



## Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 8/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku

w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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,*

*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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1173.0 Nintedanib i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości z uwagi na niepewność oszacowań uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*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 z ILD rozwija się choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. progressive fibrosing interstitial lung disease). Wspólną cechą diagnostyczną PF-ILD jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych obecnie opcji leczenia. Rokowanie niekorzystne, czas przeżycia wynosi 4-5 lat.*

*Aktualnie brak jest refundowanego aktywnego leczenia.*

### Dowody naukowe

Średni spadek FVC po 52 tygodniach badania INBUILD (randomizowane porównującym nintedanib z placebo) u pacjentów leczonych nintedanib + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących placebo + SoC (-80,8ml/rok vs. -187,8ml/rok;  $p < 0,001$ ). Zmniejszenie tempa oszacowano na poziomie 57%. Stwierdzono również istotne statystycznie mniejsze ryzyko w grupie badawczej w porównaniu do kontrolnej w zakresie: absolutnego spadku FVC względem wartości wejściowych 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 tlenku węgla (DLCO).

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

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w porównaniu nintedanib + SoC vs. placebo + 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.

Stosowanie nintedanib+SoC w porównaniu z placebo +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.

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

Analiza częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie przewagę placebo nad nintedanib pod względem występowania działań niepożądanych ogółem, (w tym ogółem z wyjątkiem progresjiILD), działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, działań niepożądanych prowadzących do trwałej redukcji dawki leku. Działanie niepożądane prowadzące do zgonu było jedynym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem stosowania terapii, w którym leczenie nintedanibem objawiało się przewagą nad placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunki, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, progresjęILD, spadek masy ciała oraz bóle brzucha.

EMA, FDA i MHRA informują o wystąpieniu potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrost śródbłonna naczyniowego (w tym nintedanibem).

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2021, SMC 2021, HAS 2021, IQWiG 2020/21, CADTH 2021, PBAC 2021).

### Problem ekonomiczny

*Stosowanie nintedanib + standardowe leczenie w miejsce standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ) w wariancie bez RSS jest powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji oraz poniżej progu w wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w wariancie z RSS oszacowano na 100%. W scenariuszu podstawowym prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie ponad 10 mln PLN w roku 2023 oraz ponad 30 mln PLN w roku 2024.*

### Główne argumenty decyzji

- 1. Wykazana przewaga kliniczna zastosowania nintedanibu w stosunku do refundowanego standardowego leczenia.*
- 2. Obarczona dużą niepewnością efektywność kosztowa terapii przy proponowanym RSS.*
- 3. Pozytywne rekomendacje refundacyjne wiodących Agencji.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.58.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: »Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc ofenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)«”; data ukończenia 04.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.