



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

„Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.58.2022

Data ukończenia: 04.01.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DLCO</b>	zdolność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach (ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IPF</b>	idiopatyczne włókniejące choroby płuc
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)

<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIN</b>	nintedanib
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PF-ILD</b>	Śródmiąższowe choroby płuc o przebiegu postępującym (ang. Progressive fibrosing interstitial lung diseases)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RA</b>	reumatoidalne zapalenie stawów (ang. rheumatoid arthritis)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	opieka standardowa (ang. Standard of Care)
<b>SSc</b>	Twardzina układowa
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>ToT</b>	czas w leczeniu (ang. time on treatment)

---

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UIP</b>	Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. usual interstitial pneumonia)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	18
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	18
3.2. Problem zdrowotny .....	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36

4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	48
5.4.	Komentarz Agencji .....	48
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	55
6.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>61</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>66</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>68</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.718.2022.13.WMO  
PLR.4500.719.2022.13.WMO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444,
    - Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468.
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps. –
  - Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps. –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

---

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Polska, 00-728,

Warszawa,

ul. Dziekońskiego, 3

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 20.10.2022 r. znak PLR.4500.718.2022.13.WMO; PLR.4500.719.2022.13.WMO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444,
- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.11.2022 r., znak OT.4231.58.2022.MC.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), ██████████, Kraków, 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), ██████████, Kraków, 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku <nazwa handlowa leku> stosowanego Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), ██████████, Kraków, 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), ██████████, Kraków, 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), ██████████ Kraków, 2022;
- Analiza uzupełniająca dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.58.2022.MC.3.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofev, Nintedan bum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444;</li> <li>• Ofev, Nintedan bum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01EX09 – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	nintedanib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	w ramach programu lekowego
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Nintedan b 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 adenylozotrifosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted content]

<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>	
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	
<b>Dawkowanie</b>	
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Monitorowanie terapii nintedanibem</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

Źródło: ChPL Ofev, proponowany PL

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2019 r. Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF). 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. 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).
<b>Status leku sierocego</b>	tak, w twardzinie układowej (SSc-ILD)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Ofev

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Ofev był wcześniej oceniany do refundacji w ramach RDTL oraz w ramach programów lekowych. Wnioskowane wskazania obejmowały idiopatyczne włóknienia płuc, twardzinę układową oraz przewlekłą śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (zgodnie z wnioskowanym, w ramach RDTL). Poniżej przedstawiono Stanowiska/Rekomendacje oraz Opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2015 i 147/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku.</b>	Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kaps., kod EAN 5909991206444, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1). <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Odnaleziono trzy kontrolowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio nintedan b z placebo w populacji chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc. W badaniach tych częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych lub ocenianych w czasie leczenia była niższa w grupach stosujących NTB, jednakże nie były to wyniki istotne statystycznie. Brak jest zatem danych jednoznacznie wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad objawowym leczeniem wspomagającym w zakresie przedłużania życia u chorych na IPF. Istotny statystycznie wynik wskazujący na wydłużenie czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia choroby odnotowano tylko w jednym z trzech badań. Stosowanie leku wiąże się z szeregiem działań niepożądanych. Do najczęściej występujących należą: biegunka, wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W omawianych badaniach nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy jakości życia w wyniku stosowania nintedanibu. Nie odnaleziono badań, które analizowałyby bezpieczeństwo oraz skuteczność wnioskowanej technologii w dłuższym niż roczny horyzoncie czasowym. Jednocześnie, uzgodniony z wnioskodawcą projekt programu lekowego przewiduje, że leczenie nintedan bem należy kontynuować dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z zastosowanego leczenia i nie wystąpią kryteria wyłączenia, co w świetle niepewnych długoterminowych efektów stosowania leku budzi wątpliwości. Wyniki analiz farmakoeconomicznych wskazują, że w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, wnioskowana technologia znajduje się znacznie powyżej progu przyjmowanego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce, niezależnie czy uwzględną się proponowany instrument dzielenia ryzyka czy też nie. Lek finansowany jest tylko w 3 krajach UE, w tym w żadnym o PKB porównywalnym z Polską.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2015 z dnia 17 listopada 2015 r</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary F brosis, IPF) u dorosłych pacjentów, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Ofev (nintedanib) finansowaniem ze środków publicznych.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Analiza kliniczna wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych takich jak całkowita ocena jakości życia oraz w odniesieniu do częstości zgonów między nintedanibem a placebo. Wykazano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do jakości życia w domenie aktywność (różnica ta między grupami nie osiągnęła istotności klinicznej, czyli takiej różnicy, która byłaby odczuwalna dla pacjentów) oraz w ocenie częstości i czasu do wystąpienia zaostrzeń choroby (brak różnic istotnych statystycznie w metaanalizie, wyniki istotne statystycznie w pojedynczych badaniach). Odnotowano różnice istotne statystycznie dla surogatów, jednak ich znaczenie dla oceny korzyści zdrowotnych jest mniejsze. Czas trwania terapii w przedstawionych badaniach wynosi 52 tygodnie i nie odnaleziono badań przedstawiających skutki zdrowotne w dłuższym okresie czasu.</p> <p>W przedstawionej analizie ekonomicznej wymodelowano skuteczność terapii nintedanibem pomimo iż nie przedstawiono różnic w przeżyciu pacjentów w analizie klinicznej. Wobec zastrzeżeń do przyjętych założeń, które wpływają na niepewność oszacowań (oparcie modelowania na surogacie – FVC%, którego zależność względem przeżycia i jakości życia jest nadal wątpliwa, wynik modelu wskazujący na dłuższe średnie przeżycie pacjentów z IPF bez podparcia tego dowodami naukowymi) oraz do wprowadzonych danych (korzystanie z danych niepublikowanych), do wymodelowanego efektu zdrowotnego należy podchodzić z ograniczonym zaufaniem.</p> <p>Niepewny wynik kliniczny w połączeniu z wysokimi kosztami leczenia skutkuje inkrementalnym wskaźnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym próg opłacalności. Jednak wątpliwości wobec modelowania mogą wskazywać, że terapia jest nieopłacalna w znacznie większym stopniu niż przedstawiono to w analizie załączonej do wniosku. Wysoki wpływ na budżet płatnika również nie przemawia za wydaniem pozytywnej rekomendacji.</p> <p>Dostępne leczenie idiopatycznego włóknienia płuc finansowane ze środków publicznych obejmuje tlenoterapię oraz nieswoiste terapie farmakologiczne.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2017 i 124/2017 z dnia 6 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206444, w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”.</p> <p>Jednocześnie Rada uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ofev (nintedanib), 100 mg; kapsułki miękkie; 60 kapsulek; kod EAN: 5909991206444, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie Idiopatycznego Włóknienia Płuc (ICD-10 J84.1)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości akceptuje instrument dzielenia ryzyka pod warunkiem, że koszt terapii nintedanibem nie będzie wyższy niż koszt terapii pirfenidonem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne pochodzące z 3 randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) wskazują, że stosowanie nintedanibu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie zwolnieniem spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) wyrażoną zarówno jako odsetek wartości wyjściowej (%), jak i w wartościach bezwzględnych (ml). Metaanaliza danych pochodzących z tych badań również wykazała mniejszy roczny spadek FVC u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo, a także niższy odsetek pacjentów z pogorszeniem o więcej niż 5% w zakresie parametru FVC.</p> <p>Wykazany w metaanalizie istotny statystycznie wpływ leczenia na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, jak również na ryzyko zgonu z przyczyn związanych z układem oddechowym może budzić pewne wątpliwości z powodu wspólnego szacowania pacjentów leczonych różnymi dawkami nintedanibu. Analiza wpływu terapii na jakość życia nie dała spójnych wyników. Wykazano istotne mniejsze pogorszenie jakości życia w grupie leczonej nintedanibem w porównaniu z placebo w badaniu INPULSIS-2 przy równoczesnym braku istotnej różnicy między grupami w badaniu INPULSIS-1. Wstępne wyniki dotyczące skuteczności leczenia nintedanibem, w fazie przedłużonej badań, INPULSIS potwierdzają długookresową skuteczność nintedanibu pod względem opóźnienia progresji choroby.</p> <p>Metaanaliza wyników badań, w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u pacjentów w grupie stosującej nintedanib w porównaniu z grupą placebo. Wykazała natomiast częstsze występowanie podwyższonego poziomu ALT i/lub AST (<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>) i (<math>\geq 5 \times \text{ULN}</math>). Przeprowadzona porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem efektywności i bezpieczeństwa stosowanych terapii poza istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki w grupie otrzymującej nintedanib oraz istotnie większym ryzykiem wystąpienia zmęczenia w przypadku pirfenidonu.</p> <p>Najnowsze wytyczne kliniczne (NICE 2017, SEPAR 2017, DGP/AWMF 2017, SPP 2016, ATS/ERS/JRS/ALAT 2015) zgodnie rekomendują stosowanie nintedanibu i pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Jedynie w ocenie Prescrire (2016) stosowanie nintedanibu w leczeniu IPF jest związane z większą szkodą dla pacjenta, niż z uzyskiwanymi korzyściami leczniczymi. Rekomendacje refundacyjne również w większości przypadków są pozytywne ze zwróceniem szczególnej uwagi na podobny lub niższy koszt leczenia w porównaniu z pirfenidonem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej nintedanibu.</p> <p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów w porównaniu do kosztów leczenia pirfenidonem. Wyniki analizy wykazały, że koszty całkowite terapii nintedanibem wyniosły [ ] PLN i były niższe od kosztów terapii pirfenidonem o [ ] (z RSS). Współczynnik CER dla nintedanibu wyniósł [ ] PLN/QALY i był niższy od współczynnika CER dla pirfenidonu o [ ] PLN/QALY (z RSS). W analizie wpływu budżet wykazano, że koszt stosowania nintedanibu (z</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>RSS) wyniesie ████████ PLN w 1. roku; ████████ PLN w 2. roku; ████████ PLN w 3. roku i ████████ PLN w 4. roku finansowania. Wprowadzenie finansowania nintedanibu (z RSS) będzie wiązało się z: oszczędnościami NFZ wynoszącymi: ████████ PLN w 1. roku; ████████ PLN w 2. roku; ████████ PLN w 3. roku i ████████ PLN w 4. roku refundacji.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofev, nintedanibym, 150 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991206468;</li> <li>• Ofev, nintedanibum, 100 mg, kapsułki miękkie, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991206444;</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J84.1)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) w porównaniu z pirfenidonem wskazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych: bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (jako procentu wartości przewidywanej), spadku natężonej pojemności życiowej płuc o &gt;10%, zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyn oddechowych.</p> <p>Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem pochodzą z porównania pośredniego, poprzez wspólny komparator – placebo, w którym nie wykazano przewagi nintedanibu. Wskazać jednak należy na ograniczenia wynikające z samej metody, związane z heterogenicznością włączonych badań (np. różny czas dokonywania pomiarów punktów końcowych, różna analiza statystyczna, możliwość stosowania dodatkowego leczenia) oraz heterogenicznością populacji (odmiennych kryteriów dotyczących parametrów oddechowych, wieku, rasy i masy ciała pacjentów). Ponadto do metaanaliz wyników włączono dane dla dawki 100 mg nintedanibu, która jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Włączenie tej dawki wpływa na uzyskanie istotności statystycznej ważnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest redukcja ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i obniża wiarygodność wyników analizy.</p> <p>Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów dla porównania terapii nintedanibem z pirfenidonem stosowanych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc przeprowadzona z perspektywy płatnika, zarówno bez, jak i z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS) wskazuje, że koszty terapii nintedanibem są niższe od całkowitych kosztów terapii pirfenidonem. Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej ma zaproponowana umowa podziału ryzyka oraz niższe koszty związane z leczeniem.</p> <p>Ocena wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją wnioskowanej technologii wskazuje, że wprowadzenie finansowania nintedanibu w ramach wnioskowanego programu lekowego przy braku RSS będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami w trzech pierwszych latach analizowanego horyzontu i oszczędnościami w roku czwartym, a w przypadku stosowania RSS oszczędnościami płatnika publicznego w każdym z czterech kolejnych lat obowiązywania programu lekowego. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęcie założeń dotyczących ceny pirfenidonu oraz stosowanej dawki i współpracy pacjenta może powodować zawyżenie oszacowanych oszczędności.</p> <p>Wszystkie najnowsze wytyczne kliniczne w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zalecają stosowanie nintedanibu oraz pirfenidonu, przy czym wytyczne NICE 2017 wskazują, iż brak jest ostatecznych dowodów potwierdzających wpływ któregośkolwiek z leków na zwiększenie przeżycia wśród pacjentów.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 269/2020z dnia 12 października 2020 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1)</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W badaniu klinicznym III fazy SENSICIS porównywano efektywność nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę z placebo wśród pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej w obserwacji 52 tygodniowej. Połowa pacjentów biorących udział w badaniu była uprzednio nieskutecznie leczona mykofenolanem mofetylu. Wykazano, że stosowanie leku wiąże się ze zwolnieniem progresji włóknienia płuc (różnica w FVC wniosła 41 ml, CI 2,9 – 79,0, p=0.04). Nie wykazano różnic w zmodyfikowanej skali Rodnan, jak również w skali SGRQ, co wskazuje na wpływ leku na objawy płucne bez istotnego statystycznie wpływu na objawy skórne choroby oraz jakość życia pacjenta z chorobą dróg oddechowych (SGRQ).</p> <p>Wytyczne kliniczne wydane w latach 2016-2019 nie odnoszą się do stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu (rejestracja leku 2020).</p> <p>Na podstawie badania SENSICIS stwierdzono, że głównym działaniemniepożądanym stwierdzanym w przebiegu leczenia nintedanibem są objawyze strony przewodu pokarmowego, w szczególności biegunki, które występowały u większości pacjentów stosujących lek (75,7%), niemniej miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do odstawienia leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność leku w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc oraz zadowalający profil bezpieczeństwa, relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania należy uznać za pozytywną. Ponadto, lek w bieżącym roku uzyskał rejestrację centralną na terenie EU we wnioskowanym wskazaniu,</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	co wskazuje, że relacja korzyść zdrowotna do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA pozytywnie.
<p><b>Opinia Prezesa AOTMiT nr 131/2020 z dnia 12 października 2020 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje <b>pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1), z obecnością przeciwciał anti-Sci-70, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu glikokortykosteroidami (w tym prednizonem), cyklofosfamidem, tocilizumabem oraz mykofenolanem mofetylu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania SCENSIS, w którym porównywano nintedanib (NIN) z placebo (PLC) wśród pełnoletnich pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. forced vital capacity). Obniżenie FVC jest charakterystyczne dla schorzeń przebiegających ze zmniejszeniem ilości mięszu płuc. W badaniu SCENSIS uzyskany skorygowany roczny wskaźnik zmian w FVC wskazał, że spadek był istotnie statystycznie niższy w grupie NIN niż w grupie PLC (-52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok; różnica wyniosła 41,0 ml [95%CI: 2,9; 79,0], p = 0,04). Krzywe zmiany w FVC względem wartości wyjściowych porównywanych grup zaczęły się rozchodzić w 12 tygodniu i ta tendencja utrzymywała się dalej.</p> <p>Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz fakt, że w ocenianej populacji wyczerpano dotychczas dostępne metody leczenia, zasadnym jest zapewnienie finansowania terapii nintedanibem w ocenianej populacji.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania III fazy INBUILD, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). W analizowanym wskazaniu u pacjenta rozpoznano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, czyli jedną z możliwych przyczyn rozwoju PF-ILD. Pomimo dostępności wyników badania INBUILD dla poszczególnych podgrup, należy mieć na uwadze, że badanie nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Jego wyniki sugerują jednak, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstaw ILD. Profil bezpieczeństwa nintedanibu w podgrupach był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla ogólnej populacji badania. Biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych były częściej zgłaszane w grupie nintedanibu niż w grupie placebo.</p> <p>W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Do bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazania: inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym, należą: zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT).</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.</p>
<p><b>Opinia nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych leku: Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w populacji pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekłe niewydolnych oddechowo, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie INBUILD (Flaherty 2019, Wells 2020), w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) porównywano z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Termin PF-ILD obejmuje grupę schorzeń płuc przebiegających ze włóknieniem, w związku z tym wyniki z ww. badania odnoszą się do wszystkich chorób określonych tym pojęciem.</p> <p>Wyniki ww. badania sugerują, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstaw ILD.</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Według informacji przedstawionych we wniosku, analizowaną populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekle niewydolni oddechowo, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną. Z uwagi na inny niż idiopatyczny charakter włóknienia płuc brak jest możliwości leczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym.</p> <p>Biorąc pod uwagę stan kliniczny opisany we wniosku oraz zastosowane leczenie można przyjąć, że w analizowanej populacji docelowej zgodnie z wytycznymi i opinią eksperta klinicznego wykorzystano wszystkie dostępne refundowane opcje terapeutyczne.</p> <p>Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206468;</li> <li>• Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod EAN 05909991206444,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie nintedan bem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej „1173.0 Nintedanib” i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje [REDAKOWANE]</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Cena leku powoduje, że wskaźnik ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności, co nakazuje jej odpowiednie obniżenie. Lek w obserwacji średnioterminowej powoduje spowolnienie spadku natężonej pojemności życiowej wraz z towarzyszącą poprawą jakości życia. Ze względu na ograniczony okres obserwacji nie wiadomo jednak, czy trend ten ma charakter trwały i czy przekłada się na poprawę przeżywalności w tej populacji chorych. Skuteczność leczenia nintedan bem w drugim roku od randomizacji była nominalnie niższa niż w roku pierwszym, a odległa skuteczność leku nie jest dobrze poznana. Proponowany RSS polegających na zwrocie kosztów leczenia w przypadku jego nieskuteczności może zatem opierać się na ich zwrocie w przypadku spadku FVC względem wartości wyjściowych o co najmniej -10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 126/2021 z dnia 23 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją leku Ofev (nintedan b) w ramach programu lekowego: „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ICD-10 M34+J99.1)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [REDAKOWANE] oraz wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewniłby zwrot kosztów leczenia u chorych, u których w trakcie leczenia nie uzyskano istotnego zahamowania spadku natężonej pojemności życiowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej opartej na randomizowanym badaniu SENSICIS wraz z jego przedłużeniem SENSICIS-ON, w którym porównywano efektywność kliniczną nintedanibu (NIN) w połączeniu ze standardową opieką (SoC – ang. standard of care) z efektywnością SoC + placebo (PLC) w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Średni spadek natężonej pojemności życiowej (FVC – ang. forced vital capacity) po 52 tygodniach w grupie leczonej NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC+SoC. Uśredniona różnica między obiema grupami wyniosła 41,0 ml/rok. Istotnie statystyczną wyższość terapia nintedanibem uzyskała dla punktów końcowych dotyczących zmian w FVC wynoszących powyżej 5%, zarówno względem wartości zależnej, jak i wartości wyjściowych. Ryzyko spadku FVC o 5% wartości należnej było 28% niższe w grupie interwencyjnej względem grupy placebo, ryzyko spadku o 5% wartości wyjściowej – 24% niższe. Dodatkowo leczenie NIN + SoC wiązało się z 35% niższym ryzykiem spadku FVC powyżej 10% wartości należnej lub zgonu, a także 43% niższym ryzykiem spadku FVC względem wartości wyjściowych o ≥10% wartości należnej lub spadku FVC względem wartości wyjściowych o ≥5% do &lt;10% wartości należnej oraz spadku zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) względem wartości wyjściowych o ≥15% wartości należnej lub zgonu.</p> <p>Wartości minimalnych klinicznie istotnych różnic (poprawa, stabilizacja lub pogorszenie) zostały oszacowane na podstawie badań Scleroderma Lung Studies I i II (Tashkin 2016) oraz zostały zakotwiczone w kwestionariuszu SF-36. Istotności statystycznej nie uzyskano jedynie w punkcie końcowym dotyczącym stabilizacji. Stosowanie NIN wiązało się z ponad 1,5 krotnie większą szansą poprawy FVC o co najmniej 3% i 23% niższym ryzykiem pogorszenia FVC o co najmniej 3,3% względem stosowania PLC.</p> <p>W badaniu przedłużonym SENSICIS-ON wykazano, że średnia zmiana FVC w populacji, która rozpoczęła leczenie NIN jest przybliżona do absolutnej średniej zmiany natężenia pojemności życiowej względem wartości wyjściowych u pacjentów, którzy otrzymywali NIN przez 52 tyg. w fazie randomizowanej badania (-51,3 ml vs. -54,6 ml). W grupie PLC badania SENSICIS tempo pogarszania się czynności płuc było dużo wyższe – średnia absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych wyniosła -101 ml.</p> <p>Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest zastosowanie jako pierwszorzędnego punktu końcowego FVC zamiast przeżycia całkowitego. Wybór ten został uzasadniony, opierając się na decyzji FDA oraz stosowaniu tego surogatu w innych badaniach dotyczących tego typu schorzeń.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Powyższe wnioskowanie na temat skuteczności wnioskowanej technologii jest zbieżne z Opinią Prezesa Agencji nr 131/2020 z dnia 12 października 2020 r odnoszącej się do zastosowania nintedanibu w leczeniu włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W opinii wskazano, że biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz fakt, że w ocenianej populacji wyczerpano dotychczas dostępne metody leczenia, zasadnym jest zapewnienie finansowania terapii nintedanibem w ocenianej populacji.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii NIN + SoC w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania NIN + SoC vs SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted].</p> <p>Największe ograniczenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowi brak eksperymentalnych danych dotyczących wpływu terapii wnioskowanej na przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej oraz długoterminowych danych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii.</p> <p>[redacted]</p> <p>Przy czym oszacowania dotyczące liczebności populacji obarczone są niepewnością z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych, co stanowi ograniczenie analizy.</p> <p>Mając powyższe na względzie za zasadne należy uznać finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże ze względu na wysoki koszt jednostkowy oraz niepewność dotyczącą efektu, zasadnym wydaje się wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika. Instrument ten powinien opierać się na zwrocie kosztów leczenia u chorych, u których w trakcie leczenia nie uzyskano istotnego zahamowania spadku natężonej pojemności życiowej. [redacted]</p> <p>[redacted]</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofev, Nintedan bum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps. – [redacted]</li> <li>• Ofev, Nintedan bum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps. – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1173.0, Nintedan b
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

##### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii nintedanibem, oraz fakt iż przedmiotowy wniosek stanowi rozszerzenie populacji dla już refundowanego leczenia przedmiotową technologią medyczną (Ofev jest

refundowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc i twardziny układowej), Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1

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.

U 13–52% chorych zILD 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 płuc, 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.

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 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 uwidoczniona na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT; ang. *high resolution computer tomography*),
- względny spadek FVC  $\geq 5\%$  wartości należnej oraz nasilenie objawów klinicznych,
- nasilenie objawów klinicznych oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT.

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 miąższu 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 nieznanym 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).

Tabela 5. Lista kodów ICD 10 dla jednostek chorobowych b objętych wskazaniem PFILD.

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

### Rokowanie

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 rozwójILD w przebiegu choroby podstawowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta, np. rozwójILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z medianą przeżycia wynoszącą 3–10 lat.

Źródło: Wong 2020, Wijsenbeek 2019

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z nadesłanymi Agencji opiniami ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii</b>				
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)	Okolo 80 000	okolo 190/100 000	Okolo 5%	Oszacowanie własne na podstawie danych z innych krajów. Kaul B et al. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. <i>Front. Med.</i> 2021; 8: 751181. Jeganathan N, The prevalence and burden of interstitial lung diseases in the USA. <i>ERJ Open Res</i> 2022; 8: 00630-2021 [DOI: 10.1183/23120541.00630-2021]. Rivera-Ortega P and Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. <i>Annals of Global Health.</i> 2019; 85(1): 4, 1–14. DOI: <a href="https://doi.org/10.5334/aogh.2414">https://doi.org/10.5334/aogh.2414</a>
Śródmiąższowa choroba płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD)	Okolo 9 000	Okolo 24/100 000	Okolo 10%	j.w.
PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	Okolo 10-20% chorych na RZS	Okolo 8/100 000	Okolo 15%	j.w.
PF-ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	Okolo 30%	Okolo 5/100 000	Okolo 20%	j.w.
PF-ILD związane z ekspozycją na czynnik	Okolo 20%	Brak danych	Brak danych	j.w.
PF-ILD w przebiegu sarkoidozy	Okolo 10-15%	Brak danych	Brak danych	j.w.
inne PF-ILD	Okolo 10%	Brak danych	Brak danych	j.w.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;
- [http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content\\_id=1](http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1);
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono 2.12.2022 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 18.08.2021. Ograniczono się do przedstawienia wytycznych klinicznych dotyczących leczenia progresywnego fenotypu choroby śródmiąższowej płuc. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTChP 2022</b> <b>Polska</b></p>	<p>Wytyczne opisują zalecany proces diagnostyczny i terapeutyczny u pacjentów ze stwierdzonym progresywnym fenotypem śródmiąższowej choroby płuc.</p> <p>Sugerujemy, aby pacjent z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF był leczony terapią pierwszej linii dedykowaną rozpoznanej chorobie podstawowej. (bardzo niska jakość dowodów, silna rekomendacja)</p> <p>Zalecamy, aby u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF zastosować terapię przeciwfibrotyczną nintedanibem w przypadku nieskuteczności terapii zalecanej w leczeniu choroby podstawowej. (niska jakość dowodów)</p> <p>Nie zaleca się stosowania terapii przeciw fibrotycznej pirfenidonem, jeśli leczenie choroby podstawowej nie powiodło się u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF. (bardzo niska jakość dowodów, siła rekomendacji: zależna od sytuacji)</p> <p>Sugerujemy stosowanie leku przeciw fibrotycznego jako leczenia pierwszego wyboru w określonych sytuacjach klinicznych. <i>Komentarz:</i> Terapia immunosupresyjna jest nieskuteczna, a nawet szkodliwa u chorych na IPF. Jest mało prawdopodobne, aby u niektórych pacjentów ze zwłóknieniem śródmiąższowym o wzorze UIP wystąpiła pozytywna odpowiedź na takie leczenie. U chorych, u których dominują zmiany włókniste w płucach lub są jedyną manifestacją choroby, zasadne jest rozpoczęcie leczenia przeciw fibrotycznego bez leczenia immunomodulującego. (bardzo niska jakość dowodów, siła rekomendacji: zależna od sytuacji)</p> <p>Sugerujemy, aby u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF rozważyć jednocześnie leczenie lekiem modyfikującym przebieg choroby i terapią przeciwfibrotyczną. <i>Komentarz:</i> Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści z dodania leku przeciwfibrotycznego do terapii podstawowej, takie postępowanie należy rozważyć u pacjentów z PF-ILD, zwłaszcza u pacjentów z układową chorobą autoimmunologiczną. (bardzo niska jakość dowodów, siła rekomendacji: zależna od sytuacji)</p> <p>Nie zaleca się przerwania leczenia przeciwfibrotycznego w przypadku stwierdzonej progresji podczas leczenia postępującej włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc (PF-ILD) innej niż IPF. (bardzo niska jakość dowodów)</p>
<p><b>ATS 2022</b> <b>USA</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia idiopatycznego zwłóknienia płuc oraz śródmiąższowej choroby płuc o fenotypie postępującym. Poniżej opisano zalecenia odnoszące się do leczenia progresywnej śródmiąższowej choroby płuc innej niż idiopatyczne zwłóknienie płuc.</p> <p>Zaleca się wykonanie dalszych badań oceniających efektywność i bezpieczeństwo stosowania pirfenidonu w specyficznych i niespecyficznych odmianach PF-ILD (bardzo niska jakość dowodów, rekomendacja warunkowa).</p> <p>Sugeruje się stosowanie nintedanibu u pacjentów chorych na PF-ILD inne niż IPF w momencie, gdy standardowa terapia służąca leczeniu śródmiąższowej choroby płuc z zwłóknieniem nie przynosi skutku (niska jakość dowodów, rekomendacja warunkowa).</p> <p>Zaleca się wykonanie dalszych badań oceniających efektywność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu w specyficznych odmianach PF-ILD (niska jakość dowodów, rekomendacja warunkowa).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2021</b> <b>Wielka Brytania</b></p>	<p>Wytyczne dotyczyły oceny stosowania nintedanibu w PF-ILD.</p> <p>Nintedanib jest rekomendowany do stosowania w ramach zarejestrowanego wskazania jako opcja leczenia w przewlekłej postępującej chorobie śródmiąższowej płuc u dorosłych.</p> <p>Leczenie PF-IL opiera się na stosowaniu leczenia immunosupresyjnego, które można kontynuować lub przerwać w przypadku włączenia do leczenia nintedanibu.</p> <p>Badania kliniczne wskazują na spowolnienie pogarszania się czynności płuc w przypadku stosowania nintedanibu w porównaniu z placebo. Dowody uznaje się za niepewne – nie ma pewności, czy nintedanib wydłuża czas przeżycia chorych na PF-ILD.</p>
<p><b>George 2020</b> <b>Wielka Brytania</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia śródmiąższowej choroby płuc o fenotypie postępującym.</p> <p>Najważniejszym czynnikiem pozwalającym na skuteczne leczenie PF-ILD jest wczesna i prawidłowa diagnoza, prawidłowo dobrane dawkowanie leków immunosupresyjnych oraz ścisła obserwacja funkcjonalności płuc pacjenta. Substancja, droga podania i kombinacja leków immunosupresyjnych powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku stwierdzenia postępującego włóknienia płuc istnieje prawdopodobieństwo, iż najbardziej skuteczną terapię stanowić będzie kombinacja immunosupresantów oraz leków przeciwfibrotycznych. Na podstawie badania SENCIS stwierdzono, że kombinacja leczenia mykofenolanem mofetylu oraz nintedanibem w twardzinie układowej przebiegającej z śródmiąższową chorobą płuc jest tolerowana i bezpieczna. Analogiczne stwierdzenie oparto na badaniu uILD dla pirfenidony stosowanego w niespecyficznym idiopatycznym włóknieniu płuc.</p> <p>Obecnie istnieją dowody na to, że terapia lekami przeciwfibrotycznymi jest skuteczna w leczeniu pacjentów z progresywną śródmiąższową chorobą płuc, inną niż idiopatyczne włóknienie płuc. Terapia ta stosowana po nieskutecznym leczeniu początkowym znacząco spowalnia tempo postępu choroby. Wskazuje się na potrzebę przeprowadzenia badań prospektywnych oceniających skuteczność stosowania terapii skojarzonej immunosupresantami z lekami przeciwfibrotycznymi. Leczenie przeciwfibrotyczne (na dzień opublikowania niniejszych wytycznych) powinno być stosowane jedynie w drugiej linii leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

Odnalezione wytyczne kliniczne – PTChP 2022, ATS 2022 oraz George 2020 – zalecają stosowanie nintedanibu (lub innej terapii przeciwfibrotycznej) w PF-ILD innym niż IPF po nieskutecznej terapii immunosupresyjnej lub terapii celowanej dla choroby podstawowej. NICE 2021 zaleca stosowanie nintedanibu w zarejestrowanym wskazaniu.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	Utrzymanie wartości FVC jak przed rozpoczęciem leczenia lub poprawa w zakresie FVC lub obniżenie FVC < 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy ±3 miesiące
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	Poprawa lub brak pogorszenia w objawach z układu oddechowego
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	Brak refundacji leczenia tocilizumabem pacjentów chorych na inne zapalne choroby reumatyczne poza reumatoidalnym zapaleniem stawów. Brak refundacji leków działających antyfibrotycznie poza twardziną układową
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	Wprowadzenie opieki koordynowanej i zespołów wielodyscyplinarnych nad chorymi z zapalnymi chorobami reumatycznymi w choroba śródmiąższowa płuc o fenotypie postępującym.
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	Nie dostrzegam żadnych problemów
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	Nie widzę możliwości nadużyć
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	Chorzy, u których obserwuje się włóknienie płuc i zostały wyczerpane już refundowane opcje terapeutyczne.

<b>Ekspert</b>	<b>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii</b>
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	Nie istnieją
<b>Inne uwagi</b>	brak

Tabela 9. Technologie opcjonalne wskazane przez zapytanych ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii</b>					
Mykofenolan mofetylu w monoterapii	80%	80%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Metotreksat w monoterapii	1%	1%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Cyklofosfamid w monoterapii	2%	1%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Azatiopryna w monoterapii	4%	4%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Tocilizumab w monoterapii	5%	4%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Mykofenolan mofetylu + metotreksat	0%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Brak aktywnego leczenia	0%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Glikokortykosteroidy (część w skojarzeniu z wyżej wymienionymi terapiami)	60%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Glikokortykosteroidy w monoterapii	10%	2%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 132) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: prednizon, metyloprednizolon, mykofenolan mofetylu, metotreksat, azatiopryna, cyklofosamid, tocilizumab, GKS.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (SoC ang. standard of care) stosowana w leczeniu PF-ILD. SoC, do których należą następujące substancje czynne: azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon)	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, stanowi opcję dodaną do standardowo stosowanego leczenia.	wybór komparatora jest zasadny należy zwrócić uwagę, że żadna z powyżej wymienionych nie posiada rejestracji w leczeniu PF-ILD. Stosowane są w ramach off-label.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD).</li> </ul> <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) lubILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD).</li> </ul> <p>Dopuszczano prace, w których ww. populacje stanowiły &lt;10% populacji całkowitej badania.</p>	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z treścią wniosku. Ofev w IPF i w SSc-ILD jest już refundowany.
<b>Interwencja</b>	Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, dodany do terapii standardowej PF-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i> ).	-	brak uwag
<b>Komparatory</b>	Terapia standardowa PF-ILD (SoC, ang. <i>standard of care</i> ).	-	brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametry płucne (FVC, DLCO),</li> <li>nagle zaostrzenieILD,</li> <li>progresjaILD,</li> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów</li> </ul>	-	brak uwag
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,</li> <li>badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>prace pogładowe,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> </ul>	brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	-	brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE oraz w CENTRAL. Jako ostatnią datę wyszukiwania podano marzec 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostateczną decyzję o włączeniu badań do analizy uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić mogą wykorzystane przez wnioskodawcę kwerendy, które nie ograniczają stosowania nintedanibu w poszczególnych grupach chorób wraz z przebiegającym postępującym fenotypem włóknienia płuc. W ocenie analityków Agencji wyszukiwanie przeprowadzone w ten sposób odznacza się niższą czułością, jednak nie powinno wpływać na odnalezienie wartościowych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej interwencji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych grup chorób (wraz z uwzględnieniem fenotypu postępującego choroby) oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.10.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji znaleźli badanie Flaherty 2022.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją INBUILD, wraz z jego przedłużeniem INBUILD-ON. W ramach badania INBUILD porównywano stosowanie nintedanibu z SoC u pacjentów chorych na choroby śródmiąższowe płuc inne niż IPF o fenotypie postępującym włóknienia płuc.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INBUILD <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych. Podstawowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa; czas obserwacji: 52 tyg. (część A badania). Leczenie w ramach badania było kontynuowane do czasu przyjęcia terapii przez ostatniego pacjenta przez 52 tyg. (część B badania). Grupa badawcza: nintedanib 150 mg doustnie, 2 razy na dobę + SoC Grupa kontrolna: PLC 150 mg doustnie, 2 razy na dobę + SoC SoC: GKS w niskich dawkach GKS w wysokich dawkach leki immunosupresyjne przeciwkoILD: ogółem 1% (w tym mykofenolan mofetylu 1%, rytuksymab <1%) Wykonano dwie analizy: pośrednia – gdy ostatni pacjent ukończył 52 tygodnie terapii. finalna – gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (INBUILD-ON)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu, zgodna z wytycznymi ICH-GCP i lokalnymi przepisami; 3) DiagnozaILD innej niż IPF spełniającej co najmniej jedno z następujących kryteriów PFILD w ciągu 24 mies. od 1. wizyty (przesiewowej) pomimo leczenia niezatwierdzonymi terapiami stosowanymi w praktyce klinicznej w leczeniuILD (m.in. GKS, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, n acetylocysteiną, rytuksymabem, cyklofosfamidem, cyklosporyną, takrolimusem): a) względny spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej; b) względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego; c) względny spadek FVC od $\geq 5\%$ do $< 10\%$ wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczniiona na podstawie HRCT; d) nasilenie objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia uwidoczniiona na podstawie HRCT (należy wykluczyć zmiany spowodowane chorobami współistniejącymi np. infekcją lub niewydolnością serca);	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> spadek FVC w okresie 52 tyg. (ml/rok); Główne II-rzędowe punkty końcowe: ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza K BILD (absolutna zmiana w 52. tyg. względem wartości wyjściowych), czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD (ang. acute exacerbation) lub zgonu w okresie 52 tyg., czas do wystąpienia zgonu w okresie 52 tyg.; <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> spadek FVC (% wartości należnej) w okresie 52 tyg., absolutna zmiana FVC względem wartości wyjściowych (ml) w okresie 52 tyg., odsetek pacjentów ze względnym spadkiem FVC $> 5\%$ oraz $> 10\%$ względem wartości wyjściowych w okresie 52 tyg., odsetek pacjentów z absolutnym spadkiem FVC $> 5\%$ oraz $> 10\%$ względem wartości wyjściowych w okresie 52 tyg., absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych (% wartości należnej) w okresie 52 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>4) Włóknienie płuc &gt;10%, definiowane jako zmiany siateczkowate z trakcyjnym rozstrzeniem oskrzeli z lub bez obrazu plastra miodu (ang. reticular abnormality with traction bronchiectasis with or without honeycombing) uwidocznione na podstawie HRCT wykonanego w ciągu 12 mies. od 1. wizyty i potwierdzone przez centralną komisję;</p> <p>5) Dla pacjentów z chorobami tkanki łącznej: stabilna choroba, definiowana jako brak rozpoczęcia nowej terapii lub przerwania terapii w ciągu 6 tyg. przed 1. wizytą;</p> <p>6) DLCO od <math>\geq 30\%</math> do <math>&lt; 80\%</math> wartości należnej podczas 2. wizyty (z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny oznaczonej podczas 1. wizyty);</p> <p>7) FVC <math>\geq 45\%</math> wartości należnej podczas 2. wizyty</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) Parametry laboratoryjne podczas 1. wizyty: AST, ALT <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, poziom bilirubiny <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> mL/min obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta;</p> <p>2) Przewlekła choroba wątroby (niewydolność wątroby stopnia A, B lub C w skali Child-Pugh);</p> <p>3) Wcześniejsze leczenie nintedanibem lub pirfenidonem;</p> <p>4) Inne leczenie eksperymentalne stosowane w ciągu 1 mies. lub 6 okresów półtrwania przed 1. wizytą;</p> <p>5) Stosowanie któregośkolwiek z wymienionych leków w terapiiILD: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, doustne GKS w dawce <math>&gt; 20</math> mg/dzień i terapia skojarzona doustne GKS + azatiopryna + n acetylocysteina w ciągu 4 tyg. od 2. wizyty, cyklofosfamidu w ciągu 8 tyg. od 2. wizyty, rytuksymabu w ciągu 6 mies. od 2. wizyty (pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub chorobami tkanki łącznej leczeni wymienionymi lekami byli wykluczeni z badania, chyba że zmiana leków była medycznie wskazana);</p> <p>6) Diagnoza IPF na podstawie wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT 2011;</p> <p>7) Choroby układu oddechowego: istotne nadciśnienie płucne (prawokomorowa niewydolność serca, cewnikowanie prawych jam serca, nadciśnienie płucne wymagające terapii epoprostenolem lub treprostinilem), niedrożność dróg oddechowych (FEV1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>&lt; 0,7</math> podczas 1. wizyty), inne klinicznie istotne nieprawidłowości płucne, pozapłucne ograniczenie fizjologiczne (np. nieprawidłowości ściany klatki piersiowej, duży wysięk opłucnowy);</p>	<p>czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD (ang. acute exacerbation) lub zgonu w okresie całego trwania badania (część A trwająca 52 tyg. oraz część B o zmiennym czasie leczenia),</p> <p>czas do wystąpienia zgonu w okresie całego trwania badania,</p> <p>czas do wystąpienia zgonu spowodowanego pracą układu oddechowego w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania,</p> <p>czas do progresji choroby (definiowanej jako absolutny spadek FVC <math>\geq 10\%</math> wartości należnej) lub zgonu w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania,</p> <p>czas do pierwszej nieplanowanej hospitalizacji lub zgonu w okresie 52 tyg. oraz w okresie całego trwania badania,</p> <p>ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy K BILD, L PF, EQ 5D oraz PF IQOLS,</p> <p>bezpieczeństwo terapii</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>8) Inne choroby: choroby sercowo-naczyniowe (ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 mies. od 1. wizyty), ryzyko krwawienia (predyspozycje genetyczne do krwawienia; wymagana fibrynoliza, pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe lub terapia przeciwkrwotoczna w wysokich dawkach; krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; krwioplucie, krwiomocz, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody przewodu pokarmowego, poważny uraz lub operacja w ciągu 3 mies. od 1. wizyty; nieprawidłowe parametry krzepnięcia); zakrzep (w tym udar i przemijający napad niedokrwienności) w ciągu 12 mies. od 1. wizyty; znana nadwrażliwość na badany lek lub jego składniki; alergja na orzeszki ziemne; inne choroby, które w ocenie badacza uniemożliwiają wzięcie udziału w badaniu;</p> <p>9) Oczekiwana długość życia &lt;2,5 roku z powodu choroby innej niż ILD w ocenie badacza;</p> <p>10) Planowane poważne zabiegi chirurgiczne</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badawcza: 332 Grupa kontrolna: 331</p>	
<p><b>INBUILD-ON</b> Źródło finansowania: <b>Boehringer Ingelheim.</b></p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie przedłużenie badania INBUILD, w którym wszyscy pacjenci otrzymują nintedanib (badanie w toku, planowany czas zakończenia przewidywany na sierpień 2022 roku – brak opublikowanych wyników w CT na dzień 21.12.2022)</p> <p>Grupa I: pacjenci kontynuujący leczenie NIN otrzymane w ramach badania INBUILD</p> <p>Grupa II: pacjenci rozpoczynający leczenie NIN, tj. pacjenci otrzymujący PLC w ramach badania INBUILD.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) Pacjenci, którzy ukończyli badanie INBUILD zgodnie z planem i nie zaprzestali przedwcześnie terapii w ramach zaślepionego badania randomizowanego;</p> <p>2) Świadoma zgoda na udział w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) Obecność choroby, która może narazić pacjenta na ryzyko podczas udziału w badaniu;</p> <p>2) Kryteria wykluczenia z badania INBUILD, chyba że w ocenie badacza ocena stosunku korzyści do ryzyka wzięcia udziału w badaniu jest korzystna;</p> <p>3) Pacjenci, którzy muszą lub chcą kontynuować przyjmowanie niedozwolonych terapii lub jakichkolwiek innych leków, które mogą zakłócać przebieg badania</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> Grupa I: 212 Grupa II: 222</p>	<p>I-rzędowy punkt końcowy: Bezpieczeństwo terapii (częstość zdarzeń niepożądanych ogółem)</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2 i Aneksie B AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badania INBUILD oceniono wykorzystując formularz RoB2. Ocenę ogólnego ryzyka błędu oszacowano na niskie. Wiarygodność badania INBUILD-ON, będącego fazą przedłużoną badania INBUILD oceniano za pomocą skali NICE z uzyskanym wynikiem 6/8, tracąc jedynie punkty przez brak stwierdzenia o konsekwentnej rekrutacji oraz braku analizy wyników w warstwach. W ocenie Analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Skuteczność NIN potwierdzono w odniesieniu do zahamowania spadku FVC, który jest parametrem czynnościowym, odzwierciedlającym stopień zaawansowania zwłóknienia płuc i jest uważany za tradycyjny zastępczy punkt końcowy wykorzystywany w analizach oceniających skuteczność terapii w przebiegu ILD (...).
- „Małą część populacji w badaniu (6% pacjentów) stanowili pacjenci z ILD w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD), czyli wskazaniem wykluczonym z populacji docelowej raportu HTA z uwagi na to, że jest ono objęte osobnym wnioskiem refundacyjnym (...).”
- „Badanie RCT przeprowadzono w rocznym okresie interwencji (...).”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak długoterminowych wyników dla badania przedłużonego INBUILD-ON;
- uwzględniając wysoką liczebność populacji wnioskowanej, stwierdza się brak dużej ilości dowodów naukowych na stosowanie interwencji we wnioskowanej populacji.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

brak

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

brak

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Spadek natężonej pojemności życiowej (FVC) i zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)

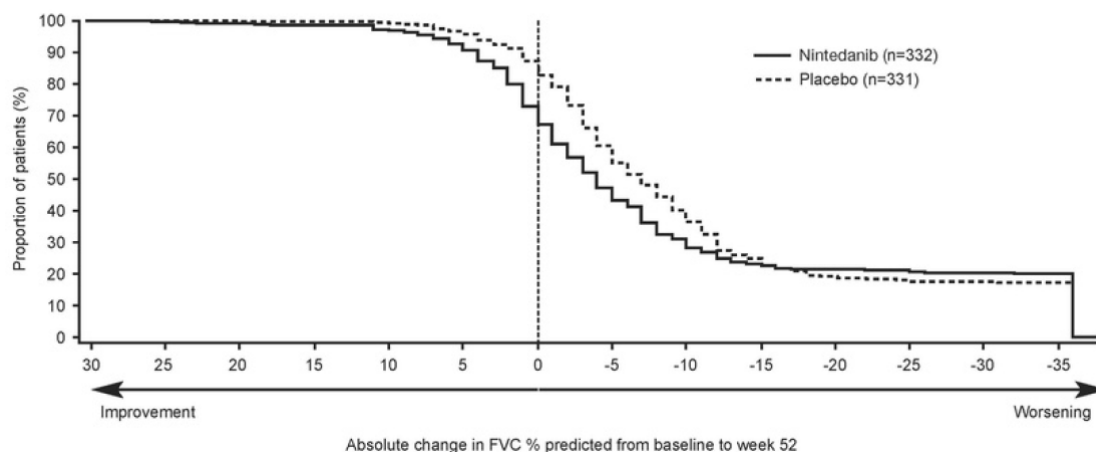
Średni spadek FVC po 52 tygodniach badania INBUILD u pacjentów leczonych NIN + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs. -187,8 ml/rok;  $p < 0,001$ ). Zmniejszenie tempa oszacowano na poziomie 57%. Stwierdzono również istotnie statystycznie mniejsze ryzyko w grupie badawczej w porównaniu do kontrolnej w zakresie: absolutnego spadku FVC względem wartości wyjściowych o  $>5\%$  wartości należnej i o  $>10\%$  wartości należnej oraz zmniejszeniem ryzyka spadku FVC o  $>5\%$ / $>10\%$  względem wartości wyjściowych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w absolutnej zmianie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). Wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności stosowania NIN + SoC vs PLC + SoC w badaniu INBUILD [Flaherty 2019, EMA 2020]**

Punkt końcowy	NIN + SoC		PLC + SoC		NIN + SoC vs PLC + SoC	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	Wartość p
Spadek FVC [ml/rok] względem wartości wyjściowych	332	-80,8 (15,1)	331	-187,8 (14,8)	<b>107,0</b> [65,4; 148,5]	<b>&lt;0,001</b>
Absolutna zmiana DLCO względem wartości wyjściowych [% wartości należnej]	332	-5,67 (bd)	331	-5,26 (bd)	-0,41 [-2,58; 1,76]	bd

**Tabela 14. Liczba pacjentów ze zmianą FVC względem wartości wyjściowych dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD w badaniu INBUILD [Cottin 2020]**

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

**Rysunek 1. Skumulowany odsetek pacjentów z absolutną zmianą FVC względem wartości wyjściowych w 52 tyg. dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD**

**Tabela 15. Analiza dotycząca skuteczności stosowania NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC dla poszczególnych rodzajów choroby podstawowej w badaniu INBUILD [Kolb 2020, Wells 2020]**

Publikacja	Rodzaj choroby podstawowej	NIN + SoC N	PLC + SoC N	NIN + SoC vs. PLC + SoC	
				MD [95%]	Wartość p dla interakcji
Kolb 2020	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	84	89	73,1 [-8,6; 154,8]	0,41
	AutoimmunologiczneILD	82	88	104,0 [21,1; 186,9]	
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	61	141,6 [46,0; 237,2]	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	50	68,3 [-31,4; 168,1]	
	InneILD (sarkoidoza,ILD związane z ekspozycją na czynniki oraz inneILD przebiegające z włóknieniem)	38	43	197,1 [77,6; 316,7]	
Wells 2020	Zapalenie płuc z nadwrażliwości	84	89	72,9 [-8,9; 154,7]	0,68
	Idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	61	141,7 [46,0; 237,4]	
	Niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc	64	50	68,5 [-31,3; 168,4]	
	ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów	42	47	118,2 [1,0; 235,4]	
	ILD w przebiegu twardziny układowej	23	16	122,8 [-57,2; 302,8]	
	ILD w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej	7	12	35,4 [-215,8; 286,5]	
	ILD związane z ekspozycją na czynniki	21	18	252,8 [79,2; 426,5]	
	Sarkoidoza	4	8	-20,5 [-337,1; 296,1]	
	InneILD przebiegające z włóknieniem	23	30	142,2 [-3,8; 288,3]	

W ramach badania przedłużonego INBUILD-ON przedstawiono wyniki dla stosowania nintedanibu po 60 tygodniach od rozpoczęcia fazy przedłużonej.

**Tabela 16. Zmiana FVC względem wartości wyjściowych (w momencie włączenia do badania INBUILD-ON) [ml] po 60 tyg. terapii NIN stosowanej w leczeniu PF-ILD w ramach badania INBUILD-ON**

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

#### Nagłe zaostrzenie choroby

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w porównaniu NIN + SoC vs. PLC + SoC, na korzyść interwencji, dotyczącym wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu w finalnej analizie



wyników, obejmującej cały okres trwania badania INBUILD, u pacjentów którzy ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania INBUILD-ON.

**Tabela 17. Czas do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD [Flaherty 2021, EMA 2020, Cottin 2020]**

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

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

b) Dane z raportu EMA 2020.

c) Dane z publikacji Cottin 2020

### Progresja choroby

Stosowanie NIN + SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o  $\geq 10\%$  wartości należnej) lub zgonu. Analogicznie do przedstawienia wyników dotyczących nagłego zaostrzenia choroby, wyniki przedstawiono w trzech analizach, opisanych poniżej. W ramach wszystkich analiz wykazano przewagę stosowania terapii nintedanibem względem PLC.

**Tabela 18. Czas do progresjiILD lub zgonu dla porównania NIN vs. PLC w terapii PF-ILD**

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

\* Dane z publikacji Cottin 2020.

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

\*\*\* Większość stanowili pacjenci z progresjąILD: 73/332 (22%) oraz 115/331 (35%) odpowiednio dla NIN + SoC oraz PLC + SoC

### Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym dla porównania NIN vs. PLC. Wartości HR wskazują jedynie na numeryczną przewagę ocenianej interwencji.

**Tabela 19. Liczba zgonów dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD [Flaherty 2021, EMA 2020]**

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

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

\*\* Dane z raportu EMA 2020

Szczegółowy opis wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniach INBUILD oraz INBUILD-ON zamieszczony został w rozdziale 4. Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zaprzestanie terapii, redukcja dawek leku oraz tymczasowe przerwanie terapii

W części A badania (pierwsze 52 tygodnie obserwacji) stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść PLC w całkowitej liczebności zaprzestania terapii oraz w liczebności zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W analizie finalnej (wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego) różnice nie były istotne statystycznie. Na korzyść PLC wykazano również przewagę w liczebności  $\geq 1$  redukcji dawki leku,  $\geq 1$  tymczasowych przerw terapii oraz w przedwczesnych zaprzestaniach terapii.

Tabela 20. Zaprzestanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD

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

Tabela 21. Redukcja dawek oraz tymczasowe przerwanie terapii dla porównania NIN + SoC vs PLC + SoC w terapii PF-ILD [EMA 2020]

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

##### Zdarzenia niepożądane

Analiza częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie przewagę PLC nad NIN pod względem występowania AE ogółem, (w tym ogółem z wyjątkiem progresji ILD), AE prowadzących do zaprzestania terapii, AE prowadzących do trwałej redukcji dawki leku. AE prowadzące do zgonu było jedynym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem stosowania terapii, w którym leczenie NIN objawiało się przewagą nad PLC. W tabeli poniżej przedstawiono jedynie punkty końcowe dla których uzyskano istotność statystyczną.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane raportowane w poszczególnych analizach badania INBUILD

Powody zaprzestania terapii	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres interwencji: 52 tyg. (część A badania)</b>				

Powody zaprzestania terapii	NIN + SoC	PLC + SoC	NIN + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>AE ogółem</b>	317/332 (95%)	296/331 (89%)	<b>1,07 [1,02; 1,12]</b>	<b>NNH = 16 [9; 48]</b>
<b>AE ogółem z wyjątkiem progresji ILD</b>	317/332 (95%)	295/331 (89%)	<b>1,07 [1,02; 1,12]</b>	<b>NNH = 15 [9; 42]</b>
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	65/332 (20%)	34/331 (10%)	<b>1,91 [1,30; 2,80]</b>	<b>NNH = 10 [6; 25]</b>
<b>AE prowadzące do trwałej redukcji dawki leku</b>	110/332 (33%)	14/331 (4%)	<b>7,83 [4,59; 13,37]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
<b>AE uznane za związane z leczeniem przez badacza</b>	262/332 (79%)	126/331 (38%)	<b>2,07 [1,79; 2,40]</b>	<b>NNH = 2 [2; 2]</b>
<b>Okres interwencji: do czasu gdy ostatni pacjent ukończył 52 tyg. terapii (część A oraz B badania, analiza pośrednia)</b>				
<b>AE ogółem</b>	325/332 (98%)	306/331 (92%)	<b>1,06 [1,02; 1,10]</b>	<b>NNH = 18 [11; 45]</b>
<b>AE ogółem z wyjątkiem progresji ILD</b>	324/332 (95%)	305/331 (92%)	<b>1,06 [1,02; 1,10]</b>	<b>NNH = 18 [11; 47]</b>
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	15/332 (5%)	30/331 (9%)	<b>0,50 [0,27; 0,91]</b>	<b>NNT = 22 [12; 137]</b>
<b>AE prowadzące do zgonu z wyjątkiem progresji ILD</b>	14/332 (4%)	26/331 (8%)	0,54 [0,29; 1,01]	<b>NNT = 28 [14; 4469]</b>
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	70/332 (21%)	45/331 (14%)	<b>1,55 [1,10; 2,18]</b>	<b>NNH = 13 [7; 56]</b>
<b>Okres interwencji: do czasu gdy wszyscy pacjenci ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania otwartego (część A oraz B badania, analiza finalna)<sup>a</sup></b>				
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	73/332 (22%)	48/331 (15%)	<b>1,52 [1,09; 2,11]</b>	<b>NNH = 13 [7; 61]</b>
<b>AE prowadzące do <math>\geq 1</math> redukcji dawki leku</b>	131/332 (39%)	20/331 (6%)	<b>6,53 [4,18; 10,19]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
<b>AE prowadzące do <math>\geq 1</math> przerwania terapii</b>	128/332 (39%)	41/331 (12%)	<b>3,11 [2,27; 4,27]</b>	<b>NNH = 3 [3; 5]</b>

W części A badania najczęściej zgłaszano biegunki, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, progresję ILD, spadek masy ciała oraz bóle brzucha. Dla wszystkich wymienionych wykazano przewagę statystyczną PLC nad NIN, poza progresją ILD.

Szczegółowy opis zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziałach 4.5, 4.6 oraz 4.8 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Koppurapu 2021

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono badanie obserwacyjne Koppurapu 2021, dla którego dane zbierano z okresu styczeń 2014 – październik 2019. Jest to jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, w ramach którego oceniano skuteczność stosowania terapii przeciwfibrotycznej u pacjentów z włóknieżącą ILD. W badaniu brało udział 123 pacjentów, z których 12 było chorych na PF-ILD inne niż IPF i leczonych za pomocą nintedanibu.

W ramach badania Koppurapu 2021 stwierdzono, że stosowanie NIN u pacjentów z PF-ILD innym niż IPF (n=12), zmniejsza tempo pogarszania się czynności płuc. Średni spadek FVC przed zastosowaniem NIN wynosił -388,3 ml/rok, natomiast po zastosowaniu NIN roczny spadek wynosił -57,3 ml/rok.

###### Narvaez 2020

Drugim badaniem oceniającym efektywność rzeczywistą stosowania nintedanibu PF-ILD było badanie Narvaez 2020 – jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, będące serią przypadków (brak informacji o okresie obserwacji – list do redakcji). Oceniano w nim skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu jako terapii ratunkowej u pacjentów ze stwierdzoną PF-ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W badaniu Narvaez 2020 wykazano, że dodanie NIN do terapii uzupełniającej terapię immunosupresyjną przyczyniło się do poprawy lub stabilizacji czynności płuc. U połowy pacjentów (3 z 6 dla których był dostępny wyniki) odnotowano poprawę, definiowana jako wzrost wartości FVC względem wartości początkowych o >10%. Jeden pacjent przerwał leczenie NIN z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz astenii o poważnym nasileniu.

**Tabela 23. Zmiana FVC [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)**

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

Dodatkowo wykazano, że stosowanie NIN jako terapia dodana do terapii immunosupresyjnej przyczynia się do stabilizacji czynności płuc w zakresie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). Stabilizację definiowano jako zmianę DLCO mniejszą niż 15% względem wartości wyjściowych.

**Tabela 24. Zmiana DLCO [% wartości należnej] względem wartości wyjściowych dla NIN stosowanego w terapii PF-ILD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Narvaez 2020)**

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

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

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, EMA, FDA oraz MHRA. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

##### EMA

Dokument EMA, dotyczący planu zarządzania ryzykiem leku Ofev, jako ważne zidentyfikowane ryzyka związane z przyjmowaniem preparatu, wymienia: biegunkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, krwawienie oraz zawał mięśnia sercowego. Do ważnych potencjalnych zagrożeń powiązanych z przyjmowaniem leku zalicza się: żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową z wykluczeniem zawału mięśnia sercowego, perforację narządów, niewydolność wątroby, działania teratogenne oraz niewydolność serca. W razie wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń zalecane jest postępowanie zgodne z ChPL.

Na stronie EMA odnaleziono również komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA z 2019 roku (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), informującym o wystąpieniu potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (w tym nintedanibem).

#### FDA i MHRA

Komunikat z 2020 roku również wspomina o potencjalnych zagrożeniach wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (w tym nintedanibem). Dodatkowo w 2017 roku FDA opublikowała komunikat o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsułek.

#### ChPL

##### *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

##### Zaburzenia żołądka i jelit

##### Biegunka

W badaniu INPULSIS biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit zgłaszanym u 62,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev, w porównaniu z 18,4% pacjentów otrzymujących placebo. U większości pacjentów to działanie niepożądane miało nasilenie łagodne do umiarkowanego występowało w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki u 10,7% pacjentów oraz do zakończenia stosowania nintedanibu u 4,4% pacjentów.

Biegunkę należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i leki przeciwbiegunkowe, np. loperamid; biegunka może wymagać przerwania leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę). W razie uporczywej ciężkiej biegunki utrzymującej się pomimo leczenia objawowego, należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev.

##### Nudności i wymioty

Nudności i wymioty były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. U większości pacjentów z nudnościami i wymiotami zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nudności prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u 2,0% pacjentów. Wymioty prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u 0,8% pacjentów.

W razie utrzymywania się objawów pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym stosowania leków przeciwwymiotnych) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę). W razie uporczywych ciężkich objawów należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev.

##### Czynność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ofev u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Ofev takich pacjentów.

Podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej [ALP], gammaglutamylotransferazy [GGT]) z potencjalnie większym ryzykiem u kobiet. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przemijało po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Podawanie nintedanibu wiązało się również z podwyższeniem stężenia bilirubiny. Należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ofev i później okresowo (np. przy każdej wizycie pacjenta) lub gdy jest to wskazane klinicznie. W razie oznaczenia zwiększenia stężenia aminotransferaz (AspAT lub AlAT) powyżej 3 x GGN zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ofev lub zaprzestanie leczenia oraz uważne monitorowanie pacjenta. Po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki. Jeśli podwyższenie wyników badania wątroby jest związane z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, np. żółtaczką, należy na stałe zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

##### Krwawienia

Zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniach INPULSIS, w którym oceniano produkt leczniczy Ofev, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem był nieco wyższy w ramieniu otrzymującym produkt leczniczy Ofev (10,3%) niż w ramieniu otrzymującym placebo (7,8%). Najczęściej stwierdzano krwawienia z nosa inne niż poważne. Poważne zdarzenia związane z krwawieniem występowały z niskimi i podobnymi częstościami w dwóch grupach leczenia (grupie otrzymującej placebo: 1,4%; grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev: 1,3%).

Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień i otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań INPULSIS. Dlatego też takich pacjentów należy leczyć produktem leczniczym Ofev tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

#### Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe

Z badań INPULSIS wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem. Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe zgłaszano niezbyt często: u 0,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 2,5% pacjentów z grupy otrzymującej nintedanib. Podczas gdy zdarzenia niepożądane odzwierciedlające chorobę niedokrwinną serca występowały z podobną częstością w obu grupach, zawały mięśnia sercowego występowały u wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej nintedanib (1,6%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,5%). Należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach INPULSIS nie obserwowano zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

#### Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach INPULSIS nie obserwowano zwiększonego ryzyka perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na perforację przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej. W związku z tym leczenie produktem leczniczym Ofev można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev.

#### Nadciśnienie

Podawanie produktu leczniczego Ofev może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi okresowo i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Powikłanie gojenia ran

W badaniach INPULSIS nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzonego gojenia ran. Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem leczniczym Ofev należy rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

#### Jednoczesne podawanie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w badaniu grup równoległych z udziałem japońskich pacjentów z IPF. Dwudziestu czterech pacjentów leczono przez 28 dni nintedanibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę (13 pacjentów otrzymywało nintedanib jako uzupełnienie przewlekłego leczenia standardowymi dawkami pirfenidonu, 11 pacjentów otrzymywało nintedanib w monoterapii). Ze względu na krótki okres jednoczesnej ekspozycji i małą liczbę pacjentów nie określono korzyści ani ryzyka związanego z jednoczesnym stosowaniem z pirfenidonem.

#### Wpływ na odstęp QT

W programie badań klinicznych nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT dla nintedanibu. Ponieważ wiadomo, że inne inhibitory kinaz tyrozynowych wpływają na wartość QT, należy zachować ostrożność przy podawaniu nintedanibu pacjentom, u których może dojść do wydłużenia odstępu QTc.

## Reakcja alergiczna

U osób z alergią na soję produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

### ADRReports

Poniżej przedstawiono 7 najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych dla leku Ofev w bazie ADRReports (EuraVigilance).

**Tabela 25. Liczebność poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w ADRReports (data dostępu 13.12.2022 r.)**

Zdarzenie niepożądane	Liczebność raportowanych zdarzeń niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 053
zaburzenia ogólne lub w miejscu podania	1 549
nieokreślone w trakcie oceny (ang. investigation)	1 413
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 341
infekcje i zakażenia	644
zaburzenia metaboliczne i odżywiania	614
zaburzenia systemu nerwowego	570

### VigiAccess

Poniżej przedstawiono 7 najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych dla leku Ofev w bazie VigiAccess (WHO UMC).

**Tabela 26. Liczebność poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w VigiAccess (data dostępu 13.12.2022 r.)**

Zdarzenie niepożądane	Liczebność raportowanych zdarzeń niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 199
zaburzenia ogólne lub w miejscu podania	6 601
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 710
nieokreślone w trakcie oceny (ang. investigation)	5 494
zaburzenia systemu nerwowego	3 302
zaburzenia metaboliczne i odżywiania	3 230
infekcje i zakażenia	3 006

## 4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na pojedynczym badaniu randomizowanym INBUILD, porównującym nintedanib z placebo, wraz z przedłużeniem badania głównego INBUILD-ON. W ramach badania wykazano, że NIN + SoC w populacji z PF-ILD innym niż IPF powoduje istotnie statystycznie mniejszy spadek FVC po 52 tygodniach w porównaniu do PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs. -187,8 ml/rok). Zmniejszenie tempa oszacowano na poziomie 57%. Stwierdzono również istotne statystycznie mniejsze ryzyko spadku FVC względem wartości wejściowych o >5% i o >10% wartości należnej lub wyjściowej. W ramach przedłużenia badania, w którym wszyscy pacjenci stosują nintedanib wykazano dalsze spowolnienie spadku FVC względem wartości wejściowych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w absolutnej zmianie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w zakresie zdarzeń niepożądanych, częstości zaprzestania terapii oraz redukcji dawek NIN + SoC jest istotnie statystycznie gorszy niż PLC + SoC. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, przedstawiono również dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej polegającego na stosowaniu nintedanibu u pacjentów chorych na PF-ILD inne niż IPF. Wykazano w nich, że stosowanie nintedanibu spowalnia roczny spadek FVC względem znanych wartości sprzed wprowadzenia leczenia omawianą substancją.

W badaniu Narvaez 2020 przedstawiono wyniki dla sześciu pacjentów, u połowy których stwierdzono poprawę względem wartości wyjściowych FVC.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest krótki (52 tygodnie) czas obserwacji leczonych pacjentów. Odnaleziono pojedyncze badanie randomizowane. Biorąc pod uwagę wysoką liczebność wnioskowanej populacji analitycy Agencji zwracają uwagę na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w omawianej populacji.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*).”

##### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA).

##### Porównane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie nintedanibu (NIN) stosowanym jako terapia dodana do SoC względem terapii SoC w leczeniu PF-ILD.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono AE z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono 25-letni horyzont czasowy, tożsamy z dożywotnym w analizowanym problemie decyzyjnym.

W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 5 lat.

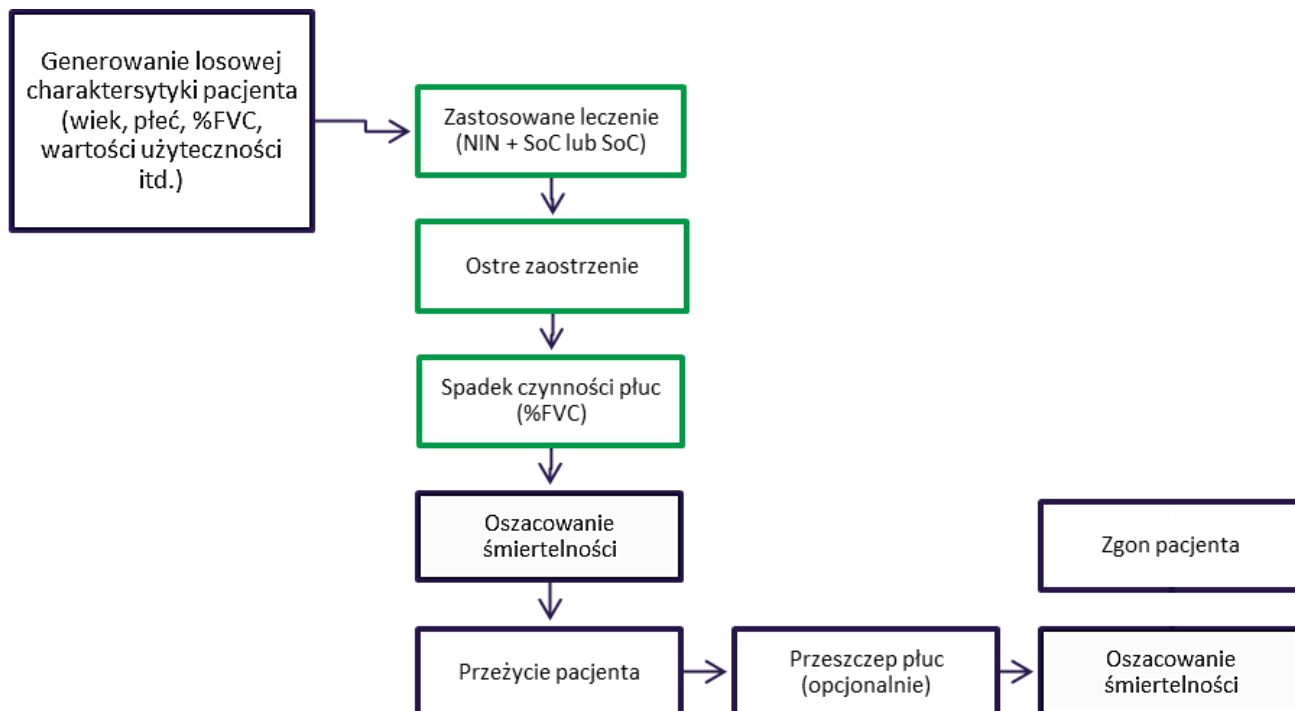
##### Model analizy

W AE wnioskodawcy przeprowadzono mikrosymulacje na poziomie indywidualnego pacjenta z zastosowaniem modelu efektów mieszanych (ang. *linear mixed effects model*). Przeprowadzone modelowanie symuluje koszty i efekty zdrowotne dla pacjenta o losowo dobranej charakterystyce, przypisanego do terapii nintedanibem lub standardowej opieki.

Do mikrosymulacji wykorzystano niżej wymienione parametry:

- wiek,
- płeć,
- procent wartości należnej FVC (%FVC) na początku badania,
- wartość użyteczności EQ-5D (w ramach niniejszej analizy uwzględniono normy polskie) na początku badania,
- obecność wzorca zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, ang. *usual interstitial pneumonia*),
- wystąpienie względnego spadku FVC od 5% do <10% wartości należnej oraz nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania,
- wystąpienie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego oraz progresja włóknienia w HRCT w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu wnioskodawcy:



Rysunek 2. Struktura dostosowywanego modelu ekonomicznego

W modelu losowano 500 pacjentów na podstawie średnich wartości parametrów z badania INBUILD.

W każdym kolejnym trwającym 30 dni cyklu zostaje wyznaczona aktualna wartość %FVC zgodnie z modelem regresji dopasowanym do wyników badania INBUILD uzależniającym wartość %FVC od charakterystyk pacjentów oraz od wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby (rozdział 3.2 AE wnioskodawcy).

Na podstawie tego parametru określa się czy u pacjenta wystąpiła progresja choroby definiowana jako względny spadek wartości %FVC o co najmniej 10% w porównaniu z wartością %FVC sprzed 12 miesięcy.

W przypadku wystąpienia progresji choroby, pacjentowi przypisuje się status progresji do końca horyzontu czasowego analizy. Wystąpienie ostrego zaostrzenia u pacjenta określono na podstawie krzywych wyznaczających czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia z badania INBUILD w ramieniu NIN + SoC i PLC + SoC.

Niezależnie czy pacjent jest w trakcie leczenia czy przerwał terapię jest to określane na krzywej czasu trwania leczenia (ToT). Na podstawie aktualnej wartości %FVC, statusu progresji, wystąpienia ostrego zaostrzenia oraz bazowych charakterystyk wyznaczane są odpowiednie użyteczności stanu zdrowia (por. rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AE) i koszty leczenia (rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AE) pacjenta.

Zgon może nastąpić w dowolnym cyklu, a jego prawdopodobieństwo jest określane na podstawie krzywych przeżycia dla obu ramion z badania INBUILD. Chorzy są obserwowani aż do zgonu lub osiągnięcia horyzontu czasowego (25 lat). Uśrednienie wyników występuje po wykonaniu wszystkich symulacji dla chorych na PF-ILD.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną oparto na analizie klinicznej w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy INBUILD, w którym to badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z PF-ILD, którzy oprócz NIN i PLC otrzymywali standardowe leczenie, głównie obejmujące terapię immunosupresyjną. W badaniu bazowano na jego otwartym przedłużeniu (badanie INBUILD-ON). Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4.2 i 4.3 AKL AW.

## Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty nintedanibu,
- koszty SoC,
- koszty monitorowania w ramach programu lekowego,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt specjalistycznych,
- koszty pozostałych procedur medycznych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia ostrych zaostrzeń choroby
- koszty opieki terminalnej.

Koszty leków zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r., natomiast koszty procedur wyceniono w oparciu o następujące zarządzenia:

- Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 205/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.

## Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących jakości życia pacjentów z PF-ILD dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnego badania spełniającego założenia przyjętej strategii.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w celu oceny jakości życia pacjentów z PF-ILD leczonych NIN oraz SoC wykorzystano dane z badania INBUILD, w którym została oceniona jakość życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Na podstawie danych dostępnych z badania INBUILD autorzy AE opracowali liniowy model efektów mieszanych z współczynnikiem losowym który posłużył określeniu użyteczności stanu zdrowia pacjenta na podstawie wyjściowej charakterystyki chorego (wiek, płeć, rasa, wzorzec włóknienia w HRTC, kryteria progresji ILD, stosowanie metotreksatu w momencie wejścia do modelu, czas od rozpoznania, etiologia ILD), predyktorów zależnych od czasu (%FVC, wystąpienie progresji choroby i trwające ostre zaostrzenie ILD) oraz bazowej użyteczności. W obliczeniach wykorzystano model regresji oparty na polskich normach użyteczności.

## Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej. Perspektywa NFZ

	Warianty		Warianty		Warianty	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
Wartość ICUR	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926
Wartość progowa	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926
Wartość ICUR < progowa	0	0	0	0	0	0
Wartość ICUR > progowa	0	0	0	0	0	0

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIN+SoC w miejsce SoC (standard leczenia) jest [redacted]. Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ) dla porównania NIN+SoC i SoC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ + pacjent

	Warianty		Warianty		Warianty	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
Wartość ICUR	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926
Wartość progowa	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926	175 926
Wartość ICUR < progowa	0	0	0	0	0	0
Wartość ICUR > progowa	0	0	0	0	0	0

Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ+pacjent) dla porównania NIN+SoC i SoC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych, tj. leczenia standardowego we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w rozdz. 5.1. AE wnioskodawcy.

<sup>1</sup> aktualna wartość proggu 175 926 PLN

Tabela 29. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości [redacted] – perspektywa NFZ (scenariusze skrajne)

Scenariusz	NIN + SoC			SoC		NIN + SoC vs SoC			% zmiana w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	Koszty NIN	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Podst.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1
H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NIN_Dos2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

H-scenariusz H oznaczający horyzont czasowy (25 lat)

E-scenariusz E oznaczający sposób modelowania wskaźnika %FVC u pacjentów w kolejnych cyklach (Modele niezależne dla ramion NIN oraz SoC)

NIN\_Dos2- scenariusz dotyczący rozkładu dawek NIN (100% 150 mg, 0% 100 mg)

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z [redacted] – perspektywa NFZ (scenariusze skrajne)

Scenariusz	NIN + SoC			SoC		NIN + SoC vs SoC			% zmiana w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	Koszty NIN	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Podst.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1
H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NIN Dos2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

H-scenariusz H oznaczający horyzont czasowy (25 lat)

E-scenariusz E oznaczający sposób modelowania wskaźnika %FVC u pacjentów w kolejnych cyklach (Modele niezależne dla ramion NIN oraz SoC)

NIN\_Dos2- scenariusz dotyczący rozkładu dawek NIN (100% 150 mg, 0% 100 mg)

### Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w rozdziale 4.3 AE wnioskodawcy.

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności NIN + SoC względem SoC wynosi

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31 Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. progressive fibrosing interstitial lung disease).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencją ocenianą w analizie jest nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, dodany do terapii standardowej PF-ILD (SoC). Definicja interwencji ocenianej jest zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego dla nintedanibu w terapii PF-ILD oraz wnioskiem refundacyjnym.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozważanym komparatorem dla terapii NIN dodanym do SoC jest SoC stosowana w leczeniu PF-ILD.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono AE z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Do modelu zaimplementowano 25-letni (dożywni) horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z PF-ILD w badaniu INBUILD, wynoszący 65,75 lat,
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Ograniczenia AE według Wnioskodawcy

- „Czas do przerwania terapii NIN określono w analizie na podstawie krzywej Kaplana-Meiera ToT z badania INBUILD [redacted]
- Ze względu na ograniczone dane z badania INBUILD w analizie uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnie jednego ostrego zaostrzenia w trakcie trwania życia pacjenta. Wartość ta została poparta danymi pochodzącymi z raportu badania syndykatowego PEX Pharmasequence przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnej liczby zaostrzeń dostępnej w modelu ekonomicznym, tj. 3 zaostrzeń.
- Dane dotyczące rozkładu terapii SoC, zaczerpnięto z badania klinicznego INBUILD. W ramach analizy wrażliwości przyjęto rozkład terapii stosowanych w ramach SoC określony na podstawie wyników badania syndykatowego PEX Pharmasequence.
- W świetle braku jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia PF-ILD w analizie przyjęto, że SoC będzie stosowany dożywotnio w obu ramionach analizy. Podejście takie pozwala na uwzględnienie ewentualnych kolejnych linii leczenia SoC wdrażanych po niepowodzeniu aktualnie stosowanego schematu bez konieczności określenia, w którym momencie nastąpi zmiana leku oraz jaka terapia będzie stosowana po zmianie leku.
- W ramach modelu globalnego prawdopodobieństwo hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz pozostałych procedur medycznych zostało wyznaczone w zależności od aktualnego poziomu %FVC u pacjenta. W ramach dostosowywania modelu do warunków polskich częstotliwość hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz pozostałych procedur medycznych określono na podstawie [redacted]. Parametry te testowano w ramach analizy wrażliwości. [redacted]

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

W AE jako komparator dla terapii nintedanibem uznano standardową terapię stosowaną w leczeniu PF-ILD (SoC) tj. leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym/systemowym, brak jest aktywnego leczenia. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żadne leczenie przyczynowe, które mogło by zostać zastosowane zamiast SoC. Wnioskowana technologia lekowa [redacted]

Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu.

W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

Analizę ekonomiczną oparto na analizie klinicznej w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy INBUILD oraz jego przedłużenie (INBUILD-ON).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Uwzględniono finansowanie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1173.0 Nintedanib.

Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania INBUILD włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez systematyczne testowanie modelu w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń.

Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W ramach analizy konwergencji w AE wnioskodawcy w celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą.

„Ze względu na brak dostatecznej ilości danych w przypadku analizy SMC 2021 (wynik w postaci parametru ICUR) nie dokonano walidacji konwergencji niniejszej analizy z analizą SMC 2021. Również analiza NICE nie zawierała wyników umożliwiających porównanie jej z wynikami niniejszej analizy (większość wyników zaczerpnięta)”. Szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji ograniczyli przeprowadzanie obliczeń własnych do aktualizacji obliczeń cen progowych w związku z ogłoszeniem nowego proggu opłacalności oraz przedstawieniem cen progowych w postaci ceny zbytu netto – patrz rozdz. 5.2.2.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena opłacalności nintedanibu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIN+SoC w miejsce SoC (standard leczenia) jest . Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ) dla porównania NIN+SoC z SoC wyniósł



[REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności NIN + SoC względem SoC wynosi [REDACTED]

Ograniczeniami analizy były:

- [REDACTED]
- ograniczone dane z badania INBUILD w analizie uwzględniono możliwość wystąpienia maksymalnie jednego ostrego zaostrzenia w trakcie trwania życia pacjenta. Wartość ta została poparta danymi pochodzącymi z raportu [REDACTED] w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu;
  - brak jednoznacznego schematu postępowania u pacjentów z populacji docelowej i trudności w określeniu kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia PF-ILD;
  - konserwatywne podejście do wyznaczenia w ramach modelu globalnego prawdopodobieństwa hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz pozostałych procedur medycznych w zależności od aktualnego poziomu %FVC u pacjenta, [REDACTED];
  - niedojrzałość danych z badania INBUILD dotyczących przeżycia całkowitego, klasyczna ekstrapolacja krzywych przeżycia mogłaby prowadzić do niedokładności i dużej różnicy w oszacowaniach pomiędzy rozkładami, zwiększając tym samym niepewność wyników analizy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (ang. budget impact analysis, BIA) było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev) terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. progressive fibrosing interstitial lung disease).”

W ramach BIA przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Ofev będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2023 roku. Jako uzasadnienie wskazano wytyczne AOTMiT, zgodnie z którymi, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

#### Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ofev nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu PF-ILD w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym, a 100% pacjentów będzie stosować SoC.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Ofev jako terapia dodana do SoC (NIN + SoC) będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia).

Dodatkowo rozważono również przeprowadzenie analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na zakładany sposób finansowania NIN (program lekowy), pacjenci w trakcie terapii ponoszą jedynie niewielkie wydatki związane z współpłaceniem za leki refundowane w ramach SoC. w związku z powyższym wyniki analizy dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości (wariant F).

#### Grupa limitowa

W przypadku objęcia refundacją NIN w leczeniu pacjentów z populacji docelowej BIA finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1173.0 Nintedanib.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Na podstawie powyższych kryteriów, [redacted] ustalono listę jednostek chorobowych, w przebiegu których występuje PF-ILD wraz z kodami ICD-10. Z uwagi na to, że NIN posiada aktualnie refundację we wskazaniu IPF oraz SSc-ILD, z populacji docelowej wykluczono te dwie jednostki chorobowe. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Lista kodów ICD-10 dla jednostek chorobowych objętych wskazaniem PF-ILD – populacja docelowa analizy**

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

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- dane NFZ,
- badania epidemiologiczne,
- [redacted]
- AE wnioskodawcy.

Na ich podstawie w ramach BIA wnioskodawcy wyznaczono oddzielnie liczebności populacji pacjentów zILD dla poszczególnych wskazań. Liczbę pacjentów z odpowiednimi krzyżowaniami kodów ICD-10 uzyskano poprzez zsumowanie wszystkich możliwych podtypów uwzględnianych kodów ICD-10. Następnie oszacowano liczbę pacjentów z PF-ILD i spełniających kryteria włączenia do PL. W tym celu wykorzystano odnalezione dane epidemiologiczne z publikacji: Baughman 2013, Marie 2011, Zamora-Legoff 2017, Hyldgaard 2019, Wijsenbeek 2019. W oszacowaniach wykorzystano również [redacted]

Na podstawie całkowitej liczby pacjentów z PF-ILD w Polsce oraz rocznego i 2-letniego przeżycia całkowitego u pacjentów z populacji docelowej zaczerpniętego z analizy ekonomicznej wyznaczono liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do PL w kolejnych latach analizy.

„Ponieważ mało prawdopodobnym jest, aby wszyscy pacjenci zdiagnozowani z PF-ILD w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy mogli zostać zakwalifikowani do leczenia NIN już w pierwszym roku jego refundacji, założono, że będą oni rozpatrywani do włączenia do proponowanego PL stopniowo w okresie 2 lat od momentu wejścia programu. W konsekwencji przyjęto, że [redacted], przy jednoczesnym uwzględnieniu śmiertelności tych pacjentów. Równocześnie pacjenci nowo zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy będą rozpatrywani do włączenia do proponowanego PL w momencie postawienia diagnozy.”

### Udziały

Rozpowszechnienie NIN + SoC w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia pirfenidonu i nintedanibu w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, ang.

idiopathic pulmonary fibrosis). Udziały poszczególnych schematów terapeutycznych w ramach SoC w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym określono na podstawie wyników badania PEX Pharmasequence

W celu określenia, ilu spośród pacjentów kwalifikujących się do leczenia NIN w pierwszym i drugim roku jego refundacji ma nowo zdiagnozowane PF-ILD, a ilu zdiagnozowano w latach wcześniejszych, uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z populacji docelowej. Na potrzeby analizy posłużono się w tym celu przeżyciem całkowitym pacjentów w ramieniu SoC zaczerpniętym z analizy ekonomicznej

„Udziały terapii wchodzących w skład SoC w scenariuszu nowym przyjęto takie same, jak w scenariuszu istniejącym. We wszystkich wariantach analizy przyjęto, że terapia NIN będzie dodawana do poszczególnych schematów wchodzących w skład SoC w sposób proporcjonalny do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.”

### Koszty

W ramach BIA wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono następujące kategorie:

- koszty leków (NIN i SoC);
- koszty monitorowania w ramach PL;
- koszty procedur medycznych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia zaostrzeń choroby;
- koszty opieki terminalnej;

W analizie założono, że rok ma 360 dni i 12 cykli po 30 dni. Wszystkie założenia związane z naliczaniem kosztów przyjęte w analizie BIA są zgodne z założeniami analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej BIA uwzględniono wyniki analizy ekonomicznej opracowane w wariantie podstawowym, bez dyskontowania.

Na podstawie tych wyników na potrzeby analizy BIA oszacowano średnie koszty leczenia na pacjenta w kolejnych 30-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania NIN + SoC i SoC z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają przerywanie terapii NIN i SoC, występowanie zdarzeń niepożądanych oraz przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ■		Perspektywa NFZ ■	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebności populacji pacjentów została oszacowana na podstawie danych NFZ, [REDACTED] oraz opublikowanych danych epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Na podstawie wytycznych HTA
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wykorzystano historyczne dane sprzedażowe dla leków z tej samej klasy refundowanych w odmiennym wskazaniu: IPF
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n.d.	Aktualnie finansowe opcje leczenia dla pacjentów z wnioskowanym wskazaniem są refundowane jako off-label, w związku z czym nie ma danych NFZ pozwalających na przeprowadzanie takiej oceny.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1173.0, Nintedanib
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości

**Ograniczenia BIA wskazane przez wnioskodawcę:**

- „oszacowanie wydatków w analizie BIA oparto na danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy;
- oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł i przyjmując upraszczające założenia. Wykorzystano dane NFZ, dane literaturowe, [REDAKTOWANE] i dane z analizy ekonomicznej. Uwzględnione dane posiadają ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także wpływ kompilacji danych pochodzących z różnych źródeł i zastosowanych uproszczeń jest niepewny. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie;
- udziały poszczególnych schematów stosowanych obecnie w leczeniu pacjentów z populacji docelowej, tj. w ramach SoC, zaczerpnięto z raportu badania syndykatowego PEX Pharmasequence przeprowadzonego w 2021 roku w ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu ILD o znanym podłożu. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie. Przyjęto, że udziały te nie ulegną zmianie w chwili wejścia refundacji NIN w ramach proponowanego programu lekowego, jak również nie będą różniły się u pacjentów stosujących SoC samodzielnie i w terapii dodanej do NIN;
- rozpowszechnienie terapii NIN + SoC w scenariuszu nowym określono na podstawie rozpowszechnienia nintedanibu i pirfenidonu w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie;
- koszty leczenia SoC do momentu włączenia do leczenia NIN w scenariuszu nowym lub odpowiadającego mu momentu w scenariuszu istniejącym zostały pominięte w analizie jako nieróżnicujące jej wyniki.”

**6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy**

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

**6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Jako scenariusz maksymalny BIA wnioskodawcy uwzględniono wariant, w którym przyjęto alternatywne założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii NIN wśród populacji docelowej w pierwszych 2 latach horyzontu czasowego.

Jako scenariusz minimalny BIA wnioskodawcy uwzględniono wariant, w którym przyjęto alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

**Tabela 36. Wyniki BIA dla wariantów skrajnych**

Scenariusz	koszty inkrementalne [REDAKTOWANE]		koszty inkrementalne [REDAKTOWANE]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości analizowano 11 scenariuszy w których testowano wartości założeń i parametrów mających największy wpływ na wynik oszacowań BIA, w tym: liczebność populacji docelowej, udział terapii stosowanych w ramach SoC, udział i dawkowanie NIN, perspektywę oraz alternatywne dane z AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów wpływających w największym stopniu na wyniki oszacowań BIA wnioskodawcy (z wyłączeniem scenariuszy skrajnych, które były jednymi z wariantów analizy wrażliwości – wyniki dla nich przedstawiono powyżej).

**Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości -warianty wpływające w największym stopniu.**

Scenariusz	koszty inkrementalne		koszty inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowy				
rozpowszechnienie NIN (4,3% w I roku i 5,3% w II roku)				
rozkład dawek NIN (50% 150 mg i 50% 100 mg)				
rozkład dawek NIN (100% 150 mg i 0% 100 mg)				
liczebność populacji docelowej ( w I roku i w II roku)				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków NFZ i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych NIN terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD.

Wnioskodawca założył finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej 1173.0. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Założenia dotyczące tempa przyjmowania rynku przyjęto na podstawie historycznych danych sprzedażowych dla pirfenidonu i nintedanibu w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.





## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do analizowanej technologii medycznej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywne (NICE 2021, SMC 2021, HAS 2021, IQWiG 2020/21, CADTH 2021) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na niejasną korzyść odnośnie do całkowitego przeżycia chorych oraz niepewny i niedoszacowany wskaźnik efektywności kosztowej ocenianej terapii. W jednej (CADTH 2021) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej..

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla dla Ofev (nintedanib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF	Pozytywna
SMC 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF	Pozytywna
HAS 2021	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD	Pozytywna
IQWiG 2020/21	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF lub SSc ILD.	Pozytywna Terapia nintedanibem w porównaniu z terapią standardową wskazuje na dodatkową korzyść (ang. indication of minor added benefit). Wg agencji nie jest jasne czy wyniki badania INBUILD, na podstawie którego dokonano oceny, można przenieść na inne jednostki chorobowe należące do grupy PF-ILD, które nie były dostatecznie reprezentowane lub nie były ujęte w populacji z badania
CADTH 2021	Finansowanie w terapii PF-ILD	Pozytywna Finansowanie w terapii PF-ILD pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnozy PF-ILD potwierdzonej przez specjalistę ds. śródmiąższowych chorób płuc,</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> <li>poziomu FVC <math>\geq 45\%</math> wartości należnej,</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.,</li> <li>obniżenia kosztu leku</li> </ul>
<b>PBAC 2021</b>	Finansowanie w terapii dorosłych pacjentów z PF-ILD inną niż IPF	<p>Negatywna</p> <p>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</p>

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

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.

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*).

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.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	refundacja indywidualna	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Dania	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Estonia	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	65% refundacji	Nie dotyczy
Francja	Tak	30% refundacji	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	refundacja indywidualna	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy
Węgry	Tak	refundacja indywidualna	Nie dotyczy
Włochy	Tak	100% refundacji	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ofev jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 3 krajach finansowanie Ofev jest ograniczone do refundacji indywidualnych. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Warunki finansowania wnioskowanego leku są identyczne dla obydwu prezentacji. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.10.2022 r. znak PLR.4500.718.2022.13.WMO; PLR.4500.719.2022.13.WMO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444,
- Ofev, Nintedanibum, kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.11.2022 r., znak OT.4231.58.2022.MC.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2022 r.

### Problem zdrowotny

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.

U 13–52% chorych zILD 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 włókniejąceILD, 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.

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 miąższu 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).

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 nadwrażliwością wydają się mieć lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z IPF. Należy jednak pamiętać, że rozwójILD w przebiegu choroby podstawowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta, np. rozwójILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z medianą przeżycia wynoszącą 3–10 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

Nintedanib jako terapia przeciwfibrotyczna stosowana jest jako terapia dodana do terapii immunomodulujących, do których należą prednizon, metyloprednizolon, mykofenolan mofetylu, metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, tocilizumab, inne GKS.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na pojedynczym badaniu randomizowanym INBUILD, porównującym nintedanib z placebo, wraz z przedłużeniem badania głównego INBUILD-ON. W ramach badania wykazano, że NIN + SoC w populacji z PF-ILD innym niż IPF powoduje istotnie statystycznie mniejszy spadek FVC po 52 tygodniach w porównaniu do PLC + SoC (-80,8 ml/rok vs. -187,8 ml/rok). Zmniejszenie tempa oszacowano na poziomie 57%. Stwierdzono również istotne statystycznie mniejsze ryzyko spadku FVC względem wartości wejściowych o >5% i o >10% wartości należytnej lub wyjściowej. W ramach przedłużenia badania, w którym wszyscy pacjenci stosują nintedanib wykazano dalsze spowolnienie spadku FVC względem wartości wejściowych. Nie stwierdzono różnicy w absolutnej zmianie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w zakresie zdarzeń niepożądanych, częstości zaprzestania terapii oraz redukcji dawek NIN + SoC jest istotnie statystycznie gorszy niż PLC + SoC. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, przedstawiono również dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej polegające na stosowaniu nintedanibu u pacjentów chorych na PF-ILD inne niż IPF. Wykazano w nich, że stosowanie nintedanibu spowalnia roczny spadek FVC względem znanych wartości sprzed wprowadzenia leczenia omawianą substancją. W badaniu Narvaez 2020 przedstawiono wyniki dla sześciu pacjentów, u połowy których stwierdzono poprawę względem wartości wyjściowych FVC.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest krótki (52 tygodnie) czas obserwacji leczonych pacjentów. Odnaleziono pojedyncze badanie randomizowane. Biorąc pod uwagę wysoką liczebność wnioskowanej populacji analitycy Agencji zwracają uwagę na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w omawianej populacji.

### Analiza bezpieczeństwa

Analiza częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie przewagę PLC nad NIN pod względem AE ogółem, (w tym ogółem z wyjątkiem progresjiILD), AE prowadzące do zaprzestania terapii, AE prowadzące do trwałej redukcji dawki leku. AE prowadzące do zgonu było jedynym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem stosowania terapii, w którym leczenie NIN objawiało się przewagą nad PLC. W tabeli poniżej przedstawiono jedynie punkty końcowe dla których uzyskano istotność statystyczną.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena opłacalności nintedanibu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z przebiegającą z włóknieniem chorobą śródmiąższową płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Nintedanib + SoC w miejsce SoC (standard leczenia) jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ+pacjent) dla porównania NIN+SoC z SoC wyniósł

W związku z przedstawieniem RCT wykazującego wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych, tj. leczenia standardowego we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności NIN + SoC względem SoC wynosi [REDAKTED]

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

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków NFZ i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych NIN terapii dorosłych pacjentów z PFILD.

Wnioskodawca założył finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej 1173.0. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Założenia dotyczące tempa przejmowania rynku przyjęto na podstawie historycznych danych sprzedażowych dla pirfenidonu i nintedanibu w populacji pacjentów z idiopatycznym włókniem płuc.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (NICE 2021, SMC 2021, HAS 2021, IQWiG 2020/21, CADTH 2021) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na niejasną korzyść odnośnie do całkowitego przeżycia chorych oraz niepewny i niedoszacowany wskaźnik efektywności kosztowej ocenianej terapii. W jednej (CADTH 2021) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją

### **Uwagi dodatkowe**

brak

<sup>2</sup> aktualna wartość progu 175 926 PLN



## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Cottin 2021 Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, Wijsenbeek M, Schmitz M, Coeck C, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Kolb M, INBUILD Trial Investigators. (2021) Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 22(1):84
- Flaherty 2017 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.
- Flaherty 2019 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.
- Flaherty 2021 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK. (2021) Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *European Respiratory Journal*, article in press. European Respiratory Society Dostęp: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2021/07/29/13993003.04538-2020.full.pdf> (3.9.2021).
- Flaherty 2022 Flaherty KR., Wells A. U., et al., Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial, *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*, 2022
- Kolb 2020 Kolb M, Flaherty K, Silva R, Prasse A, Patel N. (2020) Poster: Effect of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analyses from the INBUILD Trial. Dostęp: [https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020\\_eposter/attendee/eposter\\_3/poster/8309](https://cslide-us.ctimeetingtech.com/ats2020_eposter/attendee/eposter_3/poster/8309) (3.9.2021).
- Maher 2022 Maher TM, Brown KK, Kreuter M, Devaraj A, Walsh SLF, Lancaster LH, Belloli EA, Padilla M, Behr J, Goeldner R-G, Tetzlaff K, Schlenker-Herceg R, Flaherty KR, INBUILD trial investigators. (2022) Effects of nintedanib by inclusion criteria for progression of interstitial lung disease. *Eur Respir J* (59):2004587
- Matteson 2021 Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold AM, Seibold J, Mittoo S, Distler O, Dellaripa PF, James A, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty KR. (2020) OP0115. Effect of Nintedanib on Progression of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Autoimmune Disease-Related ILDs: Further Data from the Inbuild Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(Suppl 1):76–76
- Matteson 2022 Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, Dellaripa PF, Aringer M, Pope J, Distler O, James A, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Quaresma M, Flaherty KR, i in. (2022) Nintedanib in patients with autoimmune disease-related progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup analysis of the INBUILD trial. doi: 10.1002/art.42075. *Arthritis Rheumatol*.
- Swigris 2020 Swigris J j., Richeldi L, Wijsenbeek M, Kreuter M, Nunes H, Suda T, James A, Rohr K b., Quaresma M, Flaherty K r., on behalf of the I trial investigators. (2020) Effects of Nintedanib on Dyspnea, Cough and Quality of Life in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Findings from the INBUILD Trial. *American Thoracic Society International Conference Abstracts B16. ILD THERAPY II. Am J Respir Crit Care Med* 201:A2754–A2754.
- Wells 2020 Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Kolb M, INBUILD trial investigators. (2020) Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 8(5):453–460.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2021 CADTH reimbursement review. Nintedanib (Ofev) for chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (also known as progressive fibrosing ILD). <https://www.cadth.ca/nintedanib-0>
- Goerge\_2020 George P. M., Spagnolo P., et al., Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities, *Lancet Respir Med* 2020; 8: 925–34, 2020
- HAS 2012 Nintedanib (Ofev) for the treatment of PF-ILD. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225386/fr/ofev-pid-nintedanib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225386/fr/ofev-pid-nintedanib) .

IQWIG 2020	Nintedanib (interstitial lung disease) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a20-71.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a20-71.html</a>
IQWIG 2021	Nintedanib (interstitial lung disease) - Addendum to Commission A20-71. <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a20-124.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a20-124.html</a>
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases, 2021 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta747">www.nice.org.uk/guidance/ta747</a>
ATS 2022	Raghu G., Remy-Jardin M., et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 205 Number 9, 2022
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. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nintedanib-psd-mar-2021.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nintedanib-psd-mar-2021.pdf</a>
PTChP 2022	Piotrowski W. J., Martusewicz-Boros M. M., et al., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące diagnostyki i leczenia choroby śródmiąższowej płuc z postępującym włóknieniem, inne niż idiopatyczne włóknienie płuc, 2022
SMC 2021	Nintedanib (Ofev) for the treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype other than idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6024/nintedanib-ofev-final-may-2021-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6024/nintedanib-ofev-final-may-2021-for-website.pdf</a>

#### Pozostałe publikacje

Baughman 2013	Baughman RP, Lower EE. (2013) Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. <i>Respir Med</i> 107(12):2009–2013.
ChPL Ofev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev (12.2022 r.)
Hylgaard 2019	Hylgaard C, Ellingsen T, Hilberg O, Bendstrup E. (2019) Thu0113 Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease, Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 78(Suppl 2):329–329
Marie 2011	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. <i>Arthritis Rheum</i> 63(11):3439–3447
Wijsenbeek 2019	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. <i>Curr Med Res Opin</i> 35(11):2015–2024.
Wong 2020	Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. (2020) Progression of fibrosing interstitial lung disease. <i>Respiratory Research</i> 21(1):32.
Zamora-Legoff 2017	Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. (2017) Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. <i>Arthritis Rheumatol</i> 69(3):542–549

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), [REDACTED], Kraków, 2022;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), [REDACTED], Kraków, 2022;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku <nazwa handlowa leku> stosowanego Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), [REDACTED], Kraków, 2022;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), [REDACTED], Kraków, 2022;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD), [REDACTED] Kraków, 2022;
- Zał. 6. Analiza uzupełniająca dla leku Ofev (nintedanib) w leczeniu przebiegających z włóknieniem chorób śródmiąższowych płuc o fenotypie postępującym (PF-ILD) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.58.2022.MC.3.
- Zał. 7. Zaakceptowany, proponowany zapis programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”