem funkcji płuc i występowaniem zaostrzeń choroby.

Pogorszenie czynności układu oddechowego będące następstwem choroby prowadzi także do przedwczesnej umieralności. **Szacuje się, że przeżycie pacjentów z PF-ILD wynosi jedynie około 4–5 lat od momentu diagnozy.**

Celem leczenia PF-ILD jest zapobieganie pogorszeniu stanu płuc oraz zapobieganie nagłym zaostrzeniom, utrzymanie akceptowalnej jakości życia pacjentów i poprawa przeżywalności. **Obecnie w Polsce nie ma refundowanego żadnego leku zarejestrowanego we wskazaniu PF-ILD.** Wytyczne praktyki klinicznej w terapii manifestacji płucnych PF-ILD wskazują na możliwość stosowania leków immunosupresyjnych (m.in. glikokortykosteroidów, mykofenolanu mofetylu, azatiopryny, cyklofosfamidu), stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu. Leki immunosupresyjne ukierunkowane na hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu nie mają wskazań rejestracyjnych do stosowania w przebiegu PF-ILD, wykazują ograniczoną skuteczność w spowalnianiu progresji choroby, a ponadto wiążą się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, przez co są źle tolerowane przez pacjentów.

Drugą grupą leków wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej w przebiegu manifestacji płucnej są leki przeciwfibrotyczne, ukierunkowane na przeciwdziałanie procesowi włóknienia płuc, do których zalicza się nintedanib. **Produkt leczniczy Ofev® został zarejestrowany w lipcu 2020 roku jako pierwszy i jedyny lek spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc przebiegających z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD).** Wysoka skuteczność nintedanibu została udokumentowana także w innych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc. Poza PF-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), w którym lek uzyskał refundację w Polsce, a także ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD; ang. *systemic sclerosis interstitial lung disease*), w której lek otrzymał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT odnośnie do finansowania ze środków publicznych.

**Chorzy z PF-ILD stanowią populację pacjentów o złym rokowaniu, dla których nie istnieją inne niż nintedanib zarejestrowane opcje terapeutyczne, mające wpływ na proces włóknienia płuc i spowolnienie progresji choroby.** Pacjenci z PF-ILD w aktualnie w Polsce są leczeni wyłącznie terapiami immunosupresyjnymi poza ich wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), czyli lekami



o ograniczonej skuteczności i niekorzystnym profilu bezpieczeństwa lub nie są poddawani żadnej terapii skierowanej na manifestacje płucne choroby. Istnieje zatem pilna potrzeba, aby dla pacjentów z PF-ILD dostępna stała się terapia przeciwfibrotycznej z użyciem nintedanibu, leku o potwierdzonej skuteczności i wysokiej wartości klinicznej, który zmniejsza tempo pogarszania się czynności płuc, zmniejsza ryzyko progresji choroby śródmiąższowej płuc lub zgonu oraz poprawia jakość życia pacjentów, zapobiegając pogorszeniu dolegliwości związanych z nasileniem objawów choroby, jak m.in. kaszel oraz duszności.

**Rysunek 1.**

**Niezaspokojone potrzeby pacjentów z PF-ILD w Polsce**

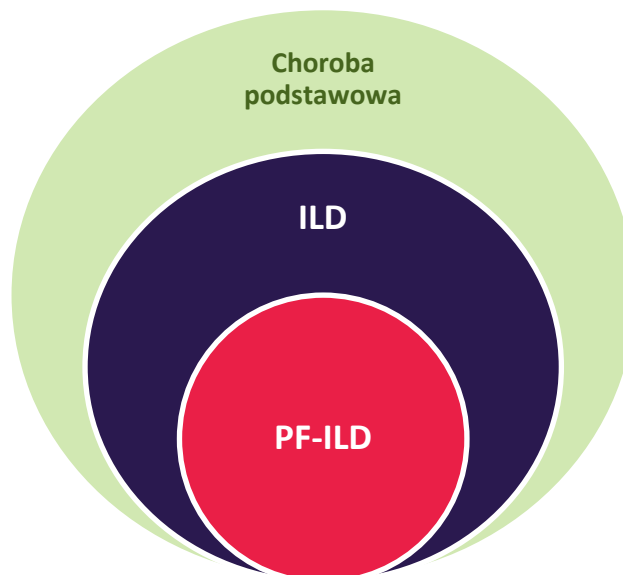


## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

U części pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, takich jak m.in. choroby autoimmunologiczne lub sarkoidoza pojawia się uszkodzenie płuc skutkujące rozwojem śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*). Z kolei u części chorych zILD może pojawić się fenotyp progresujący choroby tj. postępujące włóknienie płuc (**PF-ILD**, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*; Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
PF-ILD jako choroba występująca u części pacjentów z innymi chorobami podstawowymi

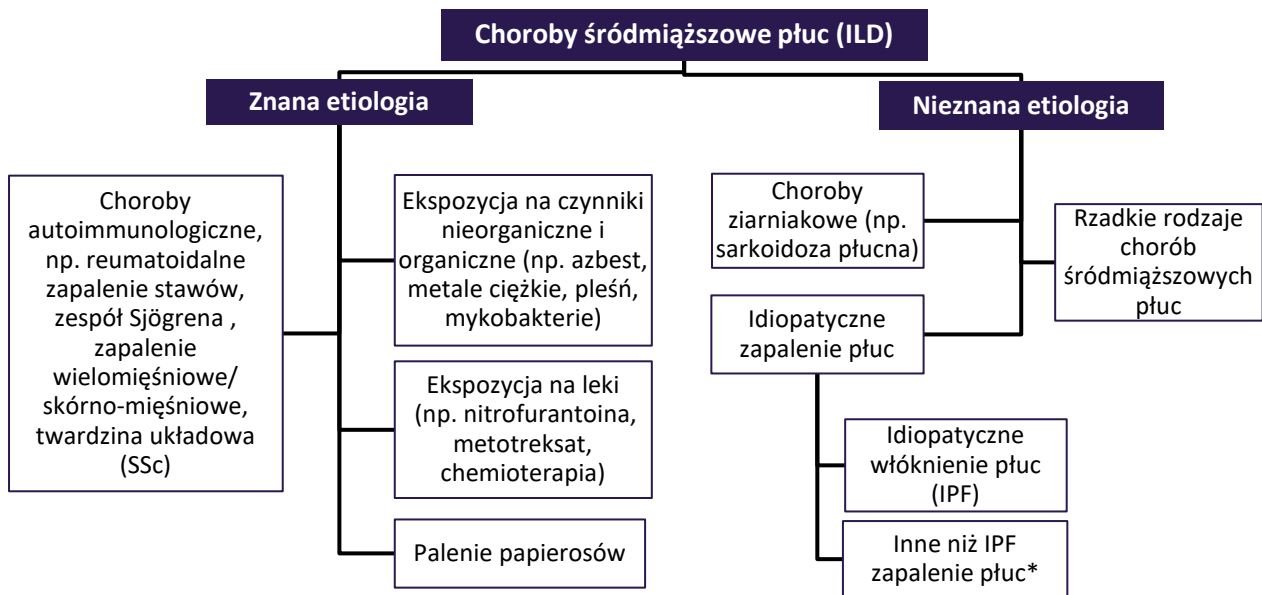


ILD – choroba śródmiąższowa płuc, PF-ILD – przebiegająca z włóknieniem choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) to choroba wynikająca z uszkodzenia komórek otaczających pęcherzyki płucne, co prowadzi do uogólnionego zapalenia, bliznowacenia oraz włóknienia płuc. ILD występuje u części pacjentów w przebiegu ponad 200 jednostek chorobowych o znanej lub nieznannej etiologii (Rysunek 3) [1].

Poszczególne jednostki chorobowe mogą różnić się obrazem klinicznym, radiologicznym i histopatologicznym, natomiast sam przebieg ILD oraz objawy płucne są podobne niezależnie od rozpoznania choroby podstawowej [2–6].

Rysunek 3.  
Klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc [3]



\* Np. idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc.

U 13–52%<sup>1</sup> chorych z ILD rozwija się choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*). Wspólną cechą diagnostyczną PF-ILD jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych obecnie opcji leczenia. Niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, w przebiegu której występuje PF-ILD, postępujące włóknienie ILD, które wykazują podobieństwa w obrazie klinicznym oraz podstawowych mechanizmach patogenetycznych są zgrupowane razem jako PF-ILD, co ma szczególne znaczenie dla celów badań klinicznych oraz potencjalnego leczenia [2, 7–10].

Chociaż nie istnieje jedna formalna definicja PF-ILD, zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2020 roku przez międzynarodowy panel ekspertów podczas III Międzynarodowego Szczytu Chorób Śródmiąższowych Płuc we Włoszech [11] przyjmuje się, że do grupy tej można zaliczyć chorych, u których w ciągu 24 mies. pomimo leczenia nastąpiła progresja choroby, spełniająca co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

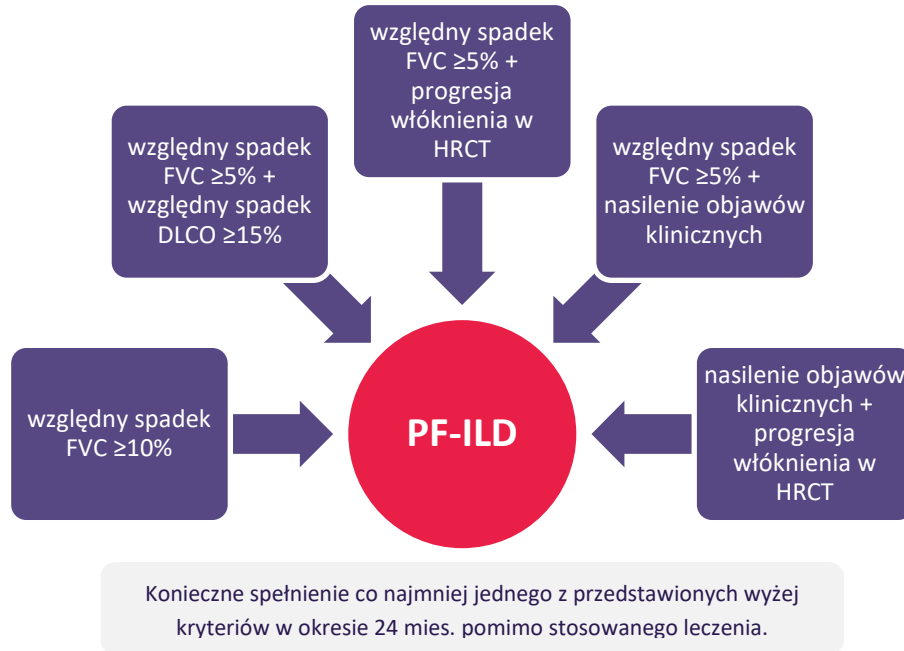
- względny spadek natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*)  $\geq 10\%$  wartości należnej,
- względny spadek FVC  $\geq 5\%$  wartości należnej oraz względny spadek zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)  $\geq 15\%$  wartości należnej,
- względny spadek FVC  $\geq 5\%$  wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczona na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT; ang. *high resolution computer tomography*),
- względny spadek FVC  $\geq 5\%$  wartości należnej oraz nasilenie objawów klinicznych,

<sup>1</sup> Odsetek ten jest zależny od rodzaju choroby podstawowej, w ramach której rozwinęło się ILD.

- nasilenie objawów klinicznych oraz progresja włóknienia uwidoczniła na podstawie HRCT (Rysunek 4) [11–14].

Rysunek 4.

Definicja PF-ILD zgodna z wytycznymi z 2020 roku opracowanymi przez międzynarodowy panel ekspertów [11]

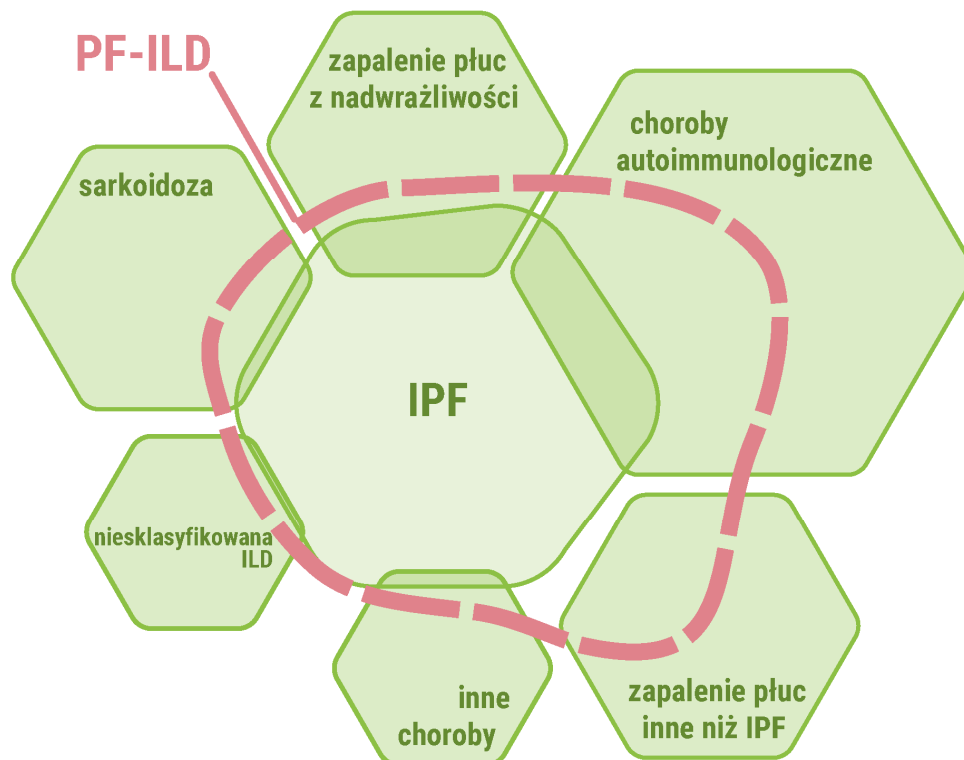


PF-ILD może występować u części pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, do których należą:

- sarkoidoza – choroba polegająca na tworzeniu guzków zapalnych (ziarniniaków) powstających na skutek nieprawidłowej pracy komórek układu odpornościowego, zlokalizowanych najczęściej w węzłach chłonnych śródpiersia i płuc (sarkoidoza płucna), ale także zajmujących inne narządy; sarkoidoza płucna objawia się powiększeniem węzłów chłonnych we wnękach płuc oraz zmianami mięszu płuc i występuje jako choroba zasadnicza lub współwystępuje np. z sarkoidozą węzłów chłonnych,
- zapalenie płuc z nadwrażliwości – zwane inaczej alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, grupa chorób o podłożu immunologicznym, wywołanych nadwrażliwością na pył organiczny wdychany z powietrza, do których zaliczane jest m.in. płuco rolnika lub płuco pracujących przy przerobie grzybów,
- ILD w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym, czyli chorób wywołanych na skutek wytwarzania przeciwciał przeciwko własnemu organizmowi, do których należą:
  - reumatoidalne zapalenie stawów (RA, ang. *rheumatoid arthritis*) – choroba objawiająca się bólem, sztywnością oraz obrzękiem stawów na skutek procesu zapalnego rozpoczynającego się wewnątrz stawu i prowadzącego do zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawu; poza zwyrodnieniem stawów choroba sprzyjająca uszkodzeniom wielu narządów, m.in. płuc,
  - twardzina układowa (SSc, ang. *systemic sclerosis*) – choroba tkanki łącznej objawiająca się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych,

- zapalenie skórno-wielomięśniowe – choroba charakteryzująca się samoistnym, przewlekłym zapaleniem mięśni i zmianami zapalnymi w obrębie skóry, a także zaburzeniami w obrębie innych narządów, m.in. zmianami zapalnymi w płucach,
- zespół suchości (Sjögrena) – choroba objawiająca się zapaleniem i uszkodzeniem gruczołów wydzielania zewnętrznego (głównie łzowych i ślinowych) oraz występowaniem zmian zapalnych w narządach (m.in. nacieków zapalnych w obrębie płuc),
- toczeń rumieniowaty – choroba objawiająca się zajęciem procesem zapalnym wielu układów i narządów (głównie skóry, stawów i nerek, ale także płuc),
- inne lub nieokreślone układowe choroby tkanki łącznej, w tym mieszana choroba tkanki łącznej,
- idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) – przewlekłe, postępujące włóknienie płuc o nieznannej etiologii,
- zapalenie płuc inne niż IPF (idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc),
- niesklasyfikowana śródmiąższowa choroba płuc,
- inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc (np. rozlane zwłóknienie płuc, zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych z nieznanymi przyczynami; Rysunek 5) [2, 5, 10].

**Rysunek 5.**  
Choroby podstawowe, w przebiegu których występuje PF-ILD



**Choroby autoimmunologiczne:** reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, zapalenie skórno-wielomięśniowe, zespół suchości (Sjögrena), toczeń rumieniowaty oraz inne lub nieokreślone układowe choroby tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym.

**Zapalenie płuc inne niż IPF:** idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc.

**Inne choroby:** m.in. inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc, np. rozlane zwłóknienie płuc, zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych z nieznanymi przyczynami.

## 2.1.1. Populacja docelowa analiz

Lista jednostek chorobowych, w przebiegu których występuje PF-ILD wraz z kodami ICD-10 oraz sposobem ich krzyżowania została ustalona na podstawie kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3)

Z uwagi na to, że nintedanib tj. wnioskowana interwencja posiada aktualnie refundację we wskazaniu IPF, natomiast wskazanie SSc-ILD jest objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym i otrzymało pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT [16], z populacji docelowej wykluczono te dwie IPF oraz SSc-ILD (Tabela 1, Aneks A).

**Tabela 1.**  
Lista kodów ICD-10 dla jednostek chorobowych b objętych wskazaniem PF-ILD – populacja docelowa analiz

Kod ICD-10 lub skrzyżowania kodów	Nazwa jednostki chorobowej
D86.0	Sarkoidoza płucna
D86.2	Sarkoidoza płucna współistniejąca z sarkoidozą węzłów chłonnych
D86.8	Sarkoidoza innych narządów oraz wielonarządowa
J67	Zapalenie płuc z nadwrażliwości
M05.1 + J99.0	Reumatoidalne zapalenie stawów
M05.X + J84.X	
M06.1 + J99.0	
M06.X + J84.X	
M33.X + J99.1	Zapalenie skórno-wielomięśniowe
M33.X + J84.X	
M35.0 + J99.1	Zespół suchości (Sjögrena)
M35.0 + J84.X	
M32.X + J99.1	Toczeń rumieniowaty
M32.X + J84.X	
M35.1 + J.99.1	Inne zespoły nakładające się
M35.1 + J.84.X	
M35.9 + J.99.1	Nieokreślone układowe zajęcie tkanki łącznej
M35.9 + J.84.X	
J84.8	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc
J84.9	Choroba tkanki śródmiąższowej płuc, nieokreślona
J99.1	Zaburzenia układu oddechowego w innych układowych chorobach tkanki łącznej

Szczegółowe objaśnienia wszystkich kodów ICD-10 z powyższej tabeli przedstawiono w Aneksie (Aneks A, Tabela 16).

## 2.2. Epidemiologia

### 2.2.1. Świat i Europa

Dane epidemiologiczne dotyczące PF-ILD są bardzo ograniczone. Zgodnie z danymi literaturowymi odnalezionymi dla poszczególnych jednostek chorobowych, w przebiegu których występuje PF-ILD, odsetek pacjentów z PF-ILD wśród chorych zILD wynosi 13–52% w zależności od choroby podstawowej (Tabela 2). Najniższy odsetek chorych z PF-ILD charakteryzuje pacjentów z sarkoidozą (13%), natomiast najwyższy chorych zILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (26–52%).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi rozpowszechnienia PF-ILD w USA, chorobowość PF-ILD wynosi 28–70,30/100 tys. osób, natomiast zachorowalność wynosi 32,55/100 tys. pacjento-lat (Tabela 3) [17, 18].

Chorobowość PF-ILD w Europie jest szacowana na 2,2–20/100 tys. osób [17]. Z kolei w retrospektywnym badaniu PERSEIDS przeprowadzonym w latach 2014–2018 i obejmującym dane dla 6 krajów europejskich (Belgia, Dania, Finlandia, Grecja, Norwegia, Portugalia) chorobowość PF-ILD wynosiła 6,9–78,0/100 tys. osób, natomiast zachorowalność wynosiła 2,1–14,5 /100 tys. pacjento-lat [19] (Tabela 3).

Z kolei chorobowość PF-ILD z wykluczeniem IPF we Francji określona na podstawie badania PROGRESS przeprowadzonego w latach 2010–2017 wynosiła 6,6–19,4/100 tys. osób, natomiast zachorowalność wynosiła 4,0–4,7/100 tys. pacjento-lat (Tabela 3). Głównymi jednostkami chorobowymi, wśród których diagnozowano PF-ILD w badaniu PROGRESS były:

- ILD związana z ekspozycją na czynniki środowiskowe inna niż zapalenie płuc z nadwrażliwością (24%),
- idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (22%),
- ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów (17%) [20].

Nie odnaleziono współczynników śmiertelności dla PF-ILD.

Śmiertelność PF-ILD szacowana jest na podobną jak w przypadku IPF i wynosi 4–5 lat przeżycia od momentu diagnozy [21]. W wyżej cytowanym badaniu PROGRESS przeprowadzonym we Francji mediana całkowitego przeżycia pacjentów z PF-ILD z wykluczeniem IPF wynosiła 3,7 roku od momentu zdiagnozowania PF-ILD [20]. Światowy współczynnik śmiertelności dla IPF określony na podstawie danych dotyczących śmiertelności z krajów europejskich, Ameryki Płn., Australii oraz Nowej Zelandii wynosi 4–10/100 tys. osób. Najniższy współczynnik śmiertelności posiada Szwecja i Hiszpania, natomiast najwyższy Wielka Brytania oraz Japonia [22].

**Tabela 2.**  
**Odsetek pacjentów z PF-ILD wśród pacjentów z poszczególnymi typamiILD na podstawie danych literaturowych**

Źródło	TypILD	Odsetek pacjentów z PF-ILD wśród chorych zILD
Baughman 2013 [23]	ILD w przebiegu sarkoidozy	13%
Marie 2011 [24]	ILD w przebiegu zapalenia wielomięśniowego oraz zapalenia skórno-mięśniowego	16%
Zamora-Legoff 2017 [25]	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	40%
Hyldgaard 2019 [26]	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	52%
	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	26%
	ILD w przebiegu innych chorób tkanki łącznej	24%
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	32%
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	32%
Wijsenbeek 2019 [10]	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	29%
	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	21%
	ILD w przebiegu sarkoidozy	20%
	InneILD (poza IPF)	18%

**Tabela 3.**  
**Wskaźniki epidemiologiczne (chorobowość, zachorowalność) dotycząceILD oraz PF-ILD w USA oraz Europie**

Wskaźnik epidemiologiczny	Wynik
<b>USA (Olson 2021a)* [17]</b>	
ChorobowośćILD z włóknieniem (/100 tys. osób [95%CI])	117,82 [116,56; 119,08]
Chorobowość PF-ILD (/100 tys. osób [95%CI])	70,30 [69,32; 71,27]
ZachorowalnośćILD z włóknieniem (/100 tys. pacjento-lat [95%CI])	51,56 [50,88; 52,24]
Zachorowalność PF-ILD (/100 tys. pacjento-lat [95%CI])	32,55 [32,01; 33,09]
<b>USA (Olson 2021b) [18]</b>	
Chorobowość PF-ILD (/100 tys. osób)	28
<b>Europa (Olson 2021b) [18]</b>	
Chorobowość PF-ILD (/100 tys. osób, zakres)	2,2–20
<b>Europa (PERSEIDS, dane dla okresu 2014–2018) [19]</b>	
ChorobowośćILD z włóknieniem (/100 tys. osób, zakres)	26,7–236,8
ChorobowośćILD z włóknieniem z wykluczeniem IPF (/100 tys. osób, zakres)	22,3–205,8
Chorobowość PF-ILD (/100 tys. osób, zakres)	6,9–78,0
ZachorowalnośćILD z włóknieniem (/100 tys. pacjento-lat, zakres)	7,7–76,2
ZachorowalnośćILD z włóknieniem z wykluczeniem IPF (/100 tys. pacjento-lat, zakres)	6,6–71,7
Zachorowalność PF-ILD (/100 tys. pacjento-lat, zakres)	2,1–14,5
<b>Europa (Wuyts 2020) [21]</b>	
ChorobowośćILD z włóknieniem (/10 tys. osób, zakres)	0,63–7,60
ChorobowośćILD z włóknieniem z wykluczeniem IPF (/10 tys. osób, zakres)	0,5–6,72
<b>Francja (PROGRESS, dane dla okresu 2010–2017) [20]</b>	
Chorobowość PF-ILD z wykluczeniem IPF (/100 tys. osób, zakres)	6,6–19,4
Zachorowalność PF-ILD z wykluczeniem IPF (/100 tys. pacjento-lat, zakres)	4,0–4,7

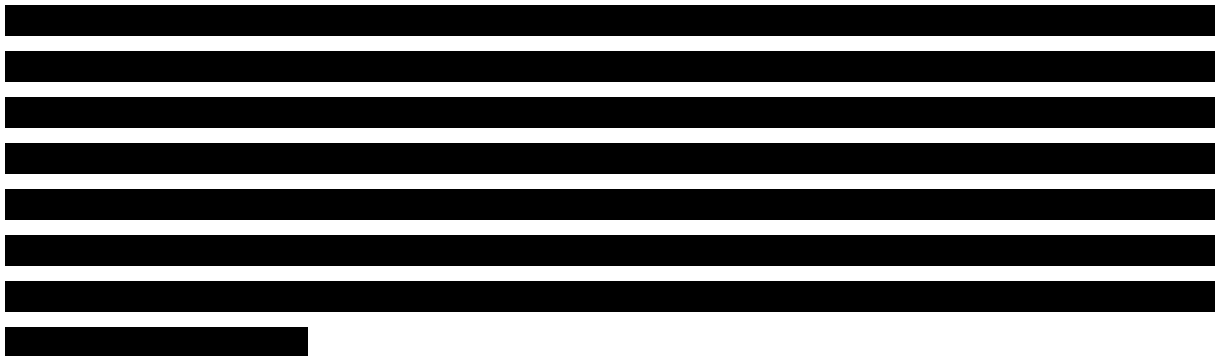
\* Wskaźniki dostosowane do wieku i płci.



## 2.2.2. Polska

Nie odnaleziono wskaźników chorobowości, zachorowalności oraz śmiertelności dla PF-ILD w Polsce. W związku z powyższym przedstawiono dane dla ILD oraz poszukiwano danych literaturowych umożliwiających oszacowanie liczby pacjentów z PF-ILD w Polsce.

Dane epidemiologiczne dla Polski uzyskane od NFZ wskazują, że liczba chorych z ILD w przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych na przestrzeni ostatnich lat wzrasta (Wykres 1) [27].



[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]

## 2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

ILD to heterogenna grupa schorzeń, do której zaliczane są jednostki chorobowe o znanej lub nieznanj etiologii (Rozdz. 2.1, Rysunek 3). Etiologia większości ILD (około 65% przypadków), pomimo dobrze określonego obrazu kliniczno-patologicznego pozostaje nieznanaj. W większości przypadków ILD o nieznanj etiologii głównym elementem wykorzystywanym do opisu jednostki chorobowej jest charakter zmian histopatologicznych. Występowanie ILD w niektórych jednostkach chorobowych można wyjaśnić kombinacją czynników genetycznych sprawiających, że dana osoba jest podatna na chorobę oraz czynników środowiskowych. W wyniku działania czynników uszkodzających (środowiskowych, genetycznych lub nieokreślonych) w miąższu płuc chorego rozwija się reakcja zapalna [2, 6]. Z kolei do poznanych czynników mogących wywołać ILD należą:

- narażenie na czynniki środowiskowe (pleśń, mykobakterie, azbest, metale ciężkie),
- wdychanie niektórych związków organicznych i nieorganicznych,

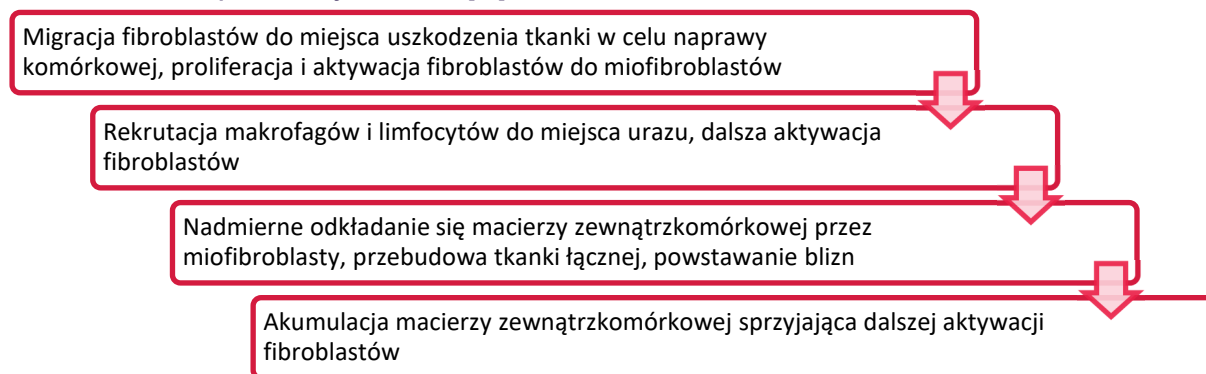
- palenie tytoniu,
- ekspozycja na leki i promieniowanie,
- obecność chorób układowych tkanki łącznej (takich jak twardzina układowa lub reumatoidalne zapalenie stawów) [2, 3, 6].

PF-ILD występuje w przebiegu szerokiego spektrum chorób i charakteryzuje się progresją włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych opcji leczenia. Pomimo tego, że wyzwalacze oraz początkowe reakcje zapalne różnią się w zależności od jednostki chorobowej zakłada się, że mechanizmy patogenetyczne włóknienia są wspólne dla wszystkich chorób w przebiegu których występuje PF-ILD. Przyjmuje się, że u pacjentów z PF-ILD włóknienie jest procesem postępującym, samopodtrzymującym się i niezależnym od pierwotnego czynnika wywołującego włóknienie [2, 30, 31].

Powstawanie zwłóknienia w płucach jest zasadniczą odpowiedzią organizmu na czynniki wywołujące chorobę. W procesie włóknienia różne, często specyficzne dla danej choroby czynniki wywołują nasiloną kaskadę powtarzających się odpowiedzi zapalnych i włóknieniowych, prowadząc do aktywacji, proliferacji i migracji fibroblastów – komórek tkanki łącznej odpowiedzialnych m.in. za produkcję kolagenu. W efekcie dochodzi do przebudowy tkanki łącznej i odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do powstawania blizn (Rysunek 6) [2, 30, 32].

Tworzące się zagęszczenia w obrębie układu oddechowego i narastająca sztywność tkanek skutkuje tym, że płuca nie mogą prawidłowo funkcjonować. Początkowo blizny powstające w płucach są małe, ale w czasie trwania choroby nieustannie zwiększają się, stopniowo zastępując komórki pęcherzyków płucnych. Nieprawidłowa tkanka łączna odkłada się w przestrzeniach między pęcherzykami płuc, powodując ich pogrubienie i wydłużenie drogi przechodzenia tlenu z powietrza do krwioobiegu. W kolejnych etapach tkanka zajmuje również wewnątrz pęcherzyków płucnych, skutkując przedostawaniem się do krwi coraz mniejszej ilości tlenu, a u chorego zaczynają pojawiać się objawy duszności [2, 30, 32]. Z uwagi na to, że coraz większa część płuc jest objęta postępującym procesem włóknienia, objętość płuc stopniowo zmniejsza się, a wymiana gazowa jest upośledzona. Skutkuje to nasilaniem się duszności i zdolności do wysiłku fizycznego, a ostatecznie niewydolnością oddechową [2, 30, 32].

**Rysunek 6.**  
**Proces włóknienia płuc u chorych z PF-ILD [32]**



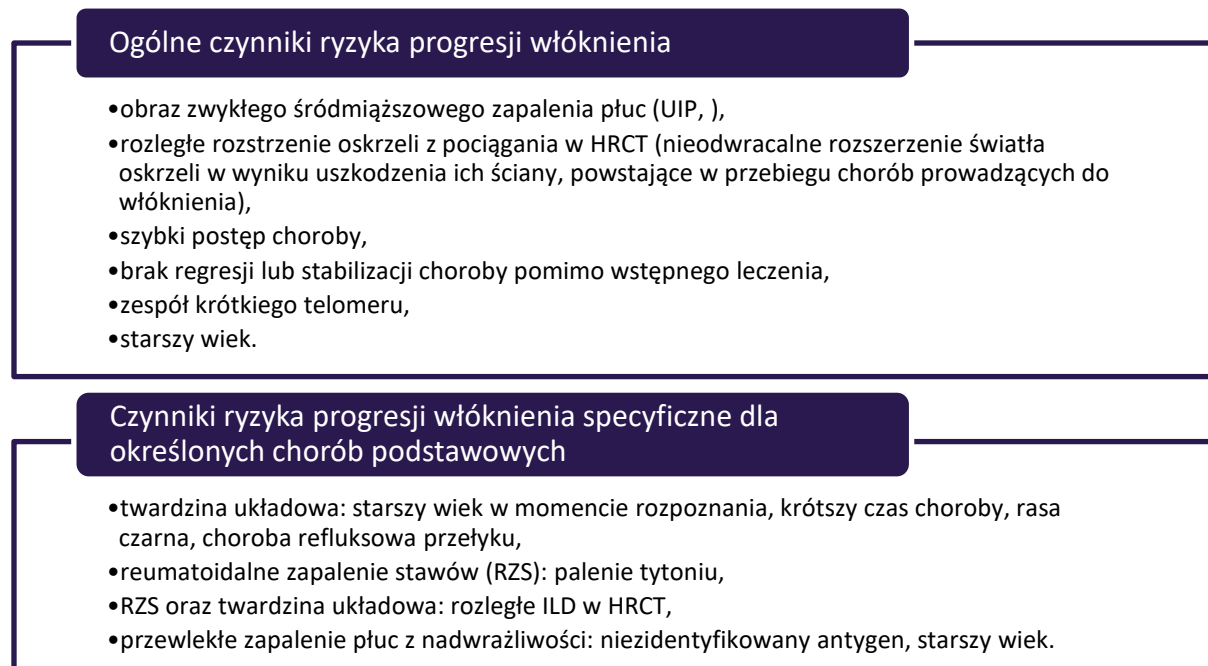
Do ustalonych czynników ryzyka progresji włóknienia pomimo stosowanego leczenia należą ogólne czynniki ryzyka, jak również czynniki ryzyka specyficzne dla określonych rodzajów chorób podstawowych (Rysunek 7) [11].

W retrospektywnych badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z PF-ILD zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka, zwiększającymi ryzyko progresji choroby i zgonu były:

- płeć męska,
- starszy wiek,
- niższe wartości wyjściowe natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) oraz
- pewne cechy morfologiczne (jak potwierdzony obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP)) [2, 7, 9, 30].

Obecnie przeprowadzane są także badania nad kilkoma biomarkerami krwi jako potencjalnymi predyktorami progresji choroby u pacjentów z włókniejącymiILD. Należą do nich m.in. białko Krebs von den Lungen-6 (KL-6) oraz białko surfaktantu-D (SP-D), jak również fragmenty białek generowane przez rozpad macierzy zewnątrzkomórkowej. W kilku badaniach wykazano także, że poziom metaloproteiny macierzy 7 (MMP-7), czyli enzymu biorącego udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, jest ujemnie skorelowany z czynnością płuc i przeżyciem pacjentów z IPF. Do tej pory jednak żaden z biomarkerów krwi nie okazał się wystarczająco silnym markerem prognostycznym, aby uzasadnić jego zastosowanie w praktyce klinicznej [2, 13, 33].

**Rysunek 7.**  
**Czynniki ryzyka progresji włóknienia pomimo leczenia [11]**



HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computer tomography*); UIP - zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*)

## 2.4. Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie PF-ILD jest trudne, ponieważ nie ma ustalonych ścisłych kryteriów diagnostycznych dla tego wskazania. Diagnoza PF-ILD wymaga zatem podejścia multidyscyplinarnego, wymagającego konsultacji i współpracy lekarzy różnych specjalizacji – specjalistów chorób płuc (pulmonologów), radiologa, patologa (w przypadkach w których wykonywana jest biopsja płuca) oraz innych specjalistów posiadających wiedzę dotyczącą chorób podstawowych (np. reumatologa w przypadku PF-ILD związanej z występowaniem chorób tkanki łącznej) [11, 12, 30, 33, 34].

Pierwszym etapem rozpoznania PF-ILD jest diagnozaILD. Dopiero w następnej kolejności można określić czy u danego pacjenta rozwija sięILD z postępującym włóknieniem (a więc podtypILD określany jako PF-ILD). DiagnozaILD obejmuje badanie podmiotowe (wywiad lekarski z pacjentem) oraz badanie przedmiotowe pozwalające uzyskać obraz kliniczny choroby. Podstawą diagnostyki jest zebranie od pacjenta dokładnego wywiadu obejmującego ekspozycję na czynniki środowiskowe mogące potencjalnie wpływać na rozwój choroby, stosowane leki oraz występujące objawy płucne oraz pozapłucne pozwalające na określenie choroby podstawowej. Poza przedmiotową oceną stanu chorego oraz oceną objawów wymagane jest także ustalenie czasu trwania choroby, chorób współistniejących i ich leczenia oraz potencjalnych czynników ryzyka. Pierwszym badaniem wykonywanym u pacjenta z podejrzeniemILD jest badanie osłuchowe. U pacjentów z rozwijającym się włóknieniem płuc podczas osłuchiwania klatki piersiowej w czasie badań słyszane są drobne trzeszczenia lub rżenia, a nawet piski [6, 11, 12, 30, 34].

Do metod diagnostycznychILD wykorzystywanych w badaniu przedmiotowym należą:

- **metody obrazowe**, głównie tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *high resolution computer tomography*) – szczegółowy opis w dalszej części rozdziału,
- **badania czynności płuc** (PFT, ang. *pulmonary functional test*) **oraz poziomu tlenu we krwi** – szczegółowy opis w dalszej części rozdziału,
- **testy serologiczne** – przydatne w celu określenia rodzaju choroby podstawowej (np. oznaczenie miana przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych stosowane jest przy podejrzeniu ziarniniakowatości Wegenera),
- **płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe** (BAL, ang. *bronchoalveolar lavage*) – rzadko stosowana procedura pozyskiwania materiału z powierzchni nabłonka obwodowych dróg oddechowych przy użyciu bronchoskopu, polegająca na kilkukrotnym podaniu dooskrzelowym roztworu soli fizjologicznej, a następnie odessaniu go wraz z materiałem, który można poddać dalszym badaniom; inwazyjna procedura diagnostyczna, wykonywana gdy diagnoza przy użyciu innych metod jest niejednoznaczna,
- **biopsja płuca** – rzadziej stosowana z uwagi na rozwój metod obrazowych (głównie HRCT) metoda chirurgiczna, polegająca na pobraniu i badaniu próbek tkanki płuca; inwazyjna procedura diagnostyczna, wykonywana gdy diagnoza przy użyciu innych metod jest niejednoznaczna [6, 11, 12, 34].

Kolejnym etapem po ustaleniu diagnozy ILD jest określenie czy choroba ma charakter postępującego włóknienia, a więc czy pomimo stosowanego leczenia w okresie 24 mies. zostało spełnione co najmniej jedno z kryteriów progresji choroby (Rozdz. 2.1, Rysunek 4). Podstawowymi elementami brany pod uwagę przy ocenie progresji w diagnostyce PF-ILD są:

- tempo spadku FVC i DLCO na podstawie PFT,
- charakter, progresja zmian oraz rozległość włóknienia na podstawie HRCT,
- objawy kliniczne: nasilenie kaszlu, duszności, pogorszenie tolerancji wysiłku, pogorszenie jakości życia,
- brak odpowiedzi na terapię [2, 12].

## METODY OBRAZOWE

Podstawowym narzędziem diagnostycznym PF-ILD jest **tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT)**, umożliwiająca ocenę charakteru, progresji zmian oraz rozległości włóknienia płuc. Rozległość zmian włóknieniowych podawana zazwyczaj jako wartość procentowa jest wyznacznikiem stopnia zaawansowania choroby [12].

W obrazie płuc z widocznym procesem włóknienia, w zależności od nasilenia zwłóknienia można obserwować m.in.:

- linijne lub siateczkowate zmiany przy podstawie płuc,
- pogrubienia przegród międzyzrakowych,
- zmiany drobnoguzkowe,
- rozstrzenie oskrzelowe i torbielki tworzące obraz tzw. plastra miodu [30].

### **Obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP)**

Obraz włóknienia płuc różni się w zależności od choroby podstawowej, której towarzyszy ILD. Przykładowo najczęstszym wzorem włóknienia w przebiegu SSc-ILD jest obraz nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc (NSIP, obraz tzw. matowej szyby). Z kolei cechą charakterystyczną włóknienia płuc w ILD związanym z IPF, a także ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów jest obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, ang. *usual interstitial pneumonia*). Obraz UIP w HRCT jest jednak widoczny także w innych jednostkach chorobowych należących do grupy PF-ILD i jest uznawany jako jeden z czynników ryzyka, zwiększających prawdopodobieństwo progresji oraz śmiertelności wśród pacjentów z PF-ILD. Za typowe cechy UIP uważa się:

- mozaikowatość zmian (występowanie obszarów prawidłowego miąższu płuc na przemian z obszarami zmienionymi zapalnie),
- zaburzenie prawidłowej architektury płuca przez blizny i obszary tzw. plastra miodu (rozstrzenie oskrzeli z pociągania),
- różnicowość zmian (występowanie obok siebie obszarów włóknienia oraz nowych nacieków zapalnych) [30, 35].

## BADANIA CZYNNOCI PŁUC ORAZ POZIOMU TLENU WE KRWI

Ważne dla rozpoznania oraz monitorowania progresji w PF-ILD są spirometryczne **badania czynności płuc (PFT) oraz poziomu tlenu we krwi**. Podstawowymi parametrami spirometrycznymi analizowanymi w ramach diagnostyki są:

- natężona pojemność życiowa (FVC; ang. *forced vital capacity*), która odpowiada ilości powietrza wydychanego podczas natężonego wydechu po maksymalnym powolnym wdechu; spadek FVC jest obserwowany u każdego człowieka i jest związany z naturalnym fizjologicznym procesem starzenia się układu oddechowego, jednak postępujące obniżenie wartości FVC jest charakterystyczne dla chorób przebiegających ze zmniejszeniem ilości mięszu płuc,
- zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO; ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*), która służy do oceny funkcji bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, oddzielającej powietrze znajdujące się w pęcherzykach płucnych od krwi w kapilarach płucnych [11, 12, 33, 36].

Wyniki oceniane przy użyciu spirometrii przedstawiane są w postaci liczbowej oraz w postaci wykresów. Wyniki liczbowe przedstawia się jako wartości bezwzględne, jednak w celu interpretacji uzyskane wyniki porównuje się także z wartościami należnymi, czyli hipotetycznymi wartościami poszczególnych parametrów wyliczonymi w oparciu o dane antropometryczne (takie jak wiek, płeć, wzrost, rasa oraz rzadziej masa ciała). Na wyniku badania powinna znajdować się informacja o źródle zastosowanych wartości należnych, które powinny być jednolite dla wszystkich mierzonych wskaźników. Seryjne pomiary czynności płuc (zwłaszcza poziom FVC) stanowią podstawowy sposób monitorowania progresji choroby [12, 36].

U pacjentów ze zwłóknieniem płuc badania PFT zwykle wykazują restrykcyjny wzorzec czynności płuc (a więc taki, w którym zmniejszona jest powierzchnia czynnościowa płuc, charakteryzujący się zmniejszoną FVC, zmniejszoną całkowitą pojemnością płuc i małą objętością zalegającą) wraz ze zmniejszoną DLCO. Należy jednak mieć na uwadze, że prawidłowa czynność płuc nie wyklucza włóknienia płuc [6, 30].

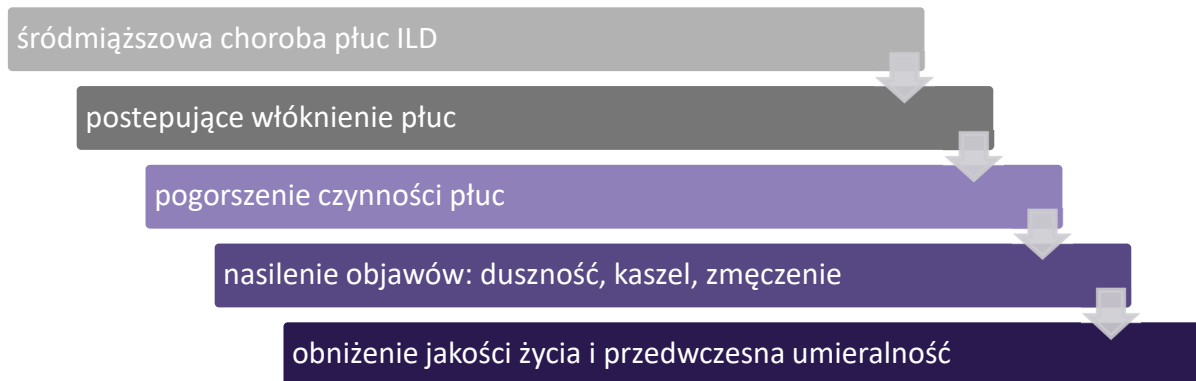
## 2.5. Objawy, przebieg choroby i rokowanie

### OBJAWY I PRZEBIEG PF-ILD

Przebieg choroby oraz jej objawy płucne są podobne we wszystkich postaciach PF-ILD niezależnie od rodzaju rozpoznanej choroby podstawowej. Przebieg choroby jest zwykle stopniowy. Wraz z postępującym włóknieniem płuc następuje stopniowe pogarszanie czynności układu oddechowego skutkujące skróconym oddechem, tendencją do częstszych zadyszek i stopniowym obniżaniem zdolności do wysiłku fizycznego. Charakterystycznym objawem choroby jest uczucie duszności. Do innych objawów choroby zalicza się uporczywy suchy kaszel i zmęczenie, a w zaawansowanej postaci choroby z powodu bardzo niskiego stężenia tlenu we krwi – niebieskie lub fioletowe zabarwienie ust,

dłoni i stóp oraz pałeczkowatość lub obrzęk palców. Stopniowe pogarszanie czynności płuc i nasilenie objawów choroby na skutek postępującego włóknienia skutkuje obniżeniem jakości życia chorego i przedwczesną umieralnością (Rysunek 8) [2, 12, 37].

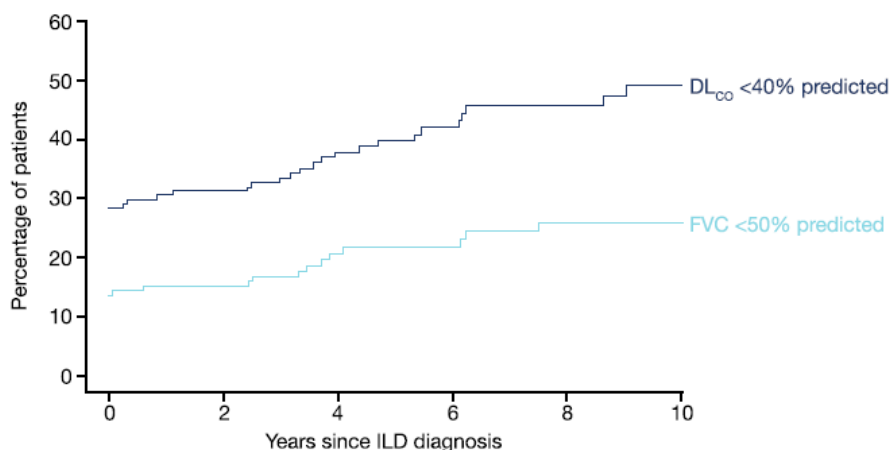
**Rysunek 8.**  
Przebieg choroby PF-ILD [2, 12, 37]



Ryzyko rozwoju i progresji ILD jest największe w ciągu kilku lat po rozpoznaniu choroby, a jednym z elementów branych pod uwagę przy ocenie rozwoju i progresji w diagnostyce PF-ILD jest tempo spadku FVC i DLCO. W analizie 167 pacjentów z ILD w przebiegu reumatologicznego zapalenia stawów (RA-ILD) leczonych w jednym ośrodku w USA w latach 1998–2014 odsetek pacjentów z FVC <50% wartości należnej wzrósł z 14% w momencie rozpoznania choroby do 22% po 5 latach od diagnozy (Wykres 2) [2, 25].

Z kolei w analizie 107 pacjentów z ILD w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (takich jak zapalenie wielomięśniowe lub zapalenie skórno-mięśniowe) zdiagnozowanych w 4 ośrodkach we Francji w latach 1995–2010 w okresie czasu o medianie 34 miesięcy u 16% chorych pomimo leczenia stwierdzono spadek FVC o  $\geq 10\%$  wartości należnej i/lub spadek DLCO o  $\geq 15\%$  wartości należnej [2, 24].

**Wykres 2.**  
Odsetek pacjentów z FVC <50% wartości należnej oraz DLCO <40% wartości należnej w czasie 10 lat od diagnozy RA-ILD [2, 25]



Źródło: Kolb 2019. RA-ILD – ILD w przebiegu reumatologicznego zapalenia stawów (ang. *rheumatoid arthritis ILD*)



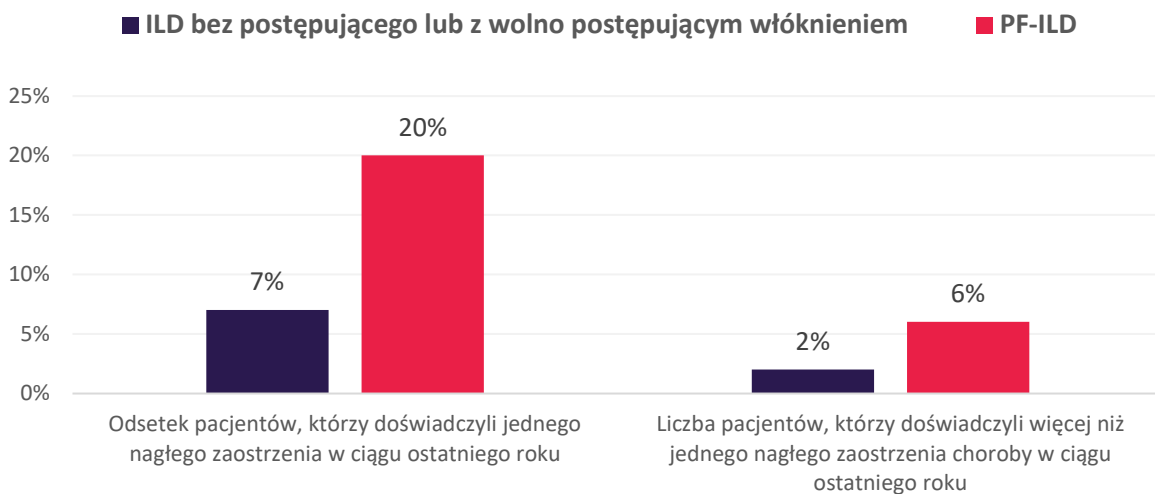
## NAGŁE ZAOSTRZENIE CHOROBY

Najbardziej skrajnym rodzajem progresji ILD jest nagłe zaostrzenie choroby (ang. *acute exacerbation*), charakteryzujące się nagłym i zwykle ciężkim pogorszeniem pracy układu oddechowego z nowymi obustronnymi zmętnieniami w obrazie HRCT. **Pacjenci z PF-ILD są grupą szczególnie narażoną na ryzyko wystąpienia nagłych zaostrzeń.**

Do czynników ryzyka wystąpienia nagłych zaostrzeń należą: ciężka duszność, obniżona jakość życia, wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), obniżone utlenowanie, niższe wartości wyjściowe FVC i DLCO, względny spadek FVC  $\geq 10\%$  wartości należnej lub DLCO  $\geq 15\%$  wartości należnej [7, 21, 38].

Roczna częstość występowania nagłych zaostrzeń wynosi 5–19% u pacjentów z IPF, natomiast częstość występowania zaostrzeń u chorych z PF-ILD innym niż IPF jest mniej znana. W badaniu BUILDup obejmującym ponad 5 tysięcy pacjentów z włókniejącym ILD innym niż IPF oszacowano, że liczba pacjentów, którzy doświadczyli w ciągu ostatniego roku więcej niż jednego nagłego zaostrzenia choroby była ponad trzykrotnie wyższa wśród pacjentów z PF-ILD niż u chorych z ILD bez postępującego lub z wolno postępującym włóknieniem (Wykres 3) [7, 21, 38].

**Wykres 3.**  
Częstość występowania nagłych zaostrzeń choroby na podstawie badania BUILDup [21]



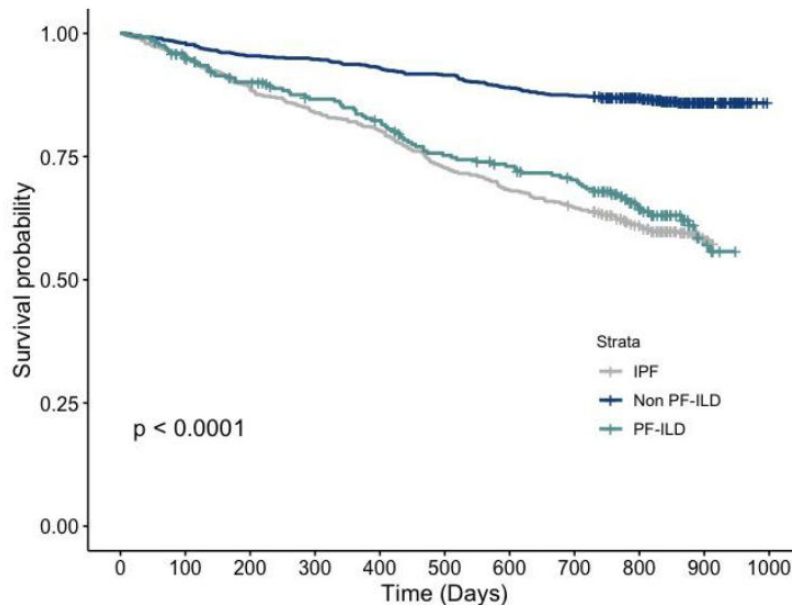
## ROKOWANIE CHORYCH Z PF-ILD

Zarówno progresja, jak i umieralność pacjentów z PF-ILD jest trudna do oszacowania. Nie odnaleziono wskaźników śmiertelności dla PF-ILD. Co istotne, rokowanie dla pacjentów z PF-ILD ze względu na postępujące włóknienie pogarszające czynność płuc jest gorsze niż dla chorych ze stabilną postacią ILD. Niewydolność oddechowa związana z chorobą prowadzi do pogorszenia rokowania i wyższej umieralności [7, 10, 33].

W badaniu Simpson 2021 przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wśród pacjentów z PF-ILD wykazano, że śmiertelność wśród pacjentów z PF-ILD jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu ze śmiertelnością wśród pacjentów zILD bez postępującego włóknienia (HR = 3,32 [2,53; 4,37]). Na podstawie cytowanego badania stwierdzono także, że przeżycie pacjentów z PF-ILD nie różniło się w sposób istotny statystycznie od przeżycia pacjentów z IPF (HR = 1,06 [0,84; 1,35]; Wykres 4) [39].

**Wykres 4.**

**Przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD, ILD bez postępującego włóknienia oraz IPF w badaniu Simpson 2021 [39]**



Ogólnie śmiertelność PF-ILD szacowana jest na podobną jak w przypadku IPF i wynosi 4–5 lat przeżycia od momentu diagnozy, jednak wśród podtypów PF-ILD istnieje duża zmienność odnośnie do rokowania. Przykładowo pacjenci z przewlekłym zapaleniem płuc z nadwrażliwości wydają się mieć lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z IPF. Należy jednak pamiętać, że rozwój ILD w przebiegu choroby podstawowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta, np. rozwój ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z medianą przeżycia wynoszącą 3–10 lat [7, 10, 21, 33, 40].

Wyniki badania Jacob 2019 przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wśród 157 pacjentów zILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RA-ILD) wykazały, że postępujący fenotyp rozwijał się u 23% chorych. W podgrupie chorych z PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów mediana przeżycia pacjentów wynosiła 4 lata [41].

RA-ILD wiąże się z wysoką śmiertelnością szczególnie u pacjentów z obrazem UIP w HRCT. Retrospektywna analiza 82 pacjentów z RA-ILD zdiagnozowanych w 2 ośrodkach w USA w latach 2001–2008 wykazała, że mediana czasu przeżycia chorych z RA-ILD z obrazem UIP w HRCT była 2-krotnie niższa w porównaniu z chorymi bez wzorca UIP w HRCT (Tabela 5) [2, 42].

**Tabela 5.**  
**Przeżycie pacjentów z RA-ILD [42].**

Populacja	Mediana przeżycia całkowitego*
RA-ILD ogółem	5 lat
RA-ILD z obrazem UIP w HRCT	3,2 roku
RA-ILD bez obrazu UIP w HRCT	6,6 roku

\* Przeżycie całkowite definiowane jako czas od pierwszej wizyty w klinice do zgonu.  
 HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); RA-ILD –ILD w przebiegu reumatologicznego zapalenia stawów (ang. *rheumatoid arthritis ILD*), UIP – zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*)

Złe rokowanie dotyczy także innych jednostek chorobowych należących do grupy PF-ILD. Według analizy przeprowadzonej w USA wśród pacjentów z zapaleniem płuc z nadwrażliwości (HP, ang. *hypersensitivity pneumonitis*) przebiegającym z włóknieniem zdiagnozowanych w latach 2004–2013, po około 7 latach od rozpoznania choroby tylko 58% chorych nadal pozostawało przy życiu [2, 43, 44].

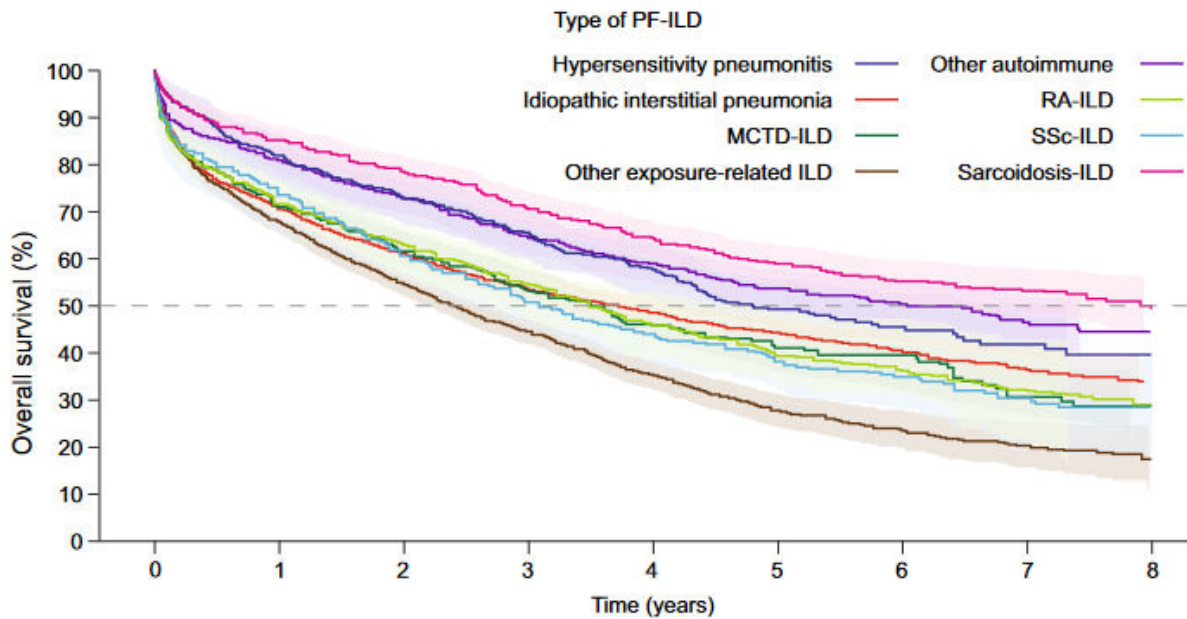
Z kolei 5-letnie przeżycie pacjentów z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc wynosi około 75%, a 5-letnie przeżycie pacjentów z niesklasyfikowanym idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc zgodnie z przeglądem systematycznym Guler 2018 jest szacowane na 46–70% [2, 43, 44].

Lepiej rokującą grupą pacjentów w porównaniu z wyżej wymienianymi jednostkami chorobowymi należącymi do grupy PF-ILD wydają się być chorzy z sarkoidozą. W analizie przeprowadzonej we Francji obejmującej chorych z sarkoidozą zdiagnozowanych w latach 1986–2006, 5-letnie przeżycie pacjentów z sarkoidozą z włóknieniem płuc (sarkoidoza w IV stadium zaawansowania) wynosiło 92% [45].

W badaniu PROGRESS przeprowadzonym we Francji w latach 2010–2017 mediana całkowitego przeżycia pacjentów z PF-ILD wynosiła 3,7 roku od momentu zdiagnozowania progresji choroby. Przeżycie całkowite kobiet było dłuższe niż mężczyzn (mediana 4,6 roku vs 3,0 lata). Wśród podtypów PF-ILD w zależności od jednostki chorobowej obserwowano zmienność odnośnie do rokowania (Wykres 5). Pacjenci z ILD w przebiegu sarkoidozy żyli najdłużej (mediana przeżycia całkowitego wynosiła niecałe 8 lat), z kolei pacjenci z ILD związaną z ekspozycją na czynniki środowiskowe inną niż zapalenie płuc z nadwrażliwości mieli najgorsze rokowanie (mediana przeżycia całkowitego wynosiła niecałe 2,5 roku; Tabela 6) [20].

Wykres 5.

Przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD w badaniu PROGRESS w zależności od podstawowej jednostki chorobowej [20]



Źródło: Nasser 2021.

Tabela 6.

Przeżycie całkowite pacjentów z określonymi typami PF-ILD w badaniu PROGRESS [20]

Jednostka chorobowa	Liczba pacjentów	Mediana przeżycia całkowitego [95%CI]*
PF-ILD ogółem	14 413	3,7 roku [3,6; 3,8]
Zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP)	728	4,8 roku [4,3; 6,0]
Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	3 113	3,7 roku [3,3; 4,1]
ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RA-ILD)	2 521	3,5 roku [3,3; 3,8]
ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD)	907	3,1 roku [2,8; 3,6]
ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD-ILD)	655	3,6 roku [2,9; 4,2]
ILD w przebiegu sarkoidozy	1 500	7,9 roku [7,0; NR]
ILD w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych	1 503	6,4 roku [5,2; 7,0]
ILD związana z ekspozycją na czynniki środowiskowe inna niż zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP)	3 486	2,4 roku [2,3; 2,6]

\*Przeżycie całkowite w badaniu definiowano jako czas od momentu zdiagnozowania progresji choroby do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. HP – zapalenie płuc z nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity pneumonitis*); MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej (ang. *mixed connective tissue disease*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); RA – reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *rheumatoid arthritis*); SSc – twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*)

## 2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

PF-ILD jest chorobą, która negatywnie wpływa zarówno na zdrowie fizyczne, jak i psychiczne chorego, jak również jego funkcjonowanie w życiu społecznym oraz zawodowym. Choroba obniża jakość życia pacjentów, ale również ich opiekunów i rodzin, a ponadto wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym (Rysunek 9).

**Rysunek 9.**  
**Obciążenie kliniczne oraz społeczno-ekonomiczne chorobą PF-ILD**



Postępujące włóknienie charakterystyczne dla PF-ILD objawia się pogorszeniem czynności płuc, nasileniem objawów choroby, a w konsekwencji obniżeniem jakości życia chorego. Towarzyszące chorobie zmiany płucne przyczyniają się do występowania uciążliwych objawów, wśród których najbardziej odczuwalna jest duszność. U pacjentów z PF-ILD duszność na wiele sposobów ogranicza aktywność fizyczną. Niektórzy chorzy są zmuszeni do całkowitego unikania pewnych czynności, inni pacjenci wskazują na konieczność przerywania codziennych aktywności w celu częstego odpoczynku. Do innych objawów PF-ILD zaliczyć można uporczywy kaszel i zmęczenie, które bezpośrednio wpływają na pogorszenie codziennego funkcjonowania chorego. Zwiększony niepokój i stres w oczekiwaniu na diagnozę, która często jest opóźniona, objawy choroby wpływające na wykonywanie codziennych czynności, ograniczone życie społeczne i zawodowe – wszystko to powoduje, że choroba ma negatywny wpływ na jakość życia pacjenta [2, 10, 46].

Poza fizycznymi ograniczeniami, objawy PF-ILD powodują u chorych narastającą frustrację i obniżenie psychicznego samopoczucia. Chorzy mogą cierpieć na napady niepokoju lub stresu, a także mogą mieć poczucie żalu i gniewu z powodu ograniczeń, jakie nakłada na nich choroba. Pacjenci czują się często wykluczeni z życia rodzinnego i społecznego. Pogodzenie się z życiem z nieuleczalną chorobą jest bardzo trudne. Często chorobą współistniejącą dla PF-ILD jest depresja, której występowanie szacuje się aż u 27% chorych [21, 46].

Jak wynika z badania BUILDup, którego celem była ocena społecznego i ekonomicznego obciążenia PF-ILD (z wykluczeniem IPF) w 8 krajach europejskich, spośród ponad 5 tysięcy chorych z włókniejącymILD, aż 46% pacjentów odczuwało zmęczenie. Do najczęstszych chorób współistniejących należały: zakażenie płuc (29%), depresja (27%) oraz osteoporoza i nadciśnienie płucne (po 20%). Panel ekspercki z badania BUILDup określił, że jakość życia pacjentów z PF-ILD jest

ściśle związana z czynnością płuc. Spośród badanych aż 93% wskazało, że postępujące włóknienie wpływa negatywnie na emocjonalną, społeczną oraz finansową sferę życia [21].

Wyniki wspomnianego badania wskazują także, że PF-ILD w znaczący sposób wpływa na życie zawodowe chorego. Oszacowano, że średnio aż 48% spośród chorych z PF-ILD innym niż IPF jest całkowicie niezdolnych do pracy z powodu choroby (Tabela 7) [21].

**Tabela 7.**  
**Wpływ PF-ILD na wydajność pracy chorego – na podstawie wyników badania Wuyts 2020 [21]**

Parametr	Średni wynik [Q1–Q3]
Odsetek chorych z całkowitą trwałą niepełnosprawnością	48% [30–70]
Odsetek chorych, którzy utracili pracę z powodu choroby	23% [0–31]
Średnia liczba zwolnień chorobowych w ciągu ostatniego roku	3,3 [3–3,5]
Średni czas trwania zwolnienia chorobowego (dni)	13,8 [5–22,5]

PF-ILD wpływa negatywnie nie tylko na jakość życia pacjentów, ale też ich opiekunów i rodzin. W badaniu BUILDup, spośród 5 tysięcy chorych z PF-ILD inną niż IPF:

- 20% pacjentów wymagało wsparcia opłacanego opiekuna (np. pielęgniarki) średnio przez 8 godzin tygodniowo,
- aż 60% chorych potrzebowało pomocy od nieopłacanego opiekuna (np. członka rodziny, partnera czy sąsiada) średnio przez 30 godzin tygodniowo [21].

Większość spośród badanych (85–90%) uznało, że PF-ILD wpływa negatywnie na jakość życia opiekunów świadczących pomoc chorym bliskim, zmniejszając jakość ich zdrowia oraz snu, ograniczając codzienne aktywności, zmniejszając samopoczucie emocjonalne oraz ograniczając życie społeczne i finanse [21].

Prócz obciążenia klinicznego i społecznego, PF-ILD wiąże się także ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Choroba generuje wysokie bezpośrednie koszty medyczne: w związku z pogorszeniem funkcji płuc i występowaniem zaostrzeń choroby wzrasta konieczność hospitalizacji, a co za tym idzie zwiększa się wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej związanej z wizytami w izbach przyjęć, przyjęciami do szpitala i świadczeniami ambulatoryjnymi. Obecność PF-ILD generuje również znaczne koszty pośrednie, np. poprzez zmniejszoną produktywność z powodu nieobecności w pracy lub wcześniejsze przechodzenie pacjentów na emeryturę [21, 47].

Jak wynika z retrospektywnego badania przeprowadzonego w USA w latach 2014–2016 wśród pacjentów z ILD inną niż IPF, średnie roczne koszty leczenia pacjenta z PF-ILD są znacznie wyższe niż w przebiegu ILD ogółem (Wykres 6). Podobne wyniki uzyskano w europejskim badaniu BUILDup, w którym całkowity roczny koszt leczenia przypadający na pacjenta z PF-ILD w 2019 roku był blisko dwukrotnie wyższy niż koszt przypadający na pacjenta z ILD bez postępującego lub z wolno postępującym włóknieniem [21, 47].

**Wykres 6.**

**Średni roczny koszt świadczeń medycznych związanych z przebiegiem choroby u pacjentów z PF-ILD oraz ILD (innymi niż IPF) w USA w latach 2014–2016 [47]**



W badaniu pacjenci z PF-ILD stanowili 15% chorych z ILD (373/2517 pacjentów).

## 2.7. Metody leczenia

Nadrzędnym celem leczenia PF-ILD jest zapobieganie pogorszeniu stanu oraz czynności płuc, zapobieganie nagłym zaostrzeniom, zachowanie akceptowalnego poziomu jakości życia pacjentów oraz poprawa ich przeżywalności. Do grupy PF-ILD zaliczane jest szerokie spektrum chorób układowych, których wspólną cechą jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc. **Leczenie opiera się zatem na stosowaniu leków ukierunkowanych na terapię manifestacji płucnej PF-ILD oraz leków ukierunkowanych na leczenie chorób podstawowych.** W niniejszej analizie przedstawiono metody leczenia manifestacji płucnej PF-ILD i należy mieć na uwadze, że pacjenci prócz wymienianych sposobów leczenia otrzymują również leczenie stosowane w terapii chorób podstawowych, jak np. leki immunosupresyjne, leki cytotoksyczne, klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, leki biologiczne, inne leki będące inhibitorami kinaz, które są wskazane i wymagane u danego pacjenta z uwagi na układową chorobę tkanki łącznej lub pierwotną chorobę płuc [10, 11].

Do **farmakoterapii PF-ILD** zalicza się:

- leki immunosupresyjne – ukierunkowane na hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu, prowadzące do przejściowego lub stałego obniżenia odpowiedzi układu odpornościowego poprzez hamowanie procesu wytwarzania i dojrzewania komórek odpornościowych,
- leki przeciwfibrotyczne – ukierunkowane na przeciwdziałanie procesom włóknienia płuc, hamujące proces włóknienia poprzez działanie na czynniki wzrostu, tj. grupę cytokin odpowiedzialnych za nadmierną niekontrolowaną produkcję tkanki łącznej [10, 11, 48, 49].

Wszyscy pacjenci z włókniejącymi ILD powinni także otrzymać wsparcie w łagodzeniu objawów i zachowaniu jakości życia, rozpoczęte możliwie jak najwcześniej i dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego. Do metod wspomagających leczenie można zaliczyć terapię tlenową oraz rehabilitację pulmonologiczną (oddechową), które poprawiają zdolność wysiłkową chorego oraz łagodzą duszność. Dodatkowo u pacjentów z ILD można rozważyć zastosowanie szczepień ochronnych zmniejszających ryzyko infekcji dróg oddechowych, a także profilaktycznej antybiotykoterapii zmniejszającej ryzyko infekcji i związanych z nimi hospitalizacji [10, 11, 50].



## LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Do leków immunosupresyjnych, których zadaniem jest hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu, stosowanych w przebiegu PF-ILD zaliczane są:

- glikokortykosteroidy (np. prednizon) – stosowane często jako pierwsza linia terapii u chorych z PF-ILD innym niż IPF, istnieje bardzo mało dowodów na ich skuteczność w leczeniu ILD, ich długotrwałe stosowanie wiąże się z szeregiem zdarzeń niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, cukrzyca, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zaćma i osteoporoza,
- mykofenolan mofetylu – jego skuteczność w leczeniu ILD potwierdzona w badaniach randomizowanych została udowodniona jedynie we wskazaniu SSc-ILD, ale istnieje kilka badań retrospektywnych sugerujących, że lek ten może być efektywny w innych rodzajach PF-ILD,
- cyklofosfamid – jego skuteczność w leczeniu ILD potwierdzona w badaniach randomizowanych, podobnie jak w przypadku mykofenolanu mofetylu, została udowodniona jedynie we wskazaniu SSc-ILD, wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, takich jak leukopenia, krwimocznica i neutropenia, co ogranicza jego stosowanie w długotrwałym leczeniu,
- azatiopryna – stosowana jako terapia II linii leczenia u chorych z PF-ILD innym niż IPF, dowody na jej skuteczność w leczeniu ILD są bardzo ograniczone, u pacjentów z ILD leczonych azatiopryną często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, objawy żołądkowo-jelitowe oraz podwyższona aktywność aminotransferaz,
- metotreksat – stosowany w leczeniu SSc-ILD, ILD związanego z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz sarkoidozą płucną, stosowany częściej w terapii chorób podstawowych, a jego skuteczność w leczeniu ILD jest bardzo ograniczona,
- rytuksymab – jego skuteczność w leczeniu ILD nie została potwierdzona w żadnym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, ale w kilku badaniach otwartych lub retrospektywnych wykazano utrzymanie się lub poprawę czynności płuc wśród pacjentów z ILD w przebiegu chorób tkanki łącznej leczonych tym lekiem [48, 50].

Wybór leku, drogi podania, dawki oraz tego czy zastosować monoterapię czy skojarzone leczenie immunosupresyjne należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny oraz decyzję pacjenta. Lekarz może podjąć także decyzję o zastosowaniu terapii skojarzonej z użyciem leku immunosupresyjnego oraz przeciwfibrotycznego [10, 11, 21, 50].

Co istotne, wymieniane wyżej leki immunosupresyjne nie mają wskazań rejestracyjnych do stosowania w przebiegu PF-ILD, są zatem stosowane w tym wskazaniu *off-label*.



## LEKI PRZECIWFIBROTYCZNE

Do grupy leków przeciwfibrotycznych stosowanych w terapii ILD zalicza się nintedanib oraz pirfenidon. Tylko jeden z wymienionych leków – **nintedanib** – został zarejestrowany w lipcu 2020 roku jako **pierwszy i jedyny lek spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów w leczeniu innych niż IPF przebiegających z włóknieniem przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD)**. Pirfenidon jest lekiem zarejestrowanym wyłącznie w leczeniu pacjentów z IPF<sup>2</sup> [11, 51, 52].

Nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) jest doustnym inhibitorem kinaz tyrozynowych, który hamuje działanie receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR oraz VEGFR), zaangażowanych w proces włóknienia. W przeciwieństwie do leków immunosupresyjnych o działaniu ukierunkowanym wyłącznie na hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu, lek ten ma działanie przeciwfibrotyczne, a więc ściśle ukierunkowane na przeciwdziałanie procesom włóknienia płuc. Wysoka skuteczność nintedanibu została udokumentowana w różnych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z IPF, PF-ILD oraz SSc-ILD, w których lek uzyskał rejestrację, a w przypadku IPF także refundację w Polsce [32, 51, 53].

Nintedanib jest jedynym zarejestrowanym lekiem we wskazaniu PF-ILD. Wobec braku innych zarejestrowanych metod leczenia oraz ograniczonych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w tej chorobie, podstawą leczenia jest użycie leków immunosupresyjnych poza wskazaniem – leków o ograniczonej skuteczności w spowalnianiu progresji choroby. Terapie immunosupresyjne są często źle tolerowane przez pacjentów, a występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych może ograniczać czas trwania terapii. W wyniku ograniczonej skuteczności i słabej tolerancji nawet do 25% pacjentów z PF-ILD nie otrzymuje żadnego leczenia skierowanego na manifestacje płucne PF-ILD [10, 48–50, 54].

Istnieje zatem pilna potrzeba dostępu do efektywnych potwierdzonych klinicznie metod leczenia PF-ILD jaką jest nintedanib, który spowalnia postęp choroby (stosowanie nintedanibu w porównaniu z placebo zmniejsza tempo pogarszania się czynności płuc o 57% w ciągu roku) oraz poprawia jakość życia (zapobiegając pogorszeniu dolegliwości związanych z objawami choroby, w tym dusznością) [10, 48–50, 54].

---

<sup>2</sup> Zarówno nintedanib jak i pirfenidon są w Polsce refundowane we wskazaniu IPF.

## 2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w PF-ILD oceniane są pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, a także wpływu na jakość życia pacjenta.

Do ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych ze **skutecznością** należą:

- pomiar FVC (natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)), który obrazuje tempo pogorszenia czynności płuc – ocena z zastosowaniem spirometru; spadek FVC może być wyrażony jako:
  - wartość bezwzględna (średnioroczny spadek FVC wyrażony w ml/rok lub bezwzględny spadek FVC względem wartości wyjściowych wyrażony w ml) lub
  - procent wartości należnej FVC (%FVC), czyli stosunek zaobserwowanego FVC do wartości przewidywanej FVC znormalizowanej w oparciu o dane antropometryczne (takie jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost),
- pomiar DLCO (zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)) z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny i karboksyhemoglobiny oznaczonych we wcześniejszym badaniu morfologicznym – badanie dokonywane po badaniu FVC z zastosowaniem urządzenia przypominającego spirometr,
- częstość wystąpienia nagłego zaostrzenia (ang. *acute exacerbation*) i czas do jego pierwszego wystąpienia – nagłe zaostrzenie definiowane jako ostre, klinicznie istotne pogorszenie pracy układu oddechowego, charakteryzujące się nowymi rozległymi nieprawidłowościami w obrębie pęcherzyków płucnych z wystąpieniem wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
  - wcześniejsza lub równoczesna diagnozaILD,
  - ostre pogorszenie lub pojawienie się duszności trwające zwykle mniej niż jeden miesiąc,
  - charakterystyczny obraz włóknienia w HRCT (nowe obustronne zmętnienia tworzące obraz tzw. matowej szyby i/lub zagęszczenia nałożone na tło, ang. *new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern*),
  - pogorszenie nie w pełni wyjaśnione wystąpieniem niewydolności serca lub przeciążeniem płynami
- częstość wystąpienia zgonu i czas do jego wystąpienia [54].

W ramach oceny **bezpieczeństwa** terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowaną terapią,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku powodujące zgon,

zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, upośledzenie czynności, inwalidztwo lub powstanie wady lub choroby wrodzonej,

- poważne zdarzenie niepożądane (ang. *severe adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej powodujące niezdolność do pracy lub wykonywania codziennych czynności,
- parametry laboratoryjne – takie jak poziom enzymów wątrobowych [54–56].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są powszechne kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wersji 4.0., które umożliwiają stosowanie ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych oraz klasyfikację danego zdarzenia do odpowiedniej grupy w skali 1–5 w zależności od stopnia jego nasilenia [54, 55].

Klinicznie istotnym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny terapii PF-ILD jest ocena **jakości życia** pacjentów. W ramach oceny jakości życia chorych z PF-ILD stosowanymi narzędziami są:

- 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*),
- kwestionariusz dotyczący jakości życia z włóknieniem płuc (L-PF, ang. *Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire*),
- kwestionariusz dotyczący wpływu włóknienia płuc na jakość życia (PF-IQOLS, ang. *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale*; Tabela 8) [54].

**Tabela 8.**  
**Kwestionariusze wykorzystywane w ocenie jakości życia pacjentów z PF-ILD**

Kwestionariusz	Opis	Interpretacja wyniku
<b>K-BILD</b>	Kwestionariusz stanu zdrowia opracowany i zatwierdzony specjalnie dla pacjentów zILD, składający się z 15 pytań w 3 kategoriach: utrudnione oddychanie i aktywność, problemy psychologiczne, objawy w klatce piersiowej.	Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie wynik 100 oznacza najlepszy stan zdrowia.
<b>L-PF</b>	Kwestionariusz opracowany dla pacjentów z włóknieniem płuc, składający się z 44 pytań w 2 kategoriach: objawy (23 pytania) oraz wpływ na jakość życia (21 pytań).	Kategoria objawy składa się z 3 domen: duszność (zakres punktowy 0–52), kaszel (zakres punktowy 0–20) i zmęczenie (zakres punktowy 0–16) oraz łącznego wyniku dotyczącego objawów (zakres punktowy 0–92). Kategoria wpływ na jakość życia daje pojedynczy wynik (zakres punktowy 0–84). Wyniki z obu kategorii są sumowane, a wynik mieści się w zakresie od 0 do 176. Im wyższy wynik, tym gorsza jakość życia.
<b>PF-IQOLS</b>	Kwestionariusz dotyczący wpływu włóknienia płuc na jakość życia, składający się z 16 obszarów oraz 5-punktowej skali Likerta, na której pacjenci oceniają wpływ choroby na jakość życia. W przeciwieństwie do innych narzędzi dotyczących oceny jakości życia związanej z chorobą, kwestionariusz ten poza standardowymi aspektami jak objawy oraz funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne, mierzy także wpływ choroby na pełen zakres domen, takich jak dobrobyt materialny i fizyczny, relacje z innymi, praca, działalność społeczna, aktywność społeczna i obywatelska, rozwój osobisty, rekreacja oraz niezależność.	Wynik kwestionariusza podawany jako sumaryczna średnia ocen z poszczególnych domen. Wynik mieści się w zakresie od 1 do 5. Im wyższy wynik, tym gorsza jakość życia.

## 2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

W przypadku niektórych chorób, w tym PF-ILD, wykorzystanie zastępczych punktów końcowych w badaniach klinicznych umożliwia określenie efektów leczenia w bardziej miarodajny sposób niż określenie przeżycia całkowitego. W analizach oceniających skuteczność terapiiILD uznany pierwszymorzędowym punktem końcowym jest poziom FVC.

FDA uznaje FVC za tradycyjny zastępczy punkt końcowy pozwalający ocenić skuteczność zastosowanej terapii wILD związanej z twardziną układową (SSc-ILD), natomiast nie odnosi się do szerszej grupy pacjentów z PF-ILD [57].

Nie odnaleziono jednoznacznego stanowiska EMA dotyczącego stosowania FVC jako zastępczego punktu końcowego w PF-ILD. W opracowaniu dotyczącym zastępczych punktów końcowych stosowanych przez EMA w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracji leków wskazano jednak, że roczny spadek FVC wyrażony jako odsetek wartości należnej był właściwie dobranym pierwszymorzędowym punktem końcowym w badaniu dotyczącym rejestracji nintedanibu w IPF [58].

W raporcie NICE dotyczącym oceny nintedanibu w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD agencja przedstawia stanowisko Brytyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (BTS, ang. *British Thoracic Society*) potwierdzające, że FVC jest dobrze wybranym zastępczym punktem końcowym, zaakceptowanym też już wcześniej w badaniach dla IPF [59].

AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla nintedanibu we wskazaniu SSc-ILD potwierdziła jako zasadne uznanie FVC jako zastępczego punktu końcowego, powołując się na opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii [60].

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych odnoszących się do oceny korelacji FVC z przeżyciem całkowitym lub jakością życia u pacjentów z PF-ILD. Zidentyfikowano natomiast jedną analizę wykazującą silny związek pomiędzy spadkiem FVC wyrażonym jako odsetek wartości należnej a śmiertelnością, przeprowadzoną na podstawie danych z badań klinicznych dla NIN stosowanego w terapiiILD przebiegających z włóknieniem, tj.:

- IPF (badania TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz NCT01979952),
- SSc-ILD (badanie SENSCIS),
- PF-ILD inne niż IPF (badanie INBUILD) [61].

Analiza obejmowała ponad 2500 pacjentów leczonych NIN lub placebo. Wykazano, że zarówno bezwzględny, jak i względny spadek FVC wyrażony jako odsetek wartości należnej o 5% był związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu w ciągu 52 tyg. (odpowiednio HR [95%CI] = 1,24 [1,17; 1,32] oraz 1,79 [1,57; 2,03]). Wyniki te sugerują, że spowolnienie spadku FVC zmniejsza ryzyko zgonu, a zatem FVC można uznawać za odpowiedni zastępczy punkt końcowy dla przeżycia u pacjentów z PF-ILD [61].

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia dorosłych pacjentów z PF-ILD zidentyfikowano i włączono do analizy 1 dokument zawierający zalecenia postępowania terapeutycznego w PF-ILD, a także 3 dokumenty zawierające ogólne wytyczne dotyczące terapiiILD, które zawierają odniesienia do leczeniaILD przebiegającej z włóknieniem. Ponadto do analizy włączono 1 dokument zawierający zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentów zILD w czasie trwania pandemii COVID-19 (Tabela 9).

PF-ILD występuje w przebiegu różnych chorób układowych i charakteryzuje się rozpoznaniem postępującego włóknienia pomimo dostępnych opcji leczenia. **Terapia PF-ILD opiera się na stosowaniu leków ukierunkowanych na leczenie manifestacji płucnej oraz leków ukierunkowanych na leczenie chorób podstawowych.** W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie zalecenia postępowania terapeutycznego dla manifestacji płucnej PF-ILD. W toku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono dokumenty obejmujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące poszczególnych jednostek chorobowych, w przebiegu których może występować PF-ILD, jednak zdecydowana większość z nich nie zawierała informacji odnośnie do leczenia objawów płucnych. Po wykluczeniu dokumentów zawierających wytyczne postępowania terapeutycznego w IPF oraz SSc-ILD (czyli jednostek chorobowych należących do grupy PF-ILD, ale objętych osobnymi wnioskami refundacyjnymi i wykluczonych z populacji docelowej) włączono dodatkowo 4 dokumenty zawierające zalecenia dotyczące manifestacji płucnej w przebiegu sarkoidozy płucnej, zespołu Sjögrena oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia PF-ILD u dorosłych pacjentów

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>PF-ILD</b>			
George 2020 (międzynarodowy panel ekspertów <sup>a</sup> )	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PF-ILD	2020	[11]
NICE	Nintedanib w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD	2021	[62]
<b>ILD</b>			
British Thoracic Society (BTS), Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ), Irish Thoracic Society (ITS)	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wILD	2008	[63]
Canadian Thoracic Society (CTS)	Wytyczne postępowania terapeutycznego wILD przebiegającej z włóknieniem	2018	[64]
Indian Chest Society (ICS), National College of Chest Physicians (NCCP)	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wILD	2020	[65]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Wytyczne postępowania terapeutycznego wILD w czasie pandemii COVID-19	2020	[66]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Poszczególne jednostki chorobowe*</b>			
<b>British Thoracic Society (BTS)</b>	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w sarkoidozie płucnej	2020	[67]
<b>European Respiratory Society (ERS)</b>	Wytyczne postępowania terapeutycznego w sarkoidozie	2021	[68]
<b>Sjögren's Foundation 2021 (amerykański panel ekspertów<sup>b</sup>)</b>	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w manifestacji płucnej przebiegającej w zespole Sjögrena	2021	[69]
<b>American College of Rheumatology (ACR)</b>	Wytyczne postępowania terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów	2021	[70]

\* Do analizy włączono wyłącznie dokumenty zawierające zalecenia postępowania terapeutycznego ukierunkowanego na manifestację płucną choroby (z wykluczeniem IPF oraz SSc-ILD).

a) Międzynarodowy konsensus grupy ekspertów opracowany podczas III Międzynarodowego Szczytu Chorób Śródmiąższowych Płuc we Włoszech (ang. *International Summit for Interstitial Lung Diseases*).

b) Konsensus grupy ekspertów opracowany przez Sjögren's Foundation we wsparciu specjalistów z dziedziny reumatologii, pulmonologii i onkologii należących do Pulmonary Topic Review Group (TRG).

## TERAPIA PF-ILD

Zgodnie z dokumentem określającym wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów dla postępowania klinicznego w przypadku PF-ILD, kluczowym elementem terapii jest wczesna diagnoza choroby, a następnie rozpoczęcie **terapii immunosupresyjnej** oraz obserwacja kliniczna pacjenta wraz z badaniem czynności płuc w okresie 3 miesięcy od diagnozy. Wybór określonego leku immunosupresyjnego, jego dawki i drogi podania, a także decyzja czy pacjent powinien otrzymać monoterapię czy skojarzoną terapię immunosupresyjną jest indywidualną decyzją lekarza, którą powinien podjąć przy uwzględnieniu preferencji chorego [11].

W przypadku istnienia dowodów na obecność postępującego włóknienia płuc należy rozważyć rozpoczęcie **terapii przeciwfibrotycznej** dodanej do terapii immunosupresyjnej. Wymienianymi lekami przeciwfibrotycznymi stosowanymi w terapii PF-ILD jest **nintedanib** oraz pirfenidon (ten drugi stosowany wyłącznie u pacjentów z IPF). Decyzję o rozpoczęciu leczenia przeciwfibrotycznego powinien podjąć lekarz indywidualnie po uwzględnieniu ryzyka i korzyści terapii u konkretnego pacjenta [11, 62].

## TERAPIA ILD

Ważną kwestią w przypadku leczenia ILD jest trafne określenie diagnozy, a wszyscy pacjenci z tą chorobą powinni mieć dostęp do multidyscyplinarnych zespołów specjalistów, którzy w sposób indywidualny zdecydują o wyborze odpowiedniej terapii [63–65].

Terapię farmakologiczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ILD jest **terapia immunosupresyjna**. Do wymienianych leków do rozważenia w przypadku ILD innej niż IPF należą:

- mykofenolan mofetylu,
- azatiopryna,

- cyklofosfamid,
- rytuksymab,
- metotreksat,
- glikokortykosteroidy (np. prednizolon) [63–65].

Stosowanie terapii immunosupresyjnej prowadzi do spowolnienia postępowania choroby, jednak wiąże się ze skutkami ubocznymi specyficznymi dla poszczególnych środków immunosupresyjnych. Stosowanie wymienionych leków w terapii ILD z włóknieniem innej niż IPF jest oparte o wieloletnie wzorce praktyki klinicznej, a dowody na skuteczność terapii immunosupresyjnej na podstawie badań klinicznych lub obserwacyjnych są ograniczone i dotyczą jedynie niektórych typów ILD [63–65].

W wybranych przypadkach ILD można rozważyć skierowanie pacjenta do ośrodka prowadzącego badania kliniczne nad nowymi terapiami. Ponadto u pacjentów z ILD wspomagająco zaleca się rehabilitację pulmonologiczną oraz terapię tlenową. Pacjentom z ILD palącym tytoń zalecane jest także przekazanie porad dotyczących zaprzestania palenia i zaoferowanie specjalistycznego wsparcia do walki z nałogiem. Dodatkowo u pacjentów z ILD można rozważyć zastosowanie szczepień ochronnych zmniejszających ryzyko infekcji dróg oddechowych (np. szczepień przeciwko grypie oraz pneumokokom) [63–65].

W wytycznych praktyki klinicznej nie ma informacji na temat zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwfibrotycznych w przypadku innych aniżeli IPF typów ILD przebiegającej z włóknieniem. Należy jednak podkreślić, że odnalezione dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji nintedanibu w terapii PF-ILD, a w dokumentach podano informację o toczących się wówczas badaniach klinicznych oceniających rolę nintedanibu w ILD nie związanej z IPF [63–65].

## TERAPIA ILD W CZASIE PANDEMII COVID-19

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego w ILD w czasie pandemii COVID-19, u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 lub pacjentów, u których możliwe jest że doszło do zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zalecane jest:

- kontynuowanie terapii lekami przeciwfibrotycznymi, o ile nie ma innych przeciwwskazań do ich stosowania,
- rozważenie czasowego przerwania terapii lekami immunosupresyjnymi, chyba że ryzyko pogorszenia podstawowej choroby płuc przewyższa korzyści z przerwania leczenia,
- kontynuowanie stosowania doustnego prednizolonu w terapii podtrzymującej,
- zaprzestanie terapii lub dostosowanie dawki leków, jeśli u pacjenta na skutek zakażenia COVID-19 wystąpią nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby lub ostre uszkodzenie nerek [66].

U pacjentów, u których nie stwierdzono zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zaleca się rozpoczęcie lub kontynuowanie terapii ILD lekami immunosupresyjnymi lub przeciwfibrotycznymi niezależnie od



trwającej pandemii COVID-19. Wspomagająco u pacjentów z ILD zalecane są terapia tlenowa oraz rehabilitacja pulmonologiczna [66].

## TERAPIA MANIFESTACJI PŁUCNEJ W PRZEBIEGU POSZCZEGÓLNYCH JEDNOSTEK CHOROBYCH

Jedynymi dokumentami obejmującymi wytyczne praktyki klinicznej dotyczącej terapii manifestacji płucnej w przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych zaliczanych do grupy PF-ILD (z wykluczeniem IPF oraz SSc-ILD) są zalecenia dotyczące terapii sarkoidozy płucnej, zespołu Sjögrena oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.

W przebiegu **sarkoidozy płucnej** w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (silna rekomendacja), natomiast w drugiej linii leczenia rekomenduje się dodanie metotreksatu (rekomendacja oparta o dowody o bardzo niskiej jakości). W przypadku pacjentów z objawową sarkoidozą płuc leczonych bezskutecznie glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi, u których istnieje większe ryzyko śmiertelności lub trwałej niepełnosprawności z powodu sarkoidozy zalecane jest dodanie do terapii infliksymabu (rekomendacja oparta o dowody o bardzo niskiej jakości) [67, 68].

Zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w terapii ILD przebiegającej w **zespole Sjögrena** u pacjentów w pierwszej linii leczenia zaleca się użycie doustnych glikokortykosteroidów (prednizonu), a także mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny dodanych do glikokortykosteroidów. W przypadku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wskazana jest kontynuacja terapii z użyciem azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu i obniżenie dawki lub całkowite wyłączenie glikokortykosteroidów. Jeśli stan chorego szybko się pogarsza i wymagana jest hospitalizacja, należy rozważyć użycie glikokortykosteroidów w wysokich dawkach, rytuksymabu lub cyklofosfamidu [69].

Jeżeli terapia pierwszej linii ILD przebiegającej w zespole Sjögrena jest zakończona niepowodzeniem kluczowe jest wskazanie typu ILD, tzn. określenie czy choroba ma charakter zapalny czy charakteryzuje się postępującym włóknieniem (PF-ILD). W przypadku choroby o charakterze zapalnym zaleca się terapię rytuksymabem lub inhibitorami kalcyneuryny, natomiast **jeżeli choroba występuje z postępującym włóknieniem zaleca się włączenie terapii przeciwfibrotycznej z udziałem nintedanibu w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną**. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie rekomenduje się ponowną ocenę pod kątem alternatywnej diagnozy choroby podstawowej lub chorób towarzyszących, a także rozważenie opieki paliatywnej [69].

U pacjentów z chorobami płucnymi występującymi w przebiegu **reumatoidalnego zapalenia stawów** zalecanym lekiem jest metotreksat [70].

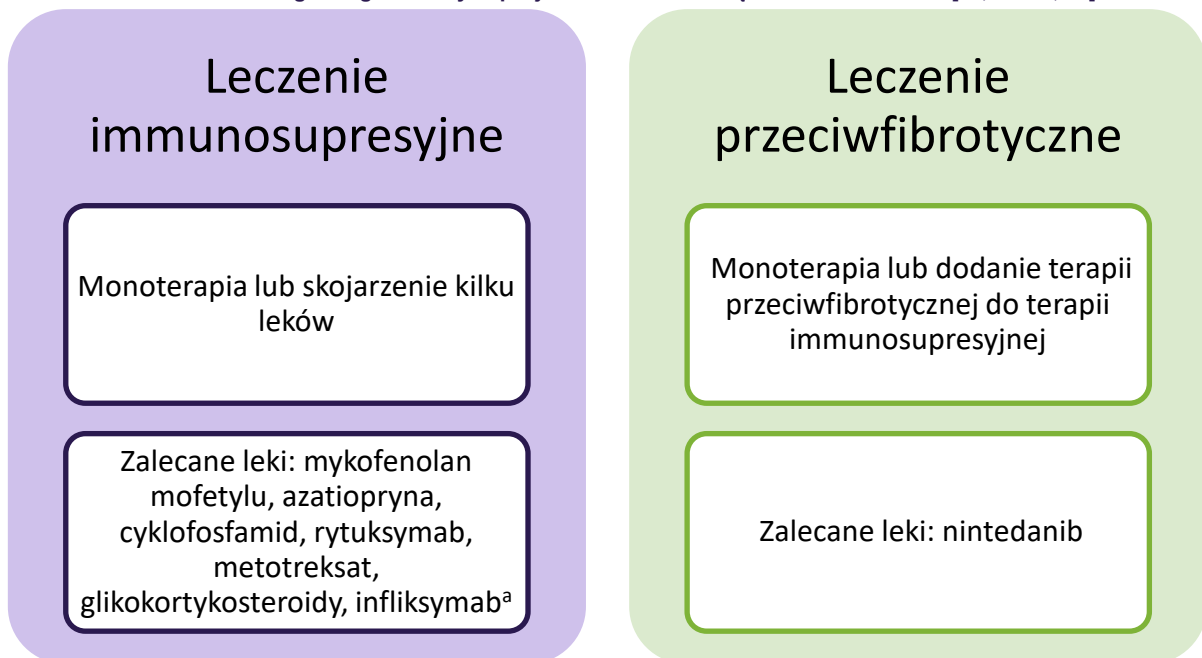


## PODSUMOWANIE

Podsumowując, leczenie manifestacji płucnej u dorosłych pacjentów z PF-ILD innej niż IPF oraz SSc-ILD opiera się na stosowaniu **terapii immunosupresyjnej oraz terapii przeciwfibrotycznej** (Rysunek 10).

Większość odnalezionych dokumentów nie zawiera informacji o zaleceniach dotyczących stosowania nintedanibu w populacji pacjentów z PF-ILD, co prawdopodobnie spowodowane jest tym, że zostały opublikowane przed datą rejestracji nintedanibu w terapii PF-ILD (przed lipcem 2020 roku). W części dokumentów podano informację o toczących się wówczas badaniach klinicznych oceniających rolę nintedanibu wILD nie związanej z IPF.

**Rysunek 10.**  
Schemat leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF lub SSc-ILD [11, 63–67, 69]



a) Infliksymab zalecany wyłącznie przez wytyczne ERS 2021 w terapii pacjentów z objawową sarkoidozą płuc leczonych nieskutecznie glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono status refundacyjny terapii wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu PF-ILD, a więc leków immunosupresyjnych oraz przeciwfibrotycznych.

Spośród terapii immunosupresyjnych aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są leki ujęte w ramach katalogu A Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku:

- azatiopryna,
- cyklofosfamid,
- cyklosporyna,
- metotreksat,
- mykofenolan mofetylu,
- glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon) [71].

Żadna z wymienionych terapii nie posiada rejestracji w PF-ILD, a wszystkie wymienione leki są refundowane we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label*; Tabela 10).

Do opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii PF-ILD refundowanych w Polsce należy także rytuksymab, aczkolwiek dostęp do leku jest limitowany programem lekowym dla tylko jednego wskazania (reumatoidalne zapalenie stawów). Lek ten jest zarejestrowany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów [72]. Rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) jest finansowany w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06, M08)” (Tabela 10).

Lekiem immunosupresyjnym wskazywanym przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii sarkoidozy płucnej jest infliksymab. Jednak w Polsce jest on refundowany w ramach programu lekowego B.33 w innym wskazaniu – reumatoidalnym zapaleniu stawów. Lek ten jest zarejestrowany w skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zgodnie ze wskazaniem do stosowania leku ujętym w ChPL lek ten wykazuje zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów [71, 73].

Poza wymienionymi terapiami immunosupresyjnymi, do opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne we wskazaniu PF-ILD należą leki przeciwfibrotyczne: nintedanib oraz pirfenidon. Jednak leki te są aktualnie finansowane jedynie we wskazaniu IPF ramach programu lekowego B.87: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z PF-ILD z wykluczeniem IPF, w związku z czym nie opisano szerzej ww. programu lekowego [71].

**Tabela 10.**  
**Refundacja leków w terapii PF-ILD w Polsce [71, 74]**

Substancja	Nazwa handlowa	Rejestracja w PF-ILD	Wskazanie refundacyjne	Kat. dost.	Poziom odpłatności
<b>Leki finansowane w Polsce w ramach katalogu A obwieszczenia refundacyjnego</b>					
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS (tabl. 50 mg)	NIE [75]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R
	Imuran (tabl. powł. 50 mg)	NIE [76]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan (tabl. drażowane 50 mg)	NIE [77]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R
<b>Cyklosporyna</b>	Cyclaid (kaps. miękkie 100 mg, 25 mg, 50 mg)	NIE [78]	Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia, obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby (na przykład niskie dawki metotreksatu) okazały się niewystarczające; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Equoral (kaps. elastyczne 100 mg, 25 mg, 50 mg, roztwór doustny 100 mg/ml)	NIE [79]	Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Sandimmun Neoral (kaps. miękkie 10 mg, 100 mg, 25 mg, 50 mg, roztwór doustny 100 mg/ml)	NIE [80]	Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
<b>Metotreksat</b>	Ebetrexat (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml)	NIE [81]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Metex (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml)	NIE [82]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Methofill (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml)	NIE [83]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R

Substancja	Nazwa handlowa	Rejestracja w PF-ILD	Wskazanie refundacyjne	Kat. dost.	Poziom odpłatności
	Methofill SD (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [84]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Methotrexat-Ebewe (tabl. 10 mg)	NIE [85]	Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów; sarkoidoza	Rp	R
	Namaxir (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [86]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Trexan Neo (tabl. 10 mg, 2,5 mg)	NIE [87]	Czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych; sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp	R
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	CellCept (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [88]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rpz	R
	Mycofit (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [89, 90]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rp	R
	Mycophenolate mofetil Sandoz (kapsułki twarde 250 mg, tabl. powł. 500 mg)	NIE [91, 92]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rp	R
	Myfenax (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [93, 94]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rpz	R
<b>Prednizon</b>	Encorton (tabl. 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NIE [95]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, beryloza, objawowa sarkoidoza; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp	R
	Encortolon (tabl. 5 mg)	NIE [96]	Toczeń rumieniowaty układowy, beryloza, objawowa sarkoidoza, reumatoidalne zapalenie stawów	Rp	R
<b>Prednizolon</b>	Predasol (tabl. 20 mg)	NIE [97]	Ziarniniakowość Wegenera, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów; śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III; choroby ziarniniakowe np. sarkoidoza; choroby autoimmunologiczne np. twardzina układowa*, przewlekły toczeń rumieniowaty krążkowy i podostra postać skórna tocznia rumieniowatego	Rp	R

Substancja	Nazwa handlowa	Rejestracja w PF-ILD	Wskazanie refundacyjne	Kat. dost.	Poziom odpłatności
<b>Metyloprednizolon</b>	Depo-Medrol (zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml)	NIE [98]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, objawowa sarkoidoza płuc, beryloza	Rp	50%
	Medrol (tabl. 16 mg, 4 mg)	NIE [99]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, objawowa sarkoidoza, beryloza	Rp	R
	Meprelon (tabl. 16 mg, 8 mg, 4 mg)	NIE [100]	Postępujące reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci; śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc; leczenie długotrwałe przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III; choroby autoimmunologiczne np. toczeń rumieniowaty dyskooidalny i podostry toczeń skórny	Rp	R
	Metypred (tabl. 16mg, 4 mg)	NIE [101]	Zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne	Rp	R
<b>Deksametazon</b>	Demezson (tabl. 1mg, 4 mg)	NIE [102]	Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty; ciężki postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów	Rp	R
	Dexamethasone Krka, Dexamethasone KRKA (tabl. 8 mg, 4 mg)	NIE [103]	Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty; poważny, postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów	Rp	R
	Pabi-Dexamethason (tab. 1 mg, 500 µg)	NIE [104]	Choroby reagujące na leczenie gl kokortykosteroidami	Rp	R
<b>Leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego</b>					
<b>Rytuksymab</b>	MabThera (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 500 mg)	NIE [72]	Reumatoidalne zapalenie stawów <sup>a</sup>	Rpz	Bezpłatny w ramach programu lekowego
	Rixymyo (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 500 mg)	NIE [105]	Reumatoidalne zapalenie stawów <sup>a</sup>	Bd <sup>b</sup>	Bezpłatny w ramach programu lekowego

R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

\* ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) wchodzi w skład jednostek chorobowych objętych terminem PF-ILD, jednak razem z IPF nie stanowi populacji docelowej.

a) Rytuksymab zgodnie z ChPL jest zarejestrowany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów. Refundowany w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10 M05, M06, M08)”.

b) Produkt leczniczy nie ujęty w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w 2021 roku [74], jednak refundowany w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku [71].

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania nintedanibu w terapii PF-ILD. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) oraz w Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH; Tabela 11). Do grupy chorób określonych jako PF-ILD zalicza się także IPF oraz SSc-ILD, jednak z analizy wykluczono te dwie jednostki chorobowe z uwagi na fakt, że wnioskowana interwencja posiada refundację w Polsce we wskazaniu IPF, natomiast wskazanie SSc-ILD jest objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym.

W styczniu 2021 roku nintedanib otrzymał pozytywną opinię prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1) w populacji pacjentów z przewlekłą PF-ILD inną niż IPF, przewlekłe niewydolnych oddechowo, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną [106].

Brytyjska NICE w listopadzie 2021 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania nintedanibu w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD [62]. Podobnie szkocka SMC w maju 2021 roku [107] oraz francuska HAS w styczniu 2021 roku wydały pozytywne rekomendacje dotyczące włączenia nintedanibu do listy leków refundowanych w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD [108].

Z kolei kanadyjska CADTH w lutym 2021 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania nintedanibu w terapii PF-ILD pod warunkiem spełnienia kilku warunków:

- diagnoza PF-ILD potwierdzona przez specjalistę ds. śródmiąższowych chorób płuc,
- poziom FVC  $\geq 45\%$  wartości należnej,
- kontynuacja leczenia nintedanibem tylko w przypadku braku poważnej progresji choroby, tj. braku bezwzględnego spadku FVC o  $\geq 10\%$  wartości należnej w ciągu roku,
- stan kliniczny pacjenta oceniany co 12 mies. [109].

Niemiecka IQWiG w listopadzie 2020 roku oraz ponownie w lutym 2021 roku dokonała oceny nintedanibu w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą PF-ILD inną niż SSc-ILD lub IPF. Według IQWiG terapia nintedanibem w porównaniu z terapią standardową wskazuje na dodatkową korzyść (ang. *indication of minor added benefit*) [110, 111].

Australijska PBAC w marcu 2021 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania nintedanibu w terapii PF-ILD innej niż IPF. Według agencji dostępne dane wskazują na korzyść z terapii nintedanibem w porównaniu z terapią standardową odnośnie do spowolnienia pogarszania się czynności płuc, jednak korzyść odnośnie do całkowitego przeżycia chorych pozostaje niejasna. Negatywna rekomendacja związana była również z niepewnym i niedoszacowanym wskaźnikiem efektywności kosztowej ocenianej terapii [112].

Tabela 11.  
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania nintedanibu w terapii PF-ILD

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
AOTMiT	Pozytywna (RDTL)	Styczeń 2021	Finansowanie w ramach RDTL we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1) w populacji pacjentów z przewlekłą PF-ILD inną niż IPF, przewlekłe niewydolnych oddechow, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną	[106]
NICE	Pozytywna	Listopad 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF	[62]
SMC	Pozytywna	Maj 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF	[107]
HAS	Pozytywna	Styczeń 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD	[65]
IQWiG	Pozytywna	Listopad 2020/ luty 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF lub SSc-ILD. Terapia nintedanibem w porównaniu z terapią standardową wskazuje na dodatkową korzyść (ang. <i>indication of minor added benefit</i> ). Wg agencji nie jest jasne czy wyniki badania INBUILD, na podstawie którego dokonano oceny, można przełożyć na inne jednostki chorobowe należące do grupy PF-ILD, które nie były dostatecznie reprezentowane lub nie były ujęte w populacji z badania	[110, 111]
CADTH	Pozytywna	Luty 2021	Finansowanie w terapii PF-ILD pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnozy PF-ILD potwierdzonej przez specjalistę ds. śródmiąższowych chorób płuc, <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziomu FVC <math>\geq 45\%</math> wartości należnej,</li> </ul> </li> <li>• kontynuacji leczenia nintedanibem tylko w przypadku braku poważnej progresji choroby, tj. braku bezwzględnego spadku FVC o <math>\geq 10\%</math> wartości należnej w ciągu roku,</li> <li>• stanu klinicznego pacjenta ocenianego co 12 mies., <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenia kosztu leku</li> </ul> </li> </ul>	[109]
PBAC	Negatywna	Marzec 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF. Dostępne dane wskazują na korzyść z terapii nintedanibem w porównaniu z terapią standardową odnośnie do spowolnienia pogarszania się czynności płuc, jednak korzyść odnośnie do całkowitego przeżycia chorych pozostaje niejasna, a ponadto Niepewny i niedoszacowany jest wskaźnik efektywności kosztowej ocenianej terapii	[112]

RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych

[Redacted]

[Redacted]

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



<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		
------------------------------	--	--

<p>[Redacted text block]</p>		
------------------------------	--	--

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu PEX Pharmasequence obejmującego wyniki badania syndykatowego przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu, dominującą terapią stosowaną w leczeniu pacjentów z PF-ILD w Polsce są glikokortykosteroidy (GKS), wśród których najczęściej stosuje się prednizon (40%) oraz metyloprednizolon (32%; Tabela 12) [113].

Prócz GKS do najczęściej stosowanych terapii należą inne leki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu (14%), metotreksat (7%) i azatiopryna (6%; Tabela 12). Wyniki raportu wskazują ponadto, że u kilkudziesięciu spośród 309 badanych pacjentów z PF-ILD aktualnie nie stosuje się żadnego aktywnego leczenia farmakologicznego [113].

Pozostałe leki wskazywane jako stosowane u pacjentów z PF-ILD to leki działające miejscowo i objawowo, np. rozkurczające drogi oddechowe jak leki wziewne stosowane (np. budesonid, formoterol), stosowane są one jednak u mniej niż 5% chorych [113].

Tabela 12.

Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w terapii PF-ILD – ostatnia terapia włóknienia płuc, zlecona przez lekarza do stosowania po opisywanej wizycie lub hospitalizacji\* [113]

Terapia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię, N = 209*
<b>Leki immunosupresyjne**</b>	
Prednizon (GKS)	40%
Metyloprednizolon (GKS)	32%
Mykofenolan mofetylu	14%
Metotreksat	7%
Azatiopryna	6%
Cyklofosfamid	1%
Ogólnie/Inne <sup>a</sup> (GKS)	1%
Rytuksymab	<1%
Deflazakort (GKS)	<1%
Prednizolon (GKS)	<1%
<b>Pozostałe leki</b>	
Ramipryl	4%
Spironolakton	4%
Torasemid	4%
Budesonid	3%

<b>Terapia</b>	<b>Odsetek pacjentów stosujących daną terapię, N = 209*</b>
<b>Hydroksychlorochina</b>	2%
<b>Salbutamol</b>	1%
<b>Formoterol</b>	1%
<b>Nintedanib</b>	1%
<b>Pirfenidon</b>	1%
<b>Badanie kliniczne</b>	1%

\* U pacjentów w ostatnich 24 miesiącach zaobserwowano: spadek FVC o minimum 5% lub istotne klinicznie pogorszenie objawów oddechowych lub nasilenie rozległości lub stopnia włóknienia widoczne w badaniu HRCT. \*\*Leki immunosupresyjne o działaniu systemowym/ogólnoustrojowym.  
a) Podany odsetek nie reprezentuje grupy GKS ogółem, prawdopodobnie u 1% pacjentów nie sprecyzowano jaki GKS został zlecony do stosowania przez lekarza.



## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z rozpoznaniem PF-ILD spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3).

Populację docelową analiz stanowią pacjenci z rozpoznaniem aktywnej oraz zaawansowanej PF-ILD, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3). Są to chorzy o złym rokowaniu i krótkim przeżyciu, którzy aktualnie nie mają dostępu do żadnego leczenia ukierunkowanego na przeciwdziałanie procesowi włóknienia płuc umożliwiającemu znaczne obniżenie tempa rozwoju choroby (Rozdz. 1.2).

W raporcie HTA dla analizowanego PICO wykluczono dwie jednostki chorobowe wchodzące w skład PF-ILD:

- idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), ponieważ leczenie nintedanibem w tym wskazaniu jest już objęte refundacją w Polsce,
- ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD, ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*), ponieważ leczenie nintedanibem w tym wskazaniu jest już objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym, w ramach którego wydano pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

### 6.2. Interwencja

- Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [51], dodany do terapii standardowej (SoC, ang. *standard of care*) stosowanej w leczeniu PF-ILD.

Nintedanib stanowi pierwszy i jedyny lek o działaniu przeciwfibrotycznym, spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów z PF-ILD [114, 115]. W badaniu klinicznym INBUILD nintedanib był stosowany w połączeniu z standardowym postępowaniem w PF-ILD (m.in. leki immunosupresyjne, leki ukierunkowane na chorobę podstawową).

### 6.3. Komparator

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

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Stosowanie nintedanibu, leku o działaniu przeciwfibrotycznym<sup>3</sup>, stanowi opcję dodaną do standardowo stosowanego leczenia.

Kluczowym elementem terapii jest wczesna diagnoza choroby, a następnie rozpoczęcie terapii oraz obserwacja kliniczna pacjenta. Leczenie manifestacji płucnej u dorosłych pacjentów z PF-ILD innej niż IPF oraz SSc-ILD opiera się na stosowaniu terapii immunosupresyjnej oraz terapii przeciwfibrotycznej<sup>4</sup>.

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu obejmującego wyniki badania przeprowadzonego w 2021 roku w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu, dominującą terapią o charakterze immunosupresyjnym stosowaną w leczeniu pacjentów z PF-ILD w Polsce są glikokortykosteroidy, wśród których najczęściej stosuje się prednizon (40%) oraz metyloprednizolon (32%; Rozdz. 5). Pacjenci stosują też cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat i mykofenolan mofetylu. Każda z ww. terapii jest objęta refundacją w Polsce, aczkolwiek podkreślić trzeba, że PF-ILD stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*) każdego z ww. leków.

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny w Polsce oraz dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, terapię standardową PF-ILD i komparator dla nintedanibu stanowią leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym/systemowym, które są stosowane u przynajmniej 1% pacjentów zgodnie z opublikowanym badaniem PEX Pharmasequence [113]:

- glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon),
- mykofenolan mofetylu,
- metotreksat,
- azatiopryna,
- cyklofosfamid.

## 6.4. Punkty końcowe

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

<sup>3</sup> Jedyne leku o tym działaniu zarejestrowanego przez EMA w PF-ILD.

<sup>4</sup> W zaleceniach praktyki klinicznej wymienia się nintedanib (dla PF-ILD) oraz pirfenidon (wyłącznie dla IPF, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy).

## 6.5. Metodyka badań

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

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Nintedanib

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych (kod ATC: L01XE31) [51].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)  $\alpha$  i  $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc [51].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka) [51].

Ofev® 100 mg kapsułki miękkie. Produkt leczniczy Ofev® 100 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwińowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100” [51].

Ofev® 150 mg kapsułki miękkie. Produkt leczniczy Ofev® 150 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150” [51].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) [51].

Produkt leczniczy Ofev® jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym [51].

Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc-ILD) [51].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w zakresie leczenia chorób, w których produkt leczniczy Ofev® jest zatwierdzony [51].

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach [51].

Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę [51].

## PRZECIWSKAZANIA

Ciąża lub nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [51].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu w PF-ILD (Tabela 13) [51].

**Tabela 13.**  
**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z PF-ILD leczonych nintedanibem [51]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zmniejszone łaknienie, biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,	zmniejszenie masy ciała, krwawienie, nadciśnienie, polekowe uszkodzenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenia aktywności fosfatazy a kalicznej, wysypka, ból głowy

## STATUS REJESTRACYJNY

Nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 15 stycznia 2015 roku, które zostało przedłużone 23 września 2019 roku. Poszerzenie rejestracji nintedanibu o wskazanie w PF-ILD nastąpiło 13 lipca 2020 roku [51, 53].

## STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku, nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) jest refundowany w ramach Programu Lekowego B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. W ramach Programu Lekowego B6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34” refundowany jest inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną nintedanib (produkt leczniczy Vargatef®) [71].

## WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Obecnie do obrotu w Polsce dopuszczone są 2 preparaty zawierające nintedanib:

- produkt leczniczy Ofev®
- produkt leczniczy Vargatef® (Tabela 14) [74].

**Tabela 14.**  
Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [74]

Preparat	Wytwórca
Ofev	Boehringer Ingelheim International GmbH*, Boehringer Ingelheim International GmbH & Co. KG**
Vargatef	Boehringer Ingelheim International GmbH*, Boehringer Ingelheim International GmbH & Co. KG**

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca

## 7.2. Terapia standardowa

Terapię standardową stosowaną w leczeniu pacjentów z PF-ILD stanowią zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3), refundowane w Polsce (Rozdz. 4.1) i wskazywane jako stosowane aktualnie u  $\geq 1\%$  pacjentów (Rozdz. 5) leki immunosupresyjne działające systemowo, do których należą:

- glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizon),
- mykofenolan mofetylu,
- metotreksat,
- azatiopryna,
- cyklofosfamid (Tabela 15).

Ponadto część pacjentów z PF-ILD nie otrzymuje aktywnego leczenia (Rozdz. 5).

**Tabela 15.**  
**Terapia standardowa stosowana w przebiegu PF-ILD [71, 74]**

Substancja	Nazwa handlowa	Rejestracja w PF-ILD	Wskazanie refundacyjne	Kat. dost.	Poziom odpłatności
<b>Prednizon</b>	Encorton (tabl. 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NIE [95]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, beryloza, objawowa sarkoidoza; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp	R
	Depo-Medrol (zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml)	NIE [98]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, objawowa sarkoidoza płuc, beryloza	Rp	50%
	Medrol (tabl. 16 mg, 4 mg)	NIE [99]	Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, objawowa sarkoidoza, beryloza	Rp	R
<b>Metyloprednizolon</b>	Meprelon (tabl. 16 mg, 8 mg, 4 mg)	NIE [100]	Postępujące reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci; śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc; leczenie długotrwałe przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III; choroby autoimmunologiczne np. toczeń rumieniowaty dyskoidalny i podostry toczeń skórny	Rp	R
	Metypred (tabl. 16mg, 4 mg)	NIE [101]	Zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne	Rp	R
	CellCept (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [88]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rpz	R
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	Mycofit (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [89, 90]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rp	R
	Mycophenolate mofetil Sandoz (kapsułki twarde 250 mg, tabl. powł. 500 mg)	NIE [91, 92]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rp	R
	Myfenax (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [93, 94]	Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa*	Rpz	R
<b>Metotreksat</b>	Ebetrexat (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml)	NIE [81]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R

Substancja	Nazwa handlowa	Rejestracja w PF-ILD	Wskazanie refundacyjne	Kat. dost.	Poziom odpłatności
	Metex (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml)	NIE [82]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Methofill (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml)	NIE [83]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Methofill SD (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [84]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Methotrexat-Ebewe (tabl. 10 mg)	NIE [85]	Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów; sarkoidoza	Rp	R
	Namaxir (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [86]	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp	R
	Trexan Neo (tabl. 10 mg, 2,5 mg)	NIE [87]	Czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych; sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp	R
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS (tabl. 50 mg)	NIE [75]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R
	Imuran (tabl. powł. 50 mg)	NIE [76]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan (tabl. drażowane 50 mg)	NIE [77]	Sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp	R

R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

\* ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) wchodzi w skład jednostek chorobowych objętych terminem PF-ILD, jednak razem z IPF nie stanowi populacji docelowej.



## 8. Bibliografia

1. PAN. Choroby śródmiąższowe płuc. Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Dostęp: [https://kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne\\_opinie/choroby\\_srodmiazszowe.pdf](https://kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne_opinie/choroby_srodmiazszowe.pdf) (3.9.2021).
2. Kolb M, Vařáková M. (2019) The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research* 20(1):57.
3. Oldham J. (2018) Interstitial Lung Disease: An Overview. Dostęp: [https://calthoracic.org/wp-content/uploads/2018/02/01-Oldham-CTS\\_ILD\\_Overview-4.pdf](https://calthoracic.org/wp-content/uploads/2018/02/01-Oldham-CTS_ILD_Overview-4.pdf) (17.8.2021).
4. Kuś J. (2011) Interstitial lung diseases – classification and diagnostic approach. *Postępy Nauk Medycznych* XXIV(4):256–259.
5. Makino S. (2021) Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Mod Rheumatol* 31(1):13–19.
6. Ryu J, Daniels C, Hartman T, Yi E. (2007) Rozpoznawanie śródmiąższowych chorób płuc. Dostęp: <https://podyplomie.pl/medycyna/27065.rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc> (17.8.2021).
7. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. (2020) Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Research* 21(1):32.
8. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, Goeldner R-G, Clerisme-Beaty E, Tetzlaff K, Cottin V, Wells AU. (2020) The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal* 55(6):1–10.
9. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. (2019) Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 28(151):180100.
10. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, Denton CP, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresma M, Cottin V. (2019) Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 35(11):2015–2024.
11. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, Molyneaux PL, Renzoni EA, Richeldi L, Tomassetti S, Valenzuela C, Vancheri C, Varone F, Cottin V, Costabel U. (2020) Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(9):925–934.
12. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. (2018) Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 27(150):180076.
13. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, Kuwana M, Brown KK. (2020) Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive Phenotype. *CHEST* 158(2):646–659.
14. Martusewicz-Boros MM, Piotrowski WJ. (2021) Progressive fibrosis in interstitial lung diseases — proposed definition and management. *Advances in Respiratory Medicine* 89(5):505–510.
15. INNOWO. (2021) Oszacowania populacji chorych na śródmiąższową chorobę płuc o fenotypie progresującym - raport INNOWO.
16. 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](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).
17. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. (2021) Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther* 38(7):4100–4114.
18. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, Richeldi L, Hoffmann-Vold A-M, Cottin V. (2021) Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther* 38(2):854–867.
19. Hilberg O, Hoffmann-Vold A-M, Smith V, Bouros D, Kilpelainen M, Guiot J, Morais A, Clemente S, Daniil Z, Papakosta D, Fretheim H, Neves S, Alfaro TM, Antoniou KM, Valveny N, i in. (2021) Epidemiology of ILDs and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Research*.
20. Nasser M, Larrieu S, Bousset L, Si-Mohamed S, Bazin F, Marque S, Massol J, Thivolet-Bejui F, Chalabreysse L, Maucourt-Boulch D, Hachulla E, Jouneau S, Le Lay K, Cottin V. (2021) Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respiratory Research* 22(1):162.

21. Wuyts W, Papiris S, Manali E, Kilpeläinen M, Davidsen J, Miedema J, Robalo-Cordeiro C, Morais A, Ferragud M, Asijee G, Cendoya D, Soulard S. (2020) The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Advances in Therapy* 37:3246–3264.
22. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. (2014) Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. *Annals ATS* 11(8):1176–1185.
23. Baughman RP, Lower EE. (2013) Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respir Med* 107(12):2009–2013.
24. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. (2011) Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 63(11):3439–3447.
25. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. (2017) Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 69(3):542–549.
26. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. (2019) Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. *Respiration* 98(5):455–460.
27. NFZ. (2021) Epidemiologia choroby śródmiąższowej płuc. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/epidemiologia-choroby-srodmiazszowej-pluc> (15.12.2021).
28. [REDACTED]
29. [REDACTED]
30. Wijsenbeek M, Cottin V. (2020) Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 383(10):958–968.
31. 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.
32. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Maher TM, Kolb M. (2019) Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal* 54(3):1900161.
33. Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H, Munger JS, Condos R. (2020) Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Lung* 198(4):597–608.
34. Rowińska-Zakrzewska E. (2014) Rozpoznawanie śródmiąższowych chorób płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* (82):191–193.
35. Kuś J. (2011) Usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *Postępy Nauk Medycznych* (4):260–266.
36. PTF. (2004) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Advances in Respiratory Medicine* (72, supplement II):1–31.
37. European Lung Foundation (ELF). (2021) Śródmiąższowa choroba płuc. Dostęp: <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/srodmiazszowa-choroba-pluc/> (17.8.2021).
38. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, Huggins JT, Oldham JM, Padilla ML, Roman J, Shapera S. (2018) Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 27(150):180071.
39. Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, Fletcher S, Gibbons MA, Hallchurch P, Horgan L, Jakaityte I, Lewis T, McLellan T, Myall KJ, Miller R, i in. (2021) The burden of Progressive Fibrotic Interstitial lung disease across the UK. *European Respiratory Journal*.
40. Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, Verleden GM, Vermant M, Verleden SE, Wuyts WA. (2021) Progression in the Management of Non-Idiopathic Pulmonary Fibrosis Interstitial Lung Diseases, Where Are We Now and Where We Would Like to Be. *J Clin Med* 10(6):1330.
41. Jacob J, Hirani N, Moorsel CHM van, Rajagopalan S, Murchison JT, Es HW van, Bartholmai BJ, Beek FT van, Struik MHL, Stewart GA, Kokosi M, Egashira R, Brun AL, Cross G, Barnett J, i in. (2019) Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* 53(1):.
42. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE, Collard HR. (2010) Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 35(6):1322–1328.
43. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. (2018) Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 15(4):460–469.
44. Guler SA, Ellison K, Algamdi M, Collard HR, Ryerson CJ. (2018) Heterogeneity in Unclassifiable Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 15(7):854–863.

45. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, Naccache J-M, Valeyre D, Nunes H. (2011) Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *European Respiratory Journal* 38(6):1368–1373.
46. Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D, Thavarajah K, Tomic R, Inoue Y. (2018) Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review* 27(150):180075.
47. Olson AL, Maher TM, Acciai V, Mounir B, Quaresma M, Zouad-Lejour L, Wells CD, De Loureiro L. (2020) Healthcare Resources Utilization and Costs of Patients with Non-IPF Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease Based on Insurance Claims in the USA. *Adv Ther* 37(7):3292–3298.
48. Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Mounir B, Zouad-Lejour L, Wells C d., Quaresma M, Wijsenbeek M. Current Treatment of Patients with Non-IPF Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. 1 maj 2018; *B103. ILD: MANAGEMENT*,A4273–A4273.
49. Richeldi L, Varone F, Bergna M, Andrade J de, Falk J, Hallowell R, Jouneau S, Kondoh Y, Morrow L, Randerath W, Streck M, Tabaj G. (2018) Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *European Respiratory Review* 27(150):180074.
50. Maher TM, Wuyts W. (2019) Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther* 36(7):1518–1531.
51. EMA. (2021) ChPL Ofev (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf) (22.9.2021).
52. EMA. (2021) ChPL Esbriet (pirfenidon). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_pl.pdf) (19.8.2021).
53. European Commission. Union Register of medicinal products for human use - Ofev (nintedanib). Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h979.htm> (19.8.2021).
54. 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.
55. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (19.8.2021).
56. FDA. (2010) Food and Drug Administration Department of Health and Human services. Drugs for human use. Safety reporting - definitions. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32> (19.8.2021).
57. FDA. (2021) Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> (19.8.2021).
58. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P. (2019) The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS Med* 16(9):e1002873.
59. 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).
60. 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](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).
61. 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.
62. NICE. (2021) Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases [TA747]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747> (6.12.2021).
63. Wells AU, Hirani N. (2008) Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 63 Suppl 5:v1–v58.
64. Assayag D, Camp PG, Fisher J, Johannson KA, Kolb M, Lohmann T, Manganas H, Morisset J, Ryerson CJ, Shapera S, Simon J, Singer LG, Fell CD. (2018) Comprehensive management of fibrotic interstitial lung diseases: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2(4):234–243.
65. Singh S, Sharma BB, Bairwa M, Gothi D, Desai U, Joshi JM, Talwar D, Singh A, Dhar R, Sharma A, Ahluwalia B, Mangal DK, Jain NK, Pilania K, Hadda V, i in. (2020) Management of Interstitial Lung Diseases: A consensus statement of the Indian Chest Society (ICS) and National College of Chest Physicians (NCCP ). *Lung India* 37(4):359–378.

66. NICE. (2020) COVID-19 rapid guideline: interstitial lung disease. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng177> (25.8.2021).
67. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho L-P, Kouranos V, Patterson KC, Sreaton NJ, Whight J, Wells AU. (2021) BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 76(1):4–20.
68. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA, Israel-Biet D, Grutters JC, Drent M, Culver DA, Bonella F, i in. (2021) ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*.
69. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, Ussavarungsi K, Clair EWS, Meehan R, Dunleavy K, Makara M, Carsons SE, Carteron NL. (2021) Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *CHEST* 159(2):683–698.
70. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, Huston KK, Kerr G, Kremer J, Nakamura MC, Russell LA, Singh JA, Smith BJ, i in. (2021) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 73(7):924–939.
71. MZ. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/ab05bc8b-54a1-41fe-907b-81124a253850> (4.3.2022).
72. ChPL MabThera (Rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) (31.8.2021).
73. ChPL Flixabi (Inflixymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf) (9.9.2021).
74. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2021/57/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf) (25.8.2021).
75. ChPL Azathioprine\_VIS\_tabl\_50mg (Azatiopryna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Azathioprine\\_VIS\\_tabl\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf) (25.8.2021).
76. ChPL Imuran\_tabl\_powl\_50\_mg (Azatiopryna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Imuran\\_tabl\\_powl\\_50\\_mg\\_2778.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf) (25.8.2021).
77. ChPL Endoxan tabl 50 mg (Cyklofosfamid). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (25.8.2021).
78. ChPL Cyclaid (Cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_Cyclaid\\_spc\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Cyclaid_spc_100mg.pdf) (1.9.2021).
79. ChPL Equoral (Cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Equoral\\_kap\\_ela\\_25\\_50\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf) (1.9.2021).
80. ChPL Sandimmun Neoral (Cyklosporyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/SandimmunNeoral\\_kapselast\\_4dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/SandimmunNeoral_kapselast_4dawki.pdf) (1.9.2021).
81. ChPL Ebetrexat roztwór 20mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_Ebetrexat\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf) (25.8.2021).
82. ChPL Metex roztwór 50 mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Metex.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Metex.pdf) (25.8.2021).
83. ChPL Methofill roztwór 50 mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/32\\_Methofill\\_50mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Methofill_50mgml.pdf) (25.8.2021).
84. ChPL Methofil SD roztwór (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/42\\_MethofillSD\\_roztw\\_do\\_wstrzyk\\_we\\_wstrz\\_x10.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/42_MethofillSD_roztw_do_wstrzyk_we_wstrz_x10.pdf) (25.8.2021).
85. ChPL Methotrexat-Ebewe (Metotreksat). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (25.8.2021).
86. ChPL Namaxir roztw\_wstrzyk\_amp\_strzyk (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Namaxir\\_roztw\\_wstrzyk\\_amp\\_strzyk\\_30\\_mg\\_22878.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Namaxir_roztw_wstrzyk_amp_strzyk_30_mg_22878.pdf) (25.8.2021).
87. ChPL Trexan Neo (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/53\\_TrexanNeo.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/53_TrexanNeo.pdf) (13.12.2021).
88. ChPL Cell Cept (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (25.8.2021).
89. ChPL Mycofit kaps 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Mycofit\\_250mg\\_kaps.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Mycofit_250mg_kaps.pdf) (25.8.2021).
90. ChPL Mycofit tabl 500 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Mycofit\\_500mg\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Mycofit_500mg_tabl.pdf) (25.8.2021).
91. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz tabl 500mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_Mycophenolate\\_mofetil\\_Sandoz\\_500mg\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_500mg_tabl_powl.pdf) (25.8.2021).
92. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/45\\_Mycophenolate\\_mofetil\\_Sandoz\\_250\\_mg\\_kaps\\_tw\\_kaps\\_tw\\_250\\_mg\\_14130.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_250_mg_kaps_tw_kaps_tw_250_mg_14130.pdf) (25.8.2021).



93. ChPL Myfenax kaps 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Myfenax.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Myfenax.pdf) (25.8.2021).
94. ChPL Myfenax tabl 500 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Myfenax\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Myfenax_500.pdf) (25.8.2021).
95. ChPL Encorton tabl (Prednizon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Encorton.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf) (25.8.2021).
96. ChPL Encortolon (Prednizolon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Encortolon\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf) (1.9.2021).
97. ChPL Predasol (Prednizolon). Dostęp: <http://www.sunfarm.pl/library/2018/07/05/153077423195.pdf> (1.9.2021).
98. ChPL Depo-Medrol (Metyloprednizolon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol\\_zawies\\_40mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol_zawies_40mg.pdf) (1.9.2021).
99. ChPL Medrol (Metyloprednizolon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Medrol\\_tabl\\_4mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Medrol_tabl_4mg.pdf) (1.9.2021).
100. ChPL Meprelon (Metyloprednizolon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_Meprelon\\_16mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Meprelon_16mg.pdf) (1.9.2021).
101. ChPL Metypred (Metyloprednizolon). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf> (1.9.2021).
102. ChPL Demezoon (Deksametazon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/50\\_Demezoon.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/50_Demezoon.pdf) (1.9.2021).
103. ChPL Dexamethasone Krka (Deksametazon). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (1.9.2021).
104. ChPL Pabi-Dexamethason (Deksametazon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_PabiDexamethason\\_tabl\\_1\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf) (1.9.2021).
105. ChPL Riximyo (Rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf) (22.12.2021).
106. AOTMiT. (2021) Ofev, nintedanib, kapsułki miękkie we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 317/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7180-317-2020-zlc> (25.8.2021).
107. SMC. (2021) Nintedanib (Ofev) for the treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype other than idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6024/nintedanib-ofev-final-may-2021-for-website.pdf> (25.8.2021).
108. HAS. (2021) Nintedanib (Ofev) for the treatment of PF-ILD. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225386/fr/ofev-pid-nintedanib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225386/fr/ofev-pid-nintedanib) (25.8.2021).
109. CADTH. (2021) CADTH reimbursement review. Nintedanib (Ofev) for chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (also known as progressive fibrosing ILD). Dostęp: <https://www.cadth.ca/nintedanib-0> (25.8.2021).
110. IQWiG. (2020) [A20-71] Nintedanib (interstitial lung disease) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-71.html> (25.8.2021).
111. IQWiG. (2021) [A20-124] Nintedanib (interstitial lung disease) - Addendum to Commission A20-71. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-124.html> (25.8.2021).
112. PBAC. (2021) Nintedanib (Ofev) for adult patients with non-IPF chronic progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD). Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nintedanib-psd-mar-2021.pdf> (25.8.2021).
113. 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](https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX--Economedica_wlokniecie-pluc--Raport-badania.pdf) (15.12.2021).
114. FDA. (2020) FDA approves first treatment for patients with rare type of lung disease. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-rare-type-lung-disease> (20.7.2020).
115. EMA. (2020) OFEV. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (20.7.2020).

## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Lista kodów ICD-10 dla jednostek chorobowych b objętych wskazaniem PF-ILD – populacja docelowa analiz.....	14
Tabela 2.	Odsetek pacjentów z PF-ILD wśród pacjentów z poszczególnymi typamiILD na podstawie danych literaturowych .....	16
Tabela 3.	Wskaźniki epidemiologiczne (chorobowość, zachorowalność) dotycząceILD oraz PF-ILD w USA oraz Europie .....	16
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 5.	Przeżycie pacjentów z RA-ILD [42]. .....	27
Tabela 6.	Przeżycie całkowite pacjentów z określonymi typami PF-ILD w badaniu PROGRESS [20] .....	28
Tabela 7.	Wpływ PF-ILD na wydajność pracy chorego – na podstawie wyników badania Wuyts 2020 [21] .....	30
Tabela 8.	Kwestionariusze wykorzystywane w ocenie jakości życia pacjentów z PF-ILD .....	35
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia PF-ILD u dorosłych pacjentów .....	37
Tabela 10.	Refundacja leków w terapii PF-ILD w Polsce [71, 74] .....	43
Tabela 11.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania nintedanibu w terapii PF-ILD.....	47
Tabela 12.	Częstość stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych w terapii PF-ILD – ostatnia terapia włóknienia płuc, zlecona przez lekarza do stosowania po opisywanej wizycie lub hospitalizacji* [113] .....	55
Tabela 13.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z PF-ILD leczonych nintedanibem [51].....	61
Tabela 14.	Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [74] .....	62
Tabela 15.	Terapia standardowa stosowana w przebiegu PF-ILD [71, 74] .....	63
Tabela 16.	Szczegółowa lista kodów ICD-10 dla chorób objętych wskazaniem PF-ILD .....	72

### Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z PF-ILD w Polsce.....	9
Rysunek 2.	PF-ILD jako choroba występująca u części pacjentów z innymi chorobami podstawowymi .....	10
Rysunek 3.	Klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc [3].....	11
Rysunek 4.	Definicja PF-ILD zgodna z wytycznymi z 2020 roku opracowanymi przez międzynarodowy panel ekspertów [11] .....	12
Rysunek 5.	Choroby podstawowe, w przebiegu których występuje PF-ILD .....	13
Rysunek 6.	Proces włóknienia płuc u chorych z PF-ILD [32] .....	19
Rysunek 7.	Czynniki ryzyka progresji włóknienia pomimo leczenia [11] .....	20
Rysunek 8.	Przebieg choroby PF-ILD [2, 12, 37] .....	24
Rysunek 9.	Obciążenie kliniczne oraz społeczno-ekonomiczne chorobą PF-ILD .....	29
Rysunek 10.	Schemat leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF lub SSc-ILD [11, 63–67, 69].....	41

### Wykresy

Wykres 1.	Liczebność pacjentów zILD w przebiegu chorób podstawowych w Polsce w latach 2008–2019 [27] .....	17
Wykres 2.	Odsetek pacjentów z FVC <50% wartości należnej oraz DLCO <40% wartości należnej w czasie 10 lat od diagnozy RA-ILD [2, 25] .....	24
Wykres 3.	Częstość występowania nagłych zaostrzeń choroby na podstawie badania BUILDup [21] .....	25

Wykres 4.	Przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD, ILD bez postępującego włóknienia oraz IPF w badaniu Simpson 2021 [39].....	26
Wykres 5.	Przeżycie całkowite pacjentów z PF-ILD w badaniu PROGRESS w zależności od podstawowej jednostki chorobowej [20] .....	28
Wykres 6.	Średni roczny koszt świadczeń medycznych związanych z przebiegiem choroby u pacjentów z PF-ILD oraz ILD (innymi niż IPF) w USA w latach 2014–2016 [47].....	31

## Aneks A. lista kodów ICD-10

Tabela 16.  
Szczegółowa lista kodów ICD-10 dla chorób objętych wskazaniem PF-ILD

Kod ICD-10	Nazwa choroby
<b>D86</b>	Sarkoidoza
<b>D86.0</b>	Sarkoidoza płucna
<b>D86</b>	<b>D86.2</b> Sarkoidoza płucna współistniejąca z sarkoidozą węzłów chłonnych
	<b>D86.8</b> Sarkoidoza innych narządów oraz wielonarządowa
<b>J67</b>	Zapalenie płuc z nadwrażliwości
	<b>J67.0</b> Płuco rolnika
	<b>J67.1</b> Bagasoza
	<b>J67.2</b> Płuco hodowców ptaków
	<b>J67.3</b> Korkowica
<b>J67</b>	<b>J67.4</b> Płuco pracujących przy słodzie
	<b>J67.5</b> Płuco pracujących przy przerobie grzybów
	<b>J67.6</b> Płuco korujących klony
	<b>J67.7</b> Płuco osób przebywających w pomieszczeniach sztucznie klimatyzowanych lub nawilżanych
	<b>J67.8</b> Zapalenie płuc z nadwrażliwości wywołane przez inne pyły organiczne
	<b>J67.9</b> Zapalenie płuc z nadwrażliwości wywołane przez nieokreślony pył organiczny
<b>J84</b>	Inne śródmiąższowe choroby płuc
	<b>J84.0</b> Choroby pęcherzyków płucnych i tkanki okołopęcherzykowej
<b>J84</b>	<b>J84.1</b> Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem
	<b>J84.8</b> Inne określone choroby tkanki śródmiąższowej płuc
	<b>J84.9</b> Choroba tkanki śródmiąższowej płuc, nieokreślona
<b>J99.0 (M05.1)<sup>a</sup></b>	Reumatoidalna choroba płuc
<b>M05</b>	Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
	<b>M05.0</b> Zespół Felty'ego
	<b>M05.1</b> Reumatoidalna choroba płuc
<b>M05</b>	<b>M05.2</b> Reumatoidalne zapalenie naczyń
	<b>M05.3</b> Reumatoidalne zapalenie stawów z zajęciem innych narządów i układów
	<b>M05.8</b> Inne serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
	<b>M05.9</b> Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów
<b>M06</b>	Inne reumatoidalne zapalenia stawów
	<b>M06.0</b> Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów
<b>M06</b>	<b>M06.1</b> Choroba Still'a u osoby dorosłej
	<b>M06.2</b> Reumatoidalne zapalenie kaletki maziowej



Kod ICD-10	Nazwa choroby	
<b>M06.3</b>	Guzek reumatoidalny	
<b>M06.4</b>	Zapalenie wielu stawów	
<b>M06.8</b>	Inne określone reumatoidalne zapalenie stawów	
<b>M06.9</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone	
<b>J99.1</b>	Zaburzenia układu oddechowego w innych układowych chorobach tkanki łącznej (w przebiegu M33.0, M33.1, M33.2, M35.0, M32.1, M34.8, M31.3)	
<b>J99.1</b>	<b>M33.0</b>	Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe
	<b>M33.1</b>	Inne zapalenia skórno-mięśniowe
	<b>M33.2</b>	Zapalenie wielomięśniowe
	<b>M35.0</b>	Zespół suchości (Sjögrena)
	<b>M32.1</b>	Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów lub układów
	<b>M34.8</b>	Inne postacie twardziny układowej (Twardzina układowa ze zmianami płucnymi (J99.1))
	<b>M31.3</b>	Ziarniniakowatość Wegenera
<b>M32</b>	Toczeń rumieniowaty układowy	
<b>M32</b>	<b>M32.0</b>	Toczeń rumieniowaty układowy polekowy
	<b>M32.1</b>	Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów lub układów
	<b>M32.8</b>	Inne postacie tocznia rumieniowatego układowego
	<b>M32.9</b>	Toczeń rumieniowaty układowy, nieokreślony
<b>M33</b>	Zapalenie skórno-wielomięśniowe	
<b>M33</b>	<b>M33.0</b>	Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe
	<b>M33.1</b>	Inne zapalenia skórno-mięśniowe
	<b>M33.2</b>	Zapalenie wielomięśniowe
	<b>M33.9</b>	Zapalenie skórno-wielomięśniowe, nieokreślone
<b>M35</b>	Inne układowe choroby tkanki łącznej	
<b>M35</b>	<b>M35.0</b>	Zespół suchości (Sjögrena)
	<b>M35.1</b>	Inne zespoły nakładające się
	<b>M35.9</b>	Układowe choroby tkanki łącznej, nieokreślone

a) Wskazanie reumatoidalna choroba płuc jest oznaczone dwoma kodami ICD-10.