

# **Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF)**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa 2015

Data ukończenia prac nad dokumentem: 12 października 2015 r.







## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>11</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>13</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>22</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>23</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>24</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	24
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	25
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	26
3.5 Metody syntezy danych .....	27
3.6 Metoda porównania pośredniego.....	28
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>29</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	29
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	33
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	33
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	38
4.2.3 Opis populacji.....	40
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	45
4.2.4.1 Kwestionariusz św. Jerzego (SGRQ) .....	46
4.2.5 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	47
4.2.5.1 Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC).....	47
4.2.5.2 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc .....	47
4.2.5.3 Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego.....	49
4.2.5.4 Odsetek pacjentów reagujących na leczenie.....	52
4.2.5.5 Zgon .....	53
4.2.5.6 Częstość występowania ostrych zaostrzeń .....	55

4.2.5.7	Co najmniej jedno ostre zaostrzenie .....	55
4.2.5.8	Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia .....	58
4.2.5.9	Zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku .....	59
4.2.5.10	Zmiana całkowitej pojemności płuc .....	60
4.2.5.11	Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej lub > 200 ml .....	60
4.2.6	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	61
4.2.6.1	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane .....	61
4.2.6.2	Poważne zdarzenie niepożądane .....	62
4.2.6.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	63
4.2.6.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....	64
4.2.6.5	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	65
4.2.6.6	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane .....	70
4.2.6.7	Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym .....	77
4.2.6.8	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych .....	80
4.2.6.9	Zaburzenia serca .....	83
4.2.6.10	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	86
4.2.6.11	Zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji .....	86
4.2.7	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo w krótkookresowej terapii (28 dni) .....	87
4.2.8	Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo) .....	90
4.2.8.1	Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%) .....	90
4.2.8.2	Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej .....	90
4.2.8.3	Zgon .....	91
4.2.9	Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo) .....	92
4.2.10	Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z azatiopryną i cyklofosfamidem (zestawienie danych) .....	94
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>101</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>104</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	104
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	105

6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie).....	105
6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie).....	108
6.2.3 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem (zestawienie danych) .....	112
6.3 Wyniki innych analiz .....	114
6.4 Informacje na temat bezpieczeństwa nintedanibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	114
<b>7 WNIOSKI .....</b>	<b>116</b>
<b>8 ANEKS .....</b>	<b>117</b>
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu.....	117
8.2 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu.....	119
8.3 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny i cyklofosfamidu.....	122
8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF .....	125
8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF .....	126
8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych nintedanibu wraz z powodem odrzucenia.....	127
8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	128
8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów .....	129
8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów wraz z powodem odrzucenia.....	130
8.10 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 131	
8.11 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	134
8.12 Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%).....	135
8.13 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu (diagram PRISMA <sup>9</sup> ).....	136

8.14	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych azatiopryny i cyklofosfamidu (diagram PRISMA <sup>B</sup> ).....	137
8.15	Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 100 mg BID w porównaniu z placebo.....	138
8.15.1	Badanie TOMORROW.....	138
8.15.2	Badanie Ogura 2014.....	143
8.16	Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy .....	144
8.16.1	Metodologia badań pierwotnych pirfenidonu.....	144
8.16.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	146
8.16.3	Opis populacji.....	148
8.16.4	Opis punktów końcowych.....	151
8.16.5	Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo.....	152
8.16.5.1	Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	152
8.16.5.2	Spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	153
8.16.5.3	Zgon.....	155
8.16.6	Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo.....	156
8.17	Charakterystyka badania klinicznego azatiopryny włączonego do analizy ..	168
8.17.1	Metodologia i wiarygodność badania.....	168
8.17.2	Opis populacji.....	170
8.17.3	Opis punktów końcowych.....	172
8.17.4	Skuteczność azatiopryny w porównaniu z placebo.....	172
8.17.4.1	Całkowite przeżycie.....	172
8.17.4.2	Zgon.....	173
8.17.4.3	Ocena sprawności płuc.....	173
8.17.5	Bezpieczeństwo azatiopryny w porównaniu z placebo.....	174
8.18	Charakterystyka badania klinicznego cyklofosfamidu włączonego do analizy	177
8.18.1	Metodologia i wiarygodność badania.....	177
8.18.2	Opis populacji.....	179
8.18.3	Opis punktów końcowych.....	181
8.18.4	Skuteczność cyklofosfamidu w skojarzeniu prednizolonem w porównaniu z prednizolonem w monoterapii.....	181



8.18.4.1	Całkowite przeżycie .....	181
8.18.4.2	Przeżycie do momentu niepowodzenia terapii lub zgonu .....	182
8.18.4.3	Zgon.....	182
8.18.4.4	Pozostałe punkty końcowe.....	183
8.18.5	Bezpieczeństwo cyklofosfamidu w skojarzeniu prednizolonem w porównaniu z prednizolonem w monoterapii.....	184
8.19	8.13 Ocena możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem .....	185
8.20	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	187
<b>SPIS TABEL .....</b>		<b>188</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>191</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>194</b>



## SKRÓTY I AKRONIMY

ALAT	stowarzyszenie <i>Latin American Thoracic Association</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATS	Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i> )
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
BSC	najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
CCT	kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>controlled clinical trial</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DL <sub>co</sub>	pojemność dyfuzyjna płuc
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. <i>European Respiratory Society</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
IIP	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>idiopathic interstitial pneumonia</i> )
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> )

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i> )
JRS	stowarzyszenie <i>Japanese Respiratory Society</i>
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
Me	mediana
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
SGRQ	Kwestionariusz św. Jerzego (ang. <i>St Georges Respiratory Questionnaire</i> )
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standardized mean difference</i> )
SpO <sub>2</sub>	saturation tlenowa krwi
TID	trzy razy dziennie
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
TLC	całkowita pojemność płuc (ang. <i>total lung capacity</i> )
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>usual interstitial pneumonia</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## **STRESZCZENIE**

### **Tło kliniczne**

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest przewlekłą, postępującą chorobą zaliczaną do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP) o nieznannej przyczynie. Najczęściej występuje u osób starszych, z obrazem histologicznym i/lub radiologicznym zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP).

Idiopatyczne włóknienie płuc ma status choroby sieroczej (ORPHA2032). Wg danych epidemiologicznych częstość występowania idiopatycznego włóknienia płuc na świecie wynosi 14-42/100 000 mężczyzn i 7-13/100 000 kobiet, przy czym chorobowość wzrasta wraz z wiekiem i w populacji w wieku powyżej 75 lat wynosi 175/100 000. Zapadalność w Polsce oszacowano na ok. 600-1800 zachorowań/rok.

Nintedanib (Ofev®) należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów FGFR 1-3 i VEGFR 1-3. Wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania ATP tych receptorów i hamuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ponadto nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogeną białkową kinazę tyrozynową src (Src).

### **Cel opracowania**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc w porównaniu z placebo, pirfenidonem, azatiopryną i cyklofosfamidem.

### **Metody**

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Dodatkowo powyższe bazy danych przeszukano pod kątem badań pirfenidonu, azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu IPF. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. Ze względu na brak badań, w których bezpośrednio porównano

nintedanib z pirfenidonem wykonano porównanie pośrednie leków metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) oraz Songa (2003). Natomiast ze względu na zbyt małą liczbę badań azatiopryny i cyklofosfamidu (po jednym dla każdego leku), oraz małą populację w badaniach, porównanie powyższych leków z nintedanibem polega na zestawieniu wyników dla wspólnych punktów końcowych.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

W wyniku przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, IMPULSIS-1 i IMPULSIS-2) i jedno randomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014). Dodatkowo odnaleziono 3 badania RCT pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY-004 i CAPACITY 006), 1 badanie RCT azatiopryny w porównaniu z placebo (Raghu 1991) oraz 1 badanie RCT cyklofosfamidu + prednizolon w porównaniu z prednizolonem (Johnson 1989). Włączone do przeglądu badania nintedanibu i pirfenidonu, z wyjątkiem badania Ogura 2014, charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Badanie Ogura 2014 uzyskało 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia. Badania azatiopryny i cyklofosfamidu były niższej jakości i otrzymały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad.

#### *Porównanie nintedanibu z placebo (porównanie bezpośrednie)*

Łącznie w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu wzięło udział 1498 pacjentów z IPF w wieku powyżej 40 lat. Z analizy wykluczono 258 chorych z badania TOMORROW, którzy otrzymali nintedanib w dawce niezgodnej z ostatecznie zarejestrowaną do stosowania (150 mg BID).

Docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia). W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań RCT dotyczących tej populacji

Analiza danych z badań wykazała większą skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo pod względem:

- mniejszego rocznego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (MD=111,64; 95% CI: 79,08; 144,21;  $p<0,001$ );
- mniejszej bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc w jednostkach objętości (MD=113,26, 95% CI: 86,69; 139,82;  $p<0,001$ );
- bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc jako procentowej zmiany przewidywanej FVC (MD=3,3; 95% CI: 2,52; 4,07;  $p<0,001$ );
- bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc  $\leq 5\%$  wartości przewidywanej (OR=1,78; 95% CI: 1,39; 2,28;  $p<0,001$ );

- bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc  $\leq 10\%$  wartości przewidywanej (OR=1,53; 95% CI: 1,18; 1,98;  $p<0,001$ );
- mniejszego spadku saturacji tlenowej krwi w spoczynku (MD=1,11; 95% CI: 0,10; 2,12;  $p=0,033$ );
- mniejszego spadku całkowitej pojemności płuc (MD=0,36; 95% CI: 0,14; 0,58;  $p=0,0018$ );
- mniejszego ryzyka spadku natężonej pojemności życiowej płuc większego niż 10% wartości przewidywanej lub większego niż 200 ml (OR=0,40; 95% CI: 0,20; 0,77;  $p=0,0062$ );
- mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń w ciągu roku (RR= 0,16; 95% CI: 0,03; 0,70; badanie TOMORROW, dane za publikacją), odmienny wynik badań INPULSIS, gdzie stwierdzono tendencję do mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń w grupie nintedanibu (RR=0,65; 95% CI: 0,39; 1,06;  $p=0,08$ ; dane za publikacją) – brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań nintedanibu;
- dłuższego czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonego zaostrzenia lub podejrzenia zaostrzenia (HR=0,32; 95% CI: 0,16; 0,65;  $p=0,001$ ; dane za publikacją).

Stwierdzono także tendencję w kierunku przewagi nintedanibu nad placebo pod względem:

- mniejszego ryzyka zgonu z przyczyn oddechowych (OR=0,62; 95% CI: 0,36; 1,08;  $p=0,09$ );
- mniejszego ryzyka zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo (OR=0,60; 95% CI: 0,34; 1,05;  $p=0,075$ );
- czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia (HR=0,64; 95% CI: 0,39; 1,05;  $p=0,08$ ; dane za publikacją).

W badaniach nintedanibu oceniano także jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ). Wyniki kwestionariusza mogą mieścić się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym niższe wyniki świadczą o lepszej jakości życia. Analiza danych dotyczących całkowitego wyniku SGRQ nie wykazała różnicy pomiędzy nintedanibem a placebo (MD=-2,41; 95% CI: -5,27; 0,45;  $p=0,1$ ). Jednak analiza dla poszczególnych domen kwestionariusza wykazała tendencję do mniejszego wyniku w domenie objawów w grupie nintedanibu (MD=-3,40; 95% CI: -7,08; 0,28;  $p=0,07$ ), istotnie mniejszą punktacją w domenie aktywności SGRQ osiąganą w grupie nintedanibu (MD=-3,22; 95% CI: -5,96; -0,47;  $p=0,02$ ) oraz brak istotnej różnicy wyniku domeny wpływu na życie pomiędzy grupami (MD=-1,82; 95% CI: -4,95; 1,31;  $p=0,26$ ). Dane dla wszystkich analiz dotyczących jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2>50\%$ ), dlatego należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Dodatkowo oceniano szansę osiągnięcia istotnej klinicznie zmiany w punktacji SGRQ. Poprawę wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty (zmiana istotna klinicznie) stwierdzono u

29,1% pacjentów z grupy z nintedanibem, oraz u 16,1% pacjentów w grupie placebo ( $p=0,03$ ). Szansa osiągnięcia omawianego punktu końcowego była znamienne większa w grupie nintedanibu ( $OR=2,14$ ; 95% CI: 1,02; 4,47;  $p=0,0435$ ).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy nintedanibem a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny ( $p=0,12$ ) oraz ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zaostrzenia ( $p=0,44$ ).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania nintedanibu:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ( $OR=2,30$ ; 95% CI: 1,47; 3,59;  $p<0,001$ ),
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ( $OR=1,52$ ; 95% CI: 1,12; 2,07;  $p=0,007$ ),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ( $OR=4,40$ ; 95% CI: 2,31; 8,38;  $p<0,001$ ),
- co najmniej 3-krotnie podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST) oraz co najmniej 5-krotnie podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST) ponad górną granicę normy (odpowiednio  $OR=8,45$ ; 95% CI: 2,82; 25,29;  $p<0,001$  oraz  $OR=6,55$ ; 95% CI: 1,21; 35,34;  $p=0,03$ ).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego było większe w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo ( $OR=6,36$ ; 95% CI: 3,27; 12,37;  $p<0,001$ ). Biegunkę raportowano u ok. 60% pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z ok. 17,4% pacjentów z grupy placebo ( $OR=7,27$ ; 95% CI: 5,53; 9,54;  $p<0,001$ ). Analizowano także stopień nasilenia biegunki. W grupie nintedanibu stwierdzono większe ryzyko wystąpienia łagodnej i umiarkowanej biegunki oraz brak znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia poważnej i ciężkiej biegunki pomiędzy grupami. W grupie nintedanibu stwierdzono także większe ryzyko wystąpienia nudności ( $OR=4,26$ ; 95% CI: 2,91; 6,24;  $p<0,001$ ) oraz wymiotów ( $OR=4,47$ ; 95% CI: 2,54; 7,86;  $p<0,001$ ).

Analiza danych wykazała tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia co najmniej 1,5-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo ( $OR=3,38$ , 95% CI: 0,97; 11,75;  $p=0,06$ ).

Jednocześnie stwierdzono brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy nintedanibu a placebo pod względem ryzyka:

- poważnych zdarzeń niepożądanych ( $p=0,21$ ),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ( $p=0,95$ ),
- zgonu ( $p=0,2$ ),
- zaburzeń serca ( $p=0,75$ ),



- zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji ( $p=0,862$ ),
- co najmniej 2-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny ( $p=0,93$ ) oraz co najmniej 8-krotnego podwyższenia poziomu ALT i/lub AST ( $p=0,33$ ),
- częstych zdarzeń niepożądanych: kaszlu, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, progresji IPF, bólu głowy, zmęczenia, bólu w nadbrzuszu, zmniejszenia apetytu i spadku masy ciała u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo ( $p>0,05$ ).

Stwierdzono natomiast, iż prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu oddechowego było mniejsze u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,44; 95% CI: 0,26; 0,74;  $p=0,002$ ). Analiza wykazała także mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia duszności u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,63, 95% CI: 0,43; 0,93;  $p=0,02$ ).

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo po 28 dniach terapii.

Analiza danych z badania wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (wymioty, mdłości, biegunka, zapalenie nosogardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

Stwierdzono występowanie tendencji w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=10,50; 95% CI: 0,91; 121,39;  $p=0,060$ ).

#### *Porównanie nintedanibu z pirfenidonem (porównanie pośrednie)*

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie porównania nintedanibu z pirfenidonem w zakresie następujących punktów końcowych:

- bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej),
- spadek natężonej pojemności życiowej płuc o więcej niż 10% wartości przewidywanej
- zgon:
  - z dowolnej przyczyny na końcu badania,
  - z dowolnej przyczyny po 52 tygodniach badania,
  - w okresie od randomizacji do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki/placebo.

W żadnym z wymienionych punktów końcowych nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie jego wystąpienia pomiędzy grupami nintedanibu a pirfenidonu.

Analiza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia większości ocenianych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono jedynie większe ryzyko wystąpienia biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu do pacjentów z grupy pirfenidonu (OR=5,47, 95% CI: 3,16; 9,45). Dane dla pirfenidonu charakteryzowały się jednak dużą heterogenicznością ( $I^2=68\%$ ).

Ze względu na różnice pomiędzy populacjami w badaniach nintedanibu i pirfenidonu wyniki porównania pośredniego należy interpretować z dużą ostrożnością. Badania różniły się także znacząco czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie.

Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).

#### *Porównanie nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem (zestawienie danych)*

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem przeprowadzono zestawiając jakościowo (graficznie i tabelarycznie) wyniki dla wspólnych punktów końcowych. Zestawienie było możliwe do przeprowadzenia dla 3 punktów końcowych skuteczności i 1 punktu końcowego bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych azatiopryny i cyklofosfamidu oraz zbyt małe, do wykazania statystycznie istotnych różnic między lekami, populacje w badaniach azatiopryny (N=27) i cyklofosfamidu (N=43).

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy danych z badań RCT nintedanibu, azatiopryny i cyklofosfamidu w obrębie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Punkty, w których analiza danych wskazała na znamienne różnice między grupami opisano, wyniki nieistotne statystycznie pozostawiono bez komentarza.

Metaanaliza danych z badań nintedanibu wykazała mniejszy spadek FVC o średnio 3,30% wartości przewidywanej (95% CI: 2,52; 4,07;  $p<0,001$ ) u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. Natomiast w badaniu azatiopryny nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany natężonej pojemności płuc (MD=4,80; 95% CI: -13,02; 22,62;  $p=0,60$ ).

Analiza danych dotyczących zgonów wykazała brak znamiennej różnicy między nintedanibem a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodu przyczyn oddechowych (OR=0,62; 95% CI: 0,36; 1,08; p=0,09) oraz większe ryzyko zgonu z powodu IPF w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia w grupie leczonych prednizolonem w monoterapii w porównaniu z grupą leczonych cyklofosfamidem + prednizolonem (OR=0,20; 95%CI: 0,05; 0,88). Wykazano także brak znamienych różnic między nintedanibem w porównaniu z placebo, azatiopryną w porównaniu z placebo oraz cyklofosfamidem + prednizolonem w porównaniu z prednizolonem pod względem zgonu z dowolnej przyczyny (odpowiednio OR=0,70; 95%CI: 0,45; 1,09; p=0,12; OR=0,90; 95%CI: 0,17; 4,70; p=0,90; OR=0,31; 95%CI: 0,08; 1,15; p=0,08).

Ponadto analiza skuteczności wskazała na statystycznie istotnie mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% wartości przewidywanej w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,40; 95% CI: 0,20; 0,77; p=0,0062) oraz brak znamiennej różnicy między azatiopryną i placebo w tym punkcie końcowym (OR=0,64; 95%CI: 0,14; 2,94; p=0,57).

Analiza bezpieczeństwa wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,52; 95% CI: 1,12; 2,07) oraz brak różnicy między celekoksybem + prednizolonem a prednizolonem pod względem rezygnacji z leczenia z powodu toksyczności (OR=15,00; 95%CI: 0,77; 290,63; p=0,07).

**Tab. 1 Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo, azatiopryny w porównaniu z placebo oraz cyklofosfamidu + prednizolonem w porównaniu z prednizolonem w IPF (x oznacza, że nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami; - oznacza, że w badaniu nie oceniono danego punktu końcowego).**

Punkt końcowy	Nintedanib vs Placebo	Azatiopryna vs Placebo	Cyklofosfamid + prednizolon vs Prednizolon
Zmiana FVC, % wartości przewidywanej	przewaga nintedanibu (mniejszy spadek FVC)	x	-
Zgon z przyczyn oddechowych (z powodu IPF - cyklofosfamid)	x	-	przewaga cyklofosfamidu (mniejsze ryzyko zgonu z powodu IPF)
Zgon z dowolnej przyczyny	x	x	x
Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej	przewaga nintedanibu (mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% wartości przewidywanej)	x	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (z powodu toksyczności - cyklofosfamid)	przewaga placebo (mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)	-	x

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny (Loveman 2014) dotyczący skuteczności i efektywności kosztowej leczenia IPF, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Loveman 2015a) porównujący skuteczność terapii stosowanych w IPF oraz przegląd systematyczny badań nintedanibu w IPF (Keating 2015).

Do przeglądu Loveman 2014 włączono 14 badań skuteczności leków w IPF, w tym 1 badanie nintedanibu (TOMORROW) i 4 badania pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005). Nintedanib w dawce 150 mg/BID okazał się skuteczniejszy od placebo pod względem poprawy niektórych parametrów FVC, nagłych zaostrzeń choroby oraz śmiertelności, jednakże różnica między nintedanibem a placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (roczny spadek FVC) nie była statystycznie istotna. Porównanie nintedanibu i pirfenidonu wykazało trend w kierunku przewagi nintedanibu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej i powinien być interpretowany z dużą ostrożnością, ze względu na różnice między badaniami. Autorzy przeglądu konkludują, iż z analizowanych terapii tylko nintedanib oraz pirfenidon wykazały statystycznie istotną skuteczność w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z IPF.

Do przeglądu Loveman 2015a włączono 11 badań RCT, w tym 5 badań pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005, ASCEND), 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) oraz 3 badania dot. stosowania n-acetylocysteiny (NAC). Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotne statystycznie spowolnienie spadku FVC jedynie dla nintedanibu i pirfenidonu w porównaniu z placebo, przy czym porównanie pośrednie obu leków wskazało na przewagę nintedanibu. W przypadku nintedanibu stwierdzono również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń. Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamiennej różnicy pomiędzy terapiami pod względem ryzyka wystąpienia zgonu. Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w leczeniu IPF.

W przeglądzie Keating 2015 opisywano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nintedanibu, a także skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu na podstawie trzech badań klinicznych: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. Autorzy przeglądu stwierdzają, iż nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

## Wnioski

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż nintedanib istotnie zmniejsza roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu z placebo. Analiza danych dotyczących częstości występowania ostrych zaostrzeń wskazała na istotnie mniejszą częstość w badaniu TOMORROW oraz na tendencję do mniejszej częstości występowania zaostrzeń w badaniach INPULSIS. Ze względu na ograniczoną ilość

danych nie przeprowadzono metaanalizy dotyczącej tego punktu końcowego dla wszystkich badań.

Dla wszystkich raportowanych zaostrzeń stwierdzono tendencję do dłuższego czasu do wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. W przypadku analizy dla zaostrzeń potwierdzonych przez ekspertów wykazano istotną przewagę nintedanibu.

Stwierdzono także tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn oddechowych wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. Stosowanie nintedanibu powodowało klinicznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia związane z zaburzeniami układu pokarmowego, a przede wszystkim biegunka o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Stwierdzono brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zgonów, zaburzeń serca i zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji.

Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamienych różnic w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Stwierdzono jedynie większe ryzyko występowania biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem. Ponadto pirfenidon charakteryzuje się specyficznymi zdarzeniami niepożądanymi (nadwrażliwość na światło i wysypka), które nie występują w przypadku terapii nintedanibem.

Mała liczba oraz niska jakość badań azatiopryny i cyklofosfamidu uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania leków z nintedanibem. Z tego względu trudno wnioskować o przewadze jednej interwencji nad drugą.

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

**Tab. 2. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Pacjenci</b>	Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
<b>Interwencja</b>	Nintedanib (stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pirfenidon</li> <li>- placebo</li> <li>- azatiopryna*</li> <li>- cyklofosfamid*</li> </ul>
<b>Miary efektów</b>	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)</li> <li>- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia</li> <li>- jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)</li> <li>- inne odnalezione w badaniach klinicznych</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>*dodatkowe komparatory uwzględniono po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. Metyloprednizolon (wskazany w uwagach AOTMiT) wykluczono z zakresu potencjalnych komparatorów ze względu na brak badań randomizowanych mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego oraz ze względu na znaczny odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w badaniach nintedanibu, co dodatkowo uniemożliwiłoby wiarygodne porównanie obu leków. (Odsetek pacjentów stosujących jednocześnie glikokortykosteroidy w badaniu TOMORROW w grupie nintedanibu 150 mg/BID wyniósł 38,8% a w grupie placebo 50,6%, w tym prednizon stosowało 20,8% pacjentów z gr. nintedanibu i 24,7% pacjentów z gr. placebo. Natomiast w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 ok. 21% pacjentów w każdej z grup dodatkowo przyjmowało systemową terapię kortykosteroidami).</p>	

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych nintedanibu (Ofev®) w terapii pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF).

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących nintedanibu w terapii IPF:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 19.01.2015,
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 19.01.2015,
- Cochrane Library: do 19.01.2015.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych pirfenidonu w terapii IPF.

Po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. bazy medyczne MEDLINE, EMBASE i Cochrane przeszukano w dniu 25.09.2015 r. pod kątem badań RCT azatiopryny i cyklofosfamid.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),



- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) – przeszukiwanie rejestrów przeprowadzono w dniu 19.01.2015.
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOR].

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 3).

**Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	nintedanib (stosowanie zgodne z ChPL)	stosowanie nintedanibu niezgodne z ChPL
Komparatory	- pirfenidon (stosowanie zgodne z ChPL) - placebo - azatiopryna* - cyklofosfamid*	stosowanie pirfenidonu niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) - czas do pierwszego ostrego zaostrzenia - jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- inne odnalezione w badaniach klinicznych - bezpieczeństwo	
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych); raporty z badań klinicznych; listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski
* dodatkowo komparatory uwzględniono po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.		

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.9) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.3).<sup>41</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2009 roku (

Tab. 4).

**Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera

dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa nintedanibu zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>3</sup>

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*).

W odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę przedstawiono za pierwotnymi publikacjami (ang. *mean difference, MD*). Brak odpowiednich danych w publikacjach uniemożliwił przeprowadzenie samodzielnych obliczeń.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Dla badań o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy danych przedstawiano w aneksie do raportu w celach poglądowych.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

### 3.6 Metoda porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy.

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. (1997).<sup>4</sup> Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (RR – ang. *relative risk*) i ilorazu szans (OR – ang. *odds ratio*). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych – średniej ważonej różnic (*weighted mean difference, WMD*).<sup>5</sup>

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania

pośredniego przez wspólny komparator (placebo) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, w dniu 19.01.2015 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej przegląd systematyczny Loveman 2014. Dodatkowo, w wyniku aktualizacji przeglądu zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Loveman 2015a oraz przegląd systematyczny Keating 2015. Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami wykluczenia w aneksie 8.6.

Charakterystykę, wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w Tab. 5.

**Tab. 5. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF – przeglądów systematycznych i metaanaliz.**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski																																
Loveman 2014 <sup>6</sup> <u>źródła finansowania:</u> National Institute for Health Research Health Technology Assessment (NIHR HTA) programme	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i efektywności kosztowej leczenia IPF <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> 11 baz danych m.in.: Cochrane library, MEDLINE, EMBASE (data odcięcia lipiec 2013), brak ograniczeń językowych	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na IPF <b>Porównane interwencje:</b> dowolny lek, placebo, najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC) <b>Punkty końcowe:</b> parametry oceniające: przeżycie, objawy choroby (duszność, kaszel), czynność płuc; jakość życia zależna od zdrowia oceniona kwestionariuszem SGRQ; zdarzenia niepożądane; miary kosztów i opłacalności terapii <b>Metodyka badań:</b> badania RCT, CCT, badania oceniające jakość życia, badania dotyczące zużycia zasobów	<b>Włączone badania:</b> 14 badań dot. skuteczności leków, w tym 1 badanie nintedanibu (Richeldi 2011) i 4 badania pirfenidonu (Noble 2011 (2 badania), Taniguchi 2010, Azuma 2005); jakość badań oceniono jako dobrą <b>Kluczowe wyniki:</b> nintedanib w dawce 300 mg/dobę okazał się skuteczniejszy od placebo pod względem poprawy niektórych parametrów FVC, nagłych zaostrzeń choroby oraz śmiertelności, jednakże różnica między nintedanibem a placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (roczny spadek FVC) nie była statystycznie istotna; metaanaliza danych z badań pirfenidonu wykazała znamienne przewagę pirfenidonu w poprawie FVC w porównaniu z placebo (SMD=0,24; 95% CI: 0,06; 0,41; p=0,008), jednak wynik należy interpretować z dużą ostrożnością, ze względu na różnice w definicji oraz momencie oceny punktu końcowego (ocena między 48. i 72. tygodniem), a heterogeniczność metaanalizy wyniosła 45%. Porównanie nintedanibu i pirfenidonu wykazało trend w kierunku przewagi nintedanibu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej i powinien być interpretowany z dużą ostrożnością, ze względu na różnice między badaniami. <b>Wyniki metaanalizy sieciowej (SMD przekształcone w LogOR dla punktu końcowego zmniejszenie FVC):</b> <table border="1" data-bbox="1111 906 2078 1155"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek (vs. placebo)</th> <th rowspan="2">Liczba badań</th> <th rowspan="2">Liczba pacjentów, N</th> <th colspan="2">Log OR</th> <th colspan="2">OR</th> </tr> <tr> <th>śr.</th> <th>95%CrI</th> <th>śr.</th> <th>95%CrI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nintedanib</td> <td>1</td> <td>170</td> <td>-0,97</td> <td>-1,52; -0,41</td> <td>0,38</td> <td>0,22; 0,66</td> </tr> <tr> <td>pirfenidon</td> <td>4</td> <td>1006</td> <td>-0,39</td> <td>-0,62; -0,16</td> <td>0,68</td> <td>0,54; 0,85</td> </tr> <tr> <td colspan="3">nintedanib vs pirfenidon</td> <td>-0,58</td> <td>-1,18; 0,03</td> <td>0,56</td> <td>0,31; 1,03</td> </tr> </tbody> </table> <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> z analizowanych terapii tylko nintedanib oraz pirfenidon wykazały statystycznie istotną skuteczność w IPF w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo	Lek (vs. placebo)	Liczba badań	Liczba pacjentów, N	Log OR		OR		śr.	95%CrI	śr.	95%CrI	nintedanib	1	170	-0,97	-1,52; -0,41	0,38	0,22; 0,66	pirfenidon	4	1006	-0,39	-0,62; -0,16	0,68	0,54; 0,85	nintedanib vs pirfenidon			-0,58	-1,18; 0,03	0,56	0,31; 1,03
Lek (vs. placebo)	Liczba badań	Liczba pacjentów, N	Log OR				OR																												
			śr.	95%CrI	śr.	95%CrI																													
nintedanib	1	170	-0,97	-1,52; -0,41	0,38	0,22; 0,66																													
pirfenidon	4	1006	-0,39	-0,62; -0,16	0,68	0,54; 0,85																													
nintedanib vs pirfenidon			-0,58	-1,18; 0,03	0,56	0,31; 1,03																													

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Loveiman 2015a<sup>7</sup></p> <p><u>źródło finansowania:</u> Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Uniwersytet Southampton</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności terapii stosowanych w IPF</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (maj 2014)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> N-acetylocysteina, pirfenidon, nintedanib</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> czynność płuc, pojemność płuc, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11 badań RCT, w tym 5 badań pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005, ASCEND), 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW), 3 badania NAC</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały jedynie dla nintedanibu i pirfenidonu istotne statystycznie spowolnienie spadku FVC w porównaniu z placebo (odpowiednio OR=0,41; 95% CI: 0,34; 0,51 oraz 0,62; 95% CI: 0,52; 0,74). Za pomocą porównania pośredniego wykazano przewagę nintedanibu nad pirfenidonom pod względem spowolnienia spadku FVC (OR=0,67; 95% CI: 0,51; 0,88).</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrych zaostrzeń było mniejsze u pacjentów przyjmujący pirfenidon lub nintedanib, niż u chorych przyjmujących placebo, jednak jedynie w przypadku nintedanibu osiągnięto istotność statystyczną.</p> <p>Metaanaliza sieciowa wskazała na korzyść ze stosowania nintedanibu i pirfenidonu pod względem zmniejszenia śmiertelności, jednak wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie dla pirfenidonu (porównanie pośrednie obu leków nie wykazało znamiennej różnicy pomiędzy terapiami OR=1,39; 95% CI: 0,70; 2,82).</p> <p><b>Wnioski:</b> Zarówno nintedanib, jak i pirfenidon wykazały korzystny wpływ na FVC u pacjentów z IPF. Porównanie pośrednie wskazało na przewagę nintedanibu nad pirfenidonom, jednak ze względu na ograniczenia takiego porównania, wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Keating 2015<sup>8</sup>  <u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności oraz właściwości farmakologicznych nintedanibu w leczeniu IPF</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych (limit czasowy):</b> MEDLINE (od 1946), EMBASE (1996-27 maja 2015), rejestry badań klinicznych</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc, którzy przyjmowali nintedanib</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> nintedanib, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> parametry oceniające czynności płuc, zaostrzenia, jakość życia</p> <p><b>Metodyka badań:</b> duże, poprawnie zaprojektowane, badania kliniczne z opisanymi metodami statystycznymi, badania farmakodynamiki i farmakokinetyki leku</p>	<p><b>Włączone badania:</b> analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta na badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Nintedanib istotnie zmniejszył spadek FVC i spowalniał progresję choroby w porównaniu z placebo. W badaniach INPULSIS-2 i TOMORROW wykazano przewagę nintedanibu nad placebo w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń, wyniki te nie zostały potwierdzone w badaniu INPULSIS-1. Korzystny wpływ nintedanibu na jakość życia związaną ze zdrowiem zaobserwowano w badaniu INPULSIS-2, ale nie został on potwierdzony w badaniu INPULSIS-1.</p> <p>Nintedanib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów z IPF, a najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanym są zdarzenia związane z układem pokarmowym (biegunka, mdłości, wymioty).</p> <p><b>Wnioski:</b> Nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu IPF.</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych nintedanibu, pirfenidonu, azatiopryny i cyklofosfamidu w IPF oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDACTED].

Do dnia 19.01.2015 odnaleziono i włączono do analizy klinicznej 3 badania RCT skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu (TOMMOROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2), jedno randomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania RCT pirfenidonu (ASCEND, CAPACITY 004, CAPACITY 006). Ponadto, w wyniku dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 25.09.2015 r. włączono do analizy 1 badanie RCT azatiopryny (Raghu 1991) i 1 badanie RCT cyklofosfamidu (Johnson 1989).

Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.3 i 8.8, natomiast badania niezakwalifikowane zestawiono w aneksie 8.6 i 8.9.

Schematy kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań nintedanibu oraz badań pirfenidonu przedstawiono odpowiednio na Ryc. 1 i w aneksie 8.13. Natomiast schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań azatiopryny i cyklofosfamidu przedstawiono w aneksie 8.14.

### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w porównaniu z placebo, trwające 52 tygodnie: TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2.

Wszystkie badania miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Łącznie wzięło w nich udział 1498 chorych z IPF w wieku powyżej 40 lat.

W badaniu TOMORROW oceniano skuteczność nintedanibu w 4 dawkach: 50 mg/d, 50 mg/BID, 100 mg/BID i 150 mg/BID, natomiast w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 w dawce 150 mg/BID.

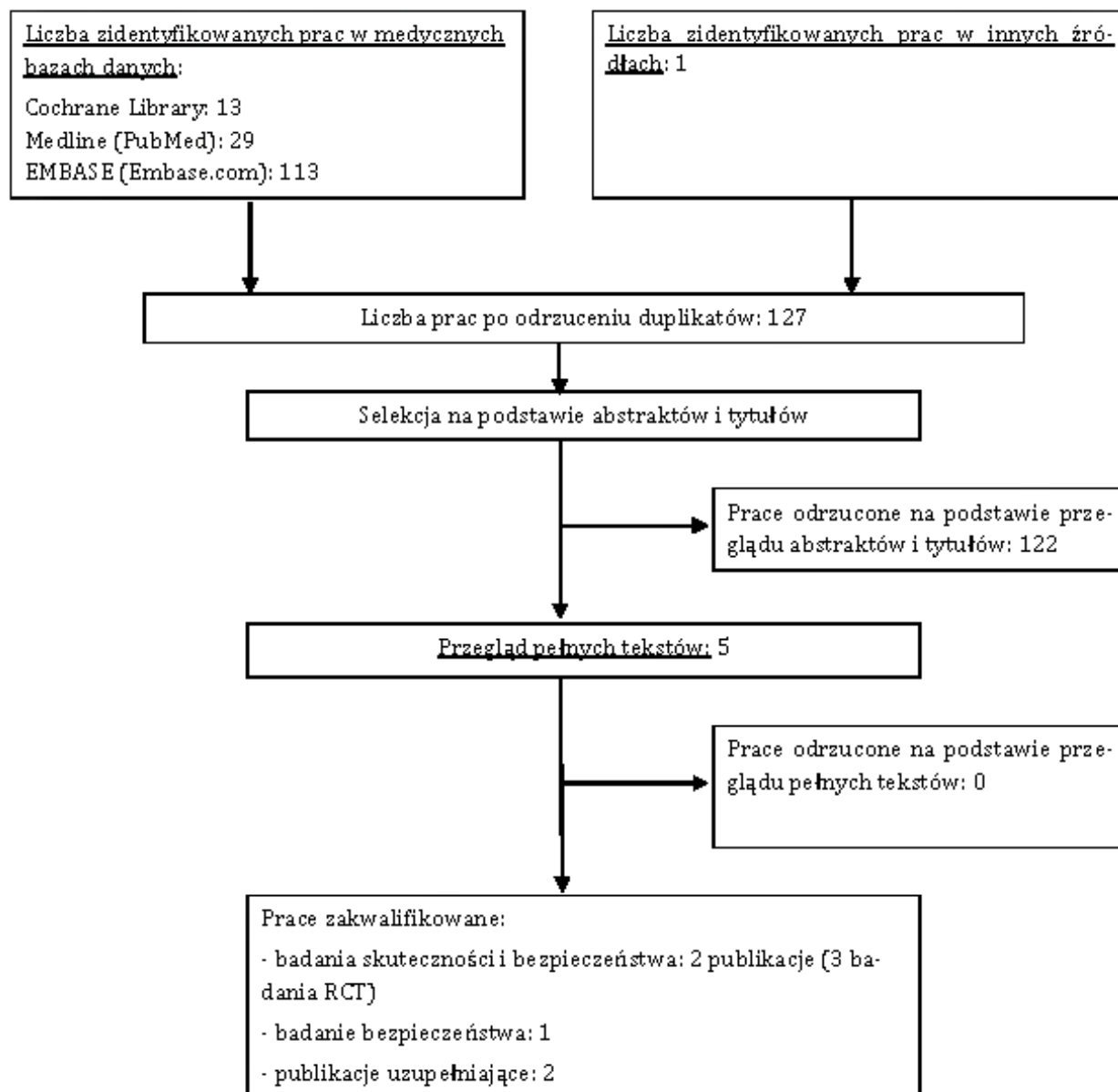
Dodatkowo do przeglądu włączono jedno krótkookresowe randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo. W badaniu oceniano bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę nintedanibu w dawkach 50, 100 i 150 mg/BID z lub bez dodatku pirfenidonu w dawce 200-600 mg/TID. Czas obserwacji w

badaniu wynosił 14 dni dla pacjentów otrzymujących nintedanib w dawce 50 mg/BID i 100 mg/BID oraz 28 dni dla pacjentów z grupy nintedanibu 150 mg/BID.

W badaniach włączonych do analizy pacjenci w czasie trwania badania przyjmowali najlepszą terapię podtrzymującą (opisane w rozdziale 4.2.3).

Charakterystykę badań nintedanibu oraz pirfenidonu włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono odpowiednio w Tab. 6 oraz Tab. 60 (aneks 8.16.1).

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA<sup>9</sup>).



**Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
INPULSIS-1 <sup>10,11,12</sup>	wieloośrodkowe (205), międzynarodowe (24 państwa)	515	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze IPF zdiagnozowanym co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (309)*	placebo (204)	78 z gr. nintedanibu (25,2%); 36 z gr. placebo (17,6%); 89 z powodu działań niepożądanych	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza III
INPULSIS-2 <sup>10,11,12</sup>		551	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze IPF zdiagnozowanym co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 150 mg/BID (329)*	placebo (219)	78 z gr. nintedanibu (23,7%); 44 z gr. placebo (20,1%); 97 z powodu działań niepożądanych	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza III
TOMORROW <sup>13,14,15</sup>	wieloośrodkowe (92), międzynarodowe (25 państw)	432	52 tyg.	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib**: 50 mg/d (86); 50 mg/BID (86); 100 mg/BID (86); 150 mg/BID (85)	placebo (85)	116 (27%), w tym 96 z powodu działań niepożądanych; 24 z gr. placebo (28%); 88 z gr. nintedanibu (25,7%), w tym 32 z gr. 150 mg/BID (37,6%); 4 przed rozpoczęciem leczenia	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; faza II

Ba danie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odstępek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Ogura 2014 <sup>16</sup>	wieloośrodkowe, Japonia	50	14-28 dni	pacjenci powyżej 40 r.ż. ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS co najwyżej 5 lat przed rozpoczęciem badania	nintedanib 50 mg/BID (2); nintedanib 50 mg/BID + pirfenidon 600 mg/TID (4); nintedanib 100 mg/BID (4); nintedanib 100 mg/BID + pirfenidon 600 mg/TID (4); nintedanib 150 mg/BID (11); nintedanib 150 mg/BID + pirfenidon 200-600 mg/TID (13)	placebo (7); placebo + pirfenidon 600 mg/TID (5)	4 (8%) z gr. nintedanibu 150 mg/BID	randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

\*możliwe było przerwanie dawkowania lub zmniejszenie dawki do 100 mg/BID w celu zmniejszenia działań niepożądanych; po ustaniu zdarzeń niepożądanych możliwy był powrót do dawki 150 mg/BID

\*\*możliwa była redukcja dawki o jeden poziom w celu zmniejszenia działań niepożądanych (dawka została zmniejszona u 5, 7, 11 i 20 pacjentów z kolejnych grup nintedanibu oraz u 7 pacjentów z gr. placebo)

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad. Badanie dotyczące bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i podwójnego zaślepienia. Główną analizą skuteczności we wszystkich badaniach była analiza ITT.

Badania INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz TOMORROW były badaniami typu superiority. Badanie Ogura 2014 miało charakter eksploracyjny, w którym oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech dawek nintedanibu, w związku z czym nie testowano w nim hipotezy zerowej.

We wszystkich badaniach grupy w momencie randomizacji nie różniły się między sobą.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 7.

Badania INPULSIS były dwoma bliźniaczymi badaniami III fazy, mającymi na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w dawce 150 mg BID w idiopatycznym włóknieniu płuc w porównaniu z placebo. Populacje w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 były podobne pod względem charakterystyki oraz demografii. Pozwoliło to na przeprowadzenie predefiniowanej łącznej analizy skuteczności nintedanibu w przypadku punktów końcowych, w odniesieniu do których spodziewano się niskiej częstości występowania, w celu zyskania bardziej precyzyjnego oszacowania efektów leczenia. Predefiniowana metaanaliza dotyczyła takich punktów końcowych jak występowania ostrych zaostrzeń oraz zgon.

Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
IMPULSIS-1	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu telefonicznego oraz interaktywnego systemu internetowego	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
IMPULSIS-2	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu telefonicznego oraz interaktywnego systemu internetowego	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
TOMORROW	randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IVRS ( <i>interactive voice response system</i> )	2*	2*	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Boehringer Ingelheim
Ogura 2014	hd	1	1	1	3	Tak	IIA	-	ITT	Boehringer Ingelheim

\*informacje zawarte w protokole badania



### 4.2.3 Opis populacji

Do wszystkich badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryterium włączenia była TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją, natężona życiowa pojemność płuc (FVC)  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej oraz pojemność dyfuzyjna płuc (DL<sub>co</sub>) w zakresie 30-79% wartości przewidywanej.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań nintedanibu przedstawiono w Tab. 9.

Średni wiek pacjentów włączonych do badań wynosił 65,8 lat, a czas od diagnozy IPF ok. 1,3 roku. Rozkład płci w populacji nie był równomierny, a większość stanowili mężczyźni (ok. 78%). Dodatkowo w badaniu Ogura 2014 w grupie placebo mężczyźni stanowili zdecydowanie większy odsetek pacjentów niż w grupie nintedanibu (91,7% vs 66,7%). Charakterystykę populacji włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 11.

Protokoły badań INPULSIS oraz TOMORROW zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii. Pacjenci mogli stosować szereg leków, które odpowiadały najlepszemu leczeniu podtrzymującemu w IPF. Jedynymi lekami zabronionymi były eksperymentalne terapie IPF, w tym pirfenidon, który w momencie rozpoczęcia badań nie był zarejestrowany w idiopatycznym włóknieniu płuc.

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 pacjenci z grup nintedanibu oraz placebo otrzymywali najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). W grupie placebo [REDACTED] pacjentów otrzymywało co najmniej jedną terapię towarzyszącą, a w grupie nintedanibu [REDACTED] pacjentów. Grupy leków najczęściej stosowane w badaniach INPULSIS wymieniono w Tab. 8.

**Tab. 8 Leki towarzyszące stosowane w badaniu INPULSIS u przynajmniej 10% pacjentów (dane zleceńodawcy)**

Grupa leków/terapia	Liczba pacjentów z gr. placebo stosująca lek (%)	Liczba pacjentów z gr. nintedanibu stosująca lek (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Systemowy kortykoid*	89 (21,0)	136 (21,3)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Grupa leków /terapia	Liczba pacjentów z gr. placebo stosująca lek (%)	Liczba pacjentów z gr. nintedanibu stosująca lek (%)
██████████	██████████	██████████

\*dane z głównej publikacji badań INPULSIS

W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: dowolny glukokortykoid (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d).

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych z każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d).

W badaniu Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną.

**Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących nintedanibu w IPF**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
INPULSIS-1, INPULSIS-2	pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją (kryteria włączenia na podstawie wyników TKWR omówione w Tab. 10); FVC $\geq$ 50% w wartości przewidywanej; DLCO 30-79% wartości przewidywanej; FEV <sub>1</sub> /FVC $\geq$ 0,7 dozwolona terapia prednizonem $\leq$ 15 mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania	inne terapie IPF, w tym wysoka dawka prednizonu, azatiopryna, acetylocysteina, pirfenidon, cyklofosfamid, cyklosporyna A; poziom aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny wyższy od górnej granicy normy ponad 1,5-krotnie; leczenie przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; prawdopodobieństwo transplantacji płuc w czasie badania (opinia badacza); udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nie stabilna dławica piersiowa w ciągu ostatniego miesiąca;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
TOMORROW	pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją; FVC $\geq$ 50% wartości przewidywanej; DL <sub>CO</sub> 30-79% wartości przewidywanej; cząstkowe ciśnienie tętnicze tlenu przy oddychaniu powietrzem z otoczenia Pa-O <sub>2</sub> $\geq$ 55 mm Hg na wysokości do 1500 m lub $\geq$ 50 mm Hg powyżej 1500 m; dozwolona terapia prednizonem $\leq$ 15 mg/d, jeżeli dawka była stała przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania	ciągła (>15 godzin/d) suplementacja tlenem przed randomizacją; predyspozycja do krwawień lub zakrzepicy; leczenie przeciwzakrzepowe ; podwyższony poziom enzymów wątrobowych; prawdopodobieństwo transplantacji płuc w czasie badania (opinia badacza); przewidywane przeżycie <2,5 lat dla choroby innej niż IPF (opinia badacza); obecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (np. zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa)
Ogura 2014	pacjenci w wieku powyżej 40 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; TKWR wykonana mniej niż rok przed randomizacją; FVC $\geq$ 50% wartości przewidywanej; DL <sub>CO</sub> 30-79% wartości przewidywanej;	podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (>1,5 razy górna granica normy); poważna niedrożność dróg oddechowych; suplementacja tlenem (>15 godzin/d); leczenie kortykosteroidami w niestabilnych dawkach lub w dawkach przekraczających równowartość dawki prednizonu 15 mg/d, lub leczenie ketokonazolem lub atazanawirem; spodziewana transplantacja płuc; szybko pogarszająca się choroba lub spodziewana długość życia <3 miesiące

**Tab. 10 Kryteria włączenia do badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 na podstawie TKWR, jeżeli nie były dostępne wyniki chirurgicznej biopsji płuc (pacjent musiał spełniać kryteria A, B i C, lub A i C, lub B i C)**

Obraz TKWR	
A	obraz plastra miodu położony w polach dolnych i obwodowych
B	zmiany siateczkowate, rozstrzenia oskrzeli zgodne z włóknieniem w polach dolnych i obwodowych
C	nieobecne nietypowe cechy, guzki; obszary mlecznego szkła, jeśli obecne, to mniej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania (jeżeli nie zaznaczono inaczej, dawka nintedanibu wynosiła 150 mg BID).

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)†			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC % (SD)	SpO <sub>2</sub> % (SD)	DL <sub>CO</sub> mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)‡	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Nigdy	Były palacz	Palacz
INPUL-SIS-1	nintedanib (N=309)	251 (81,2)	66,9 (8,4)	198 (64,1)	66 (21,4)	0	82,0 (16,8)	28,6 (4,5)	1,7 (1,4)	60 (19,4)	2,7	2757 (735)	79,5 (17,0)	81,5 (5,4)	95,9 (2,0)	4,0 (1,2)	47,8 (12,3)	39,6 (17,6)	71 (23,0)	217 (70,2)	21 (6,8)
	placebo (N=204)	163 (79,9)	66,9 (8,2)	135 (66,2)	41 (20,1)	0	81,2 (16,3)	28,1 (4,6)	1,6 (1,4)	33 (16,2)	2,72	2845 (820)	80,5 (17,3)	80,8 (6,1)	95,9 (1,9)	4,0 (1,1)	47,5 (11,7)	39,8 (18,5)	51 (25,0)	144 (70,6)	9 (4,4)
INPUL-SIS-2	nintedanib (N=329)	256 (77,8)	66,4 (7,9)	162 (49,2)	128 (38,9)	2 (0,6)	76,6 (15,9)	24,6 (4,6)	1,6 (1,3)	84 (25,5)	2,62	2673 (776)	80,0 (18,1)	81,8 (6,3)	95,8 (2,6)	3,8 (1,2)	47,0 (14,5)	39,5 (20,5)	103 (31,3)	218 (66,3)	8 (2,4)
	placebo (N=219)	171 (78,1)	67,1 (7,5)	113 (51,6)	87 (39,7)	0	76,3 (16,5)	27,2 (4,5)	1,6 (1,3)	52 (23,7)	2,59	2619 (787)	78,1 (19,0)	82,4 (5,7)	95,7 (2,1)	3,7 (1,3)	46,4 (14,8)¶	39,4 (18,7)	71 (32,4)	139 (63,5)	9 (4,1)
TOMORROW	nintedanib (N=85)*	65 (76,5)	65,4 (7,8)	61 (71,8)	24 (28,2)	-	74,9 (14,6)	-	1,0 (1,2)	29 (34,1)	2,7	-	Me 78,1	-	Me 96	Me 3,5	-	-	-	-	-
	nintedanib 100 mg BID (86)	65 (75,6)	65,1 (8,6)	72 (83,7)	14 (16,3)	-	76,0 (14,5)	-	1,2 (1,2)	20 (23,3)	2,8	-	Me 83,0	-	Me 96	Me 3,7	-	-	-	-	-
	placebo (N=85)	63 (74,1)	64,8 (8,6)	65 (76,5)	20 (23,5)	-	77,3 (13,3)	-	1,4 (1,5)	19 (22,4)	2,7	-	Me 77,6	-	Me 96	Me 3,7	-	-	-	-	-
Ogura 2014	nintedanib (N=24)§	16 (66,7)	64,7 (8,5)	-	24 (100)	-	62,1 (13,2)	-	-	-	-	2390 (700)	76,3 (15,60)	-	-	9,31 (4,0) mmol/min/mm Hg	53,0 (13,8)	-	7 (29,2)	17 (70,8)	-

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna.

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)†			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC % (SD)	SpO <sub>2</sub> , % (SD)	DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)‡	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Nigdy	Były palacz	Palacz
	nintedanib 100 mg BID (N=8)*	4 (50,0)	67,5 (7,4)	-	8 (100)	-	63,9 (9,7)	-	-	-	-	2130 (500)	73,4 (10,4)	-	-	10,08 (3,3) mmol/min/mm Hg	58,5 (16,9)	-	3 (37,5)	5 (62,5)	-
	placebo (N=12)#	11 (91,7)	64,1 (10,3)	-	12 (100)	-	69,1 (12,1)	-	-	-	-	2630 (700)	72,9 (14,7)	-	-	11,37 (3,7) mmol/min/mm Hg	59,2 (13,6)	-	3 (25,0)	9 (75,0)	-

¶ N=218

‡ INPULSIS-1: nintedanib N=298, placebo N=202; INPULSIS-2: nintedanib N=326, placebo N=217

† INPULSIS-1: brak danych dot. 73 pacjentów, INPULSIS-2: brak danych dot. 56 pacjentów; we Francji nie zezwolono na zebranie danych dot. rasy

§ dane dla pacjentów otrzymujących nintedanib 150 mg/BID oraz nintedanib 150 mg/BID + pirfenidon 200-600 mg/TID

\* dane dla pacjentów otrzymujących nintedanib 100 mg/BID oraz nintedanib 100 mg/BID + pirfenidon 200-600 mg/TID

# dane dla pacjentów otrzymujących placebo oraz placebo + pirfenidon 600 mg/TID

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego, spadek FVC jako procent wartości przewidywanej, zgon z przyczyn oddechowych, czy zaostrzenie choroby. W badaniu Ogura 2014 oceniano występowanie działań niepożądanych oraz kinetykę leku.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach nintedanibu włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Wg du Bois 2012 w badaniach dotyczących chorób sierocych wybór punktu końcowego, jakim jest zgon z dowolnej przyczyny wydaje się być pozbawiony realizmu.<sup>17</sup> Wybór zastępczych oraz złożonych punktów końcowych do oceny skuteczności leków w idiopatycznym włóknieniu płuc był wielokrotnie stosowany i zaakceptowany.<sup>18</sup> Stwierdzono, iż w badaniach III fazy pomiar czynności płuc (w tym FVC) u pacjentów z IPF jest klinicznie istotnym punktem końcowym i nie powinien być uznawany za zastępczy punkt końcowy.<sup>17</sup> Pomiar zmiany natężonej pojemności życiowej płuc jest powszechnie stosowany oraz akceptowany, także przez opiniotwórcze stowarzyszenia (m. in. AST, ERS) oraz agencje regulacyjne. FVC uznawane jest za łatwe do pomiaru w praktyce klinicznej, a przy tym zapewnia najbardziej wystandardyzowany oraz obiektywny sposób monitorowania progresji choroby.<sup>17,18,19</sup> Wykazano, iż niska wartość natężonej pojemności życiowej płuc oraz spadek natężonej pojemności życiowej płuc jest skorelowana z innymi parametrami związanymi z IPF, w tym z pomiarami duszności i jakością życia związaną ze zdrowiem.<sup>17</sup> Ponadto spadek FVC o >5% i >10% wartości przewidywanej w ciągu 6 lub 12 miesięcy związany jest z krótszym czasem przeżycia.<sup>17,20</sup>

**Tab. 12 Porównanie punktów końcowych badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
INPULSIS-1, INPULSIS-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (ml/rok);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego ostrego zaostrzenia*;</li> <li>- wynik kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)*;</li> <li>- spadek FVC jako procent wartości przewidywanej oraz w ml;</li> <li>- spadek FVC o mniej niż 5% i mniej niż 10% wartości przewidywanej;</li> <li>- ryzyko zaostrzenia;</li> <li>- zmiana wyniku SGRQ**;</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych oraz w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo;</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
TOMORROW	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) (l/rok);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek FVC i DL<sub>CO</sub> jako procent wartości przewidywanej;</li> <li>- zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO<sub>2</sub>) i całkowitej pojemności płuc;</li> <li>- dystans osiągnięty w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>- wynik kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ)*;</li> <li>- spadek FVC o więcej niż 10% wartości przewidywanej lub 200 ml;</li> <li>- spadek SpO<sub>2</sub> o więcej niż 4%;</li> <li>- zaostrzenie choroby;</li> <li>- przeżycie po 52 tyg.;</li> <li>- zgon z przyczyn oddechowych;</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Ogura 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane;</li> <li>- parametry farmakokinetyczne;</li> <li>- FVC, FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub></li> </ul>	

\* Definiowane jako niewyjaśnione pogorszenie i nasilenie duszności w ciągu poprzednich 30 dni, nowe rozproszone nacieki w płucach w obrazie TKWR, lub rozwój zaburzeń miąższowych bez odmy opłucnowej lub płyn w jamie opłucnowej (nowe obszary mlecznego szkła) od poprzedniej wizyty; wykluczenie wszystkich znanych przyczyn zaostrzenia (zakażenie, niewydolność serca, zator płucny, uszkodzenie płuc).

\*\*Możliwa punktacja 0-100 pkt, niższa punktacja odpowiada lepszej jakości życia; minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 pkt.

#### 4.2.4.1 Kwestionariusz św. Jerzego (SGRQ)

Jednym z podstawowych narzędzi oceny jakości życia w chorobach płuc jest kwestionariusz św. Jerzego, który w Polsce został zwalidowany w 1999 roku.<sup>21</sup> Zawiera on 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Poszczególne odpowiedzi na pytania przypisana jest odpowiednia ilość punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku SGRQ. Wyniki kwestionariusza mogą mieścić się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym 0 odpowiada najwyżej, a 100 – najniższej jakości życia. Minimalna klinicznie istotna zmiana wyniku SGRQ to 4 punkty.<sup>22,23</sup>



## 4.2.5 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność nintedanibu w porównaniu z placebo oceniano w 3 badaniach RCT: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW.

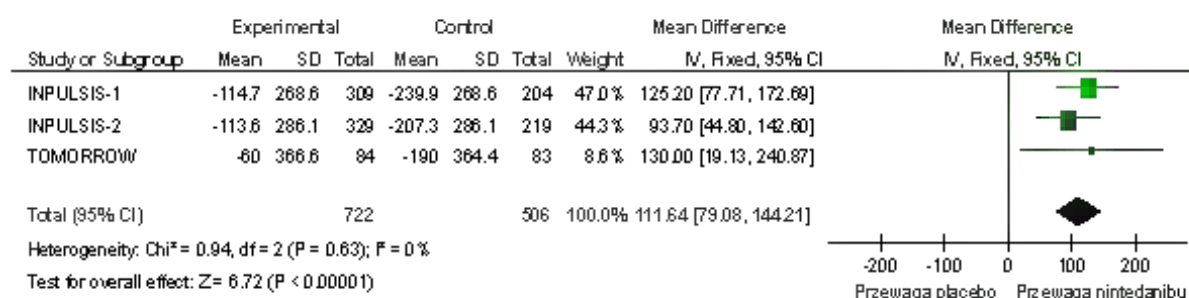
### 4.2.5.1 Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)

Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc oceniany był za pomocą testów spirometrycznych wg kryteriów ATS/ERS w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. Metaanaliza danych wykazała u pacjentów leczonych nintedanibem mniejszy roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc o średnio 111,64 ml/rok (95% CI: 79,08; 144,21;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (Tab. 13, Ryc. 2).

**Tab. 13 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
INPULSIS-1	-114,7	268,6	309	-239,9	268,6	204	<b>111,64 (79,08; 144,21)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
INPULSIS-2	-113,6	286,1	329	-207,3	286,1	219	
TOMORROW	-60,0	366,6	84	-190,0	364,4	83	

**Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**



### 4.2.5.2 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc

We wszystkich badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu skuteczności analizowano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc w jednostkach objętości oraz jako procentową zmianę przewidywanej wartości przez 52 tygodnie.

Metaanaliza danych wykazała, że spadek FVC był mniejszy o średnio 113,26 ml (95% CI: 86,69; 139,82;  $p < 0,001$ ) oraz średnio o 3,3% wartości przewidywanej FVC (95% CI:

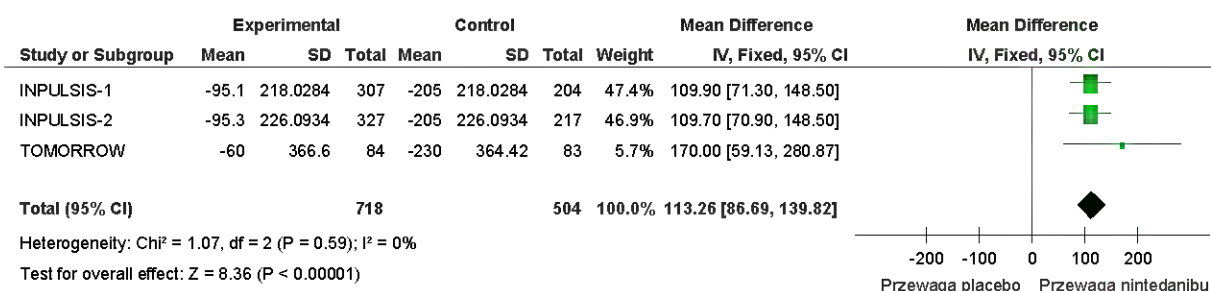


2,52; 4,07;  $p < 0,001$ ) u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (Tab. 14, Ryc. 3, Ryc. 4).

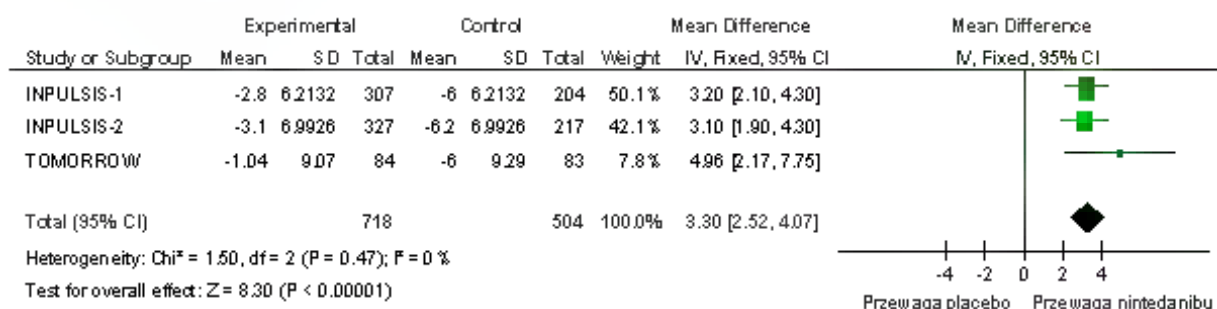
**Tab. 14 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>FVC (ml)</b>							
INPULSIS-1	-95,1	218,03	307	-205	218,03	204	<b>113,26 (86,69; 139,82)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
INPULSIS-2	-95,3	226,09	327	-205	226,09	217	
TOMORROW	-60	366,6	84	-230	364,42	83	
<b>FVC (%)</b>							
INPULSIS-1	-2,8	6,21	307	-6,0	6,21	204	<b>3,30 (2,52; 4,07)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
INPULSIS-2	-3,1	6,99	327	-6,2	6,99	217	
TOMORROW	-1,04	9,07	84	-6,0	9,29	83	

**Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (ml).**



**Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%).**



#### 4.2.5.3 Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego

We wszystkich badaniach oceniano zmianę jakości życia na końcu leczenia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Możliwy całkowity wynik końcowy SGRQ mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym niższa punktacja świadczy o lepszej jakości życia (minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 punkty).

W badaniu TOMORROW stwierdzono spadek całkowitego wyniku SGRQ w grupie nintedanibu o 0,66 punktu (vs wzrost o 5,46 pkt w grupie placebo,  $p=0,007$ ). W badaniu INPULSIS-2 zaobserwowano mniejszy wzrost punktacji SGRQ w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (2,8 vs 5,48), natomiast w badaniu INPULSIS-1 nie stwierdzono istotnych różnic pod względem zmiany całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami nintedanibu i placebo. Metaanaliza danych dla wszystkich badań wykazała mniejszą zmianę całkowitego wyniku SGRQ w grupie nintedanibu (lepsza jakość życia), jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (MD=-2,41; 95% CI: -5,27; 0,45;  $p=0,1$ ; Tab. 15; Ryc. 5).

Analizy dla poszczególnych domen kwestionariusza wykazały:

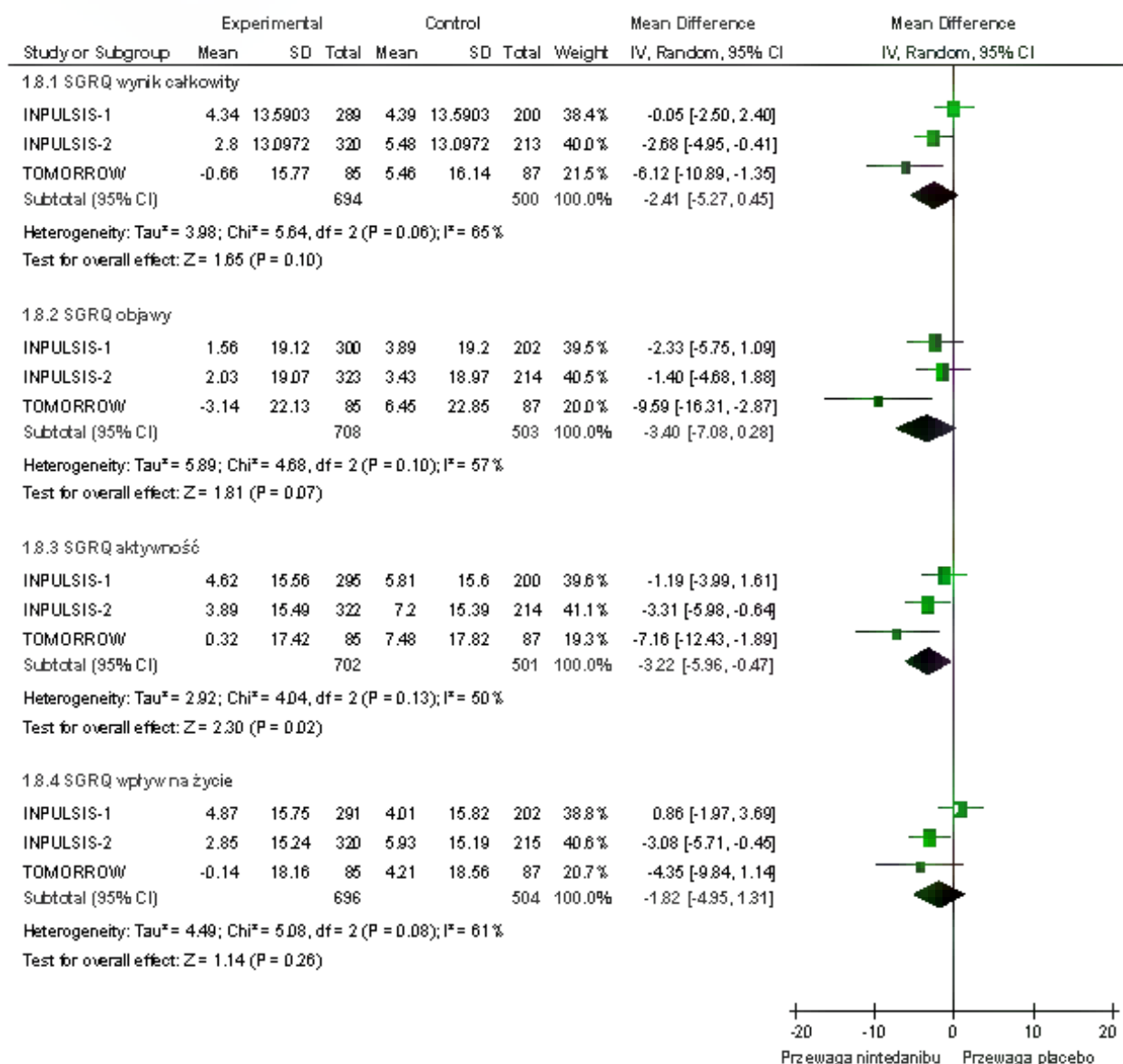
- tendencję do uzyskiwania mniejszego wyniku kwestionariusza w domenie objawów w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (MD=-3,40; 95% CI: -7,08; 0,28;  $p=0,07$ ),
- istotnie mniejszą punktację w domenie aktywności SGRQ osiąganą w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (MD=-3,22; 95% CI: -5,96; -0,47;  $p=0,02$ ),
- brak istotnej różnicy wyniku domeny wpływu na życie pomiędzy grupami (MD=-1,82; 95% CI: -4,95; 1,31;  $p=0,26$ ; Tab. 15; Ryc. 5).

Dane dla wszystkich analiz dotyczących jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), dlatego należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

**Tab. 15 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego – średnia zmiana wyniku SGRQ.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>całkowity wynik SGRQ</b>							
<b>INPULSIS-1</b>	4,34	13,59	289	4,39	13,59	200	<b>-2,41 (-5,27; 0,45)</b> <b>p=0,1</b> <b>I<sup>2</sup>=65%</b>
<b>INPULSIS-2</b>	2,8	13,1	320	5,48	13,1	213	
<b>TOMORROW</b>	-0,66	15,77	85	5,46	16,14	87	
<b>domena: objawy</b>							
<b>INPULSIS-1</b>	1,56	19,12	300	3,89	19,2	202	<b>-3,40 (-7,08; 0,28)</b> <b>p=0,07</b> <b>I<sup>2</sup>=57%</b>
<b>INPULSIS-2</b>	2,03	19,07	323	3,43	18,97	214	
<b>TOMORROW</b>	-3,14	22,13	85	6,45	22,85	87	
<b>domena: aktywność</b>							
<b>INPULSIS-1</b>	4,62	15,56	295	5,81	15,6	200	<b>-3,22 (-5,96; -0,47)</b> <b>p=0,02</b> <b>I<sup>2</sup>=50%</b>
<b>INPULSIS-2</b>	3,89	15,49	322	7,2	15,39	214	
<b>TOMORROW</b>	0,32	17,42	85	7,48	17,82	87	
<b>domena: wpływ na życie</b>							
<b>INPULSIS-1</b>	4,87	15,75	291	4,01	15,82	202	<b>-1,82 (-4,95; 1,31)</b> <b>p=0,26</b> <b>I<sup>2</sup>=61%</b>
<b>INPULSIS-2</b>	2,85	15,24	320	5,93	15,19	215	
<b>TOMORROW</b>	-0,14	18,16	85	4,21	18,56	87	

**Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego.**



W badaniu TOMORROW oceniano także poprawę wyniku kwestionariusza św. Jerzego o co najmniej 4 punkty, co uznaje się za klinicznie istotną zmianę. W grupie nintedanibu stwierdzono poprawę wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty u 29,1% pacjentów, a w grupie placebo u 16,1% pacjentów (p=0,03). Szansa osiągnięcia omawianego punktu końcowego była znamienne większa w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=2,14; 95% CI: 1,02; 4,47; p=0,0435; Tab. 16).

**Tab. 16 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>TOMORROW</b>	25	86	29,1	14	87	16,1	0,03	<b>2,14</b> <b>(1,02; 4,47)</b> <b>p=0,0435</b>	<b>12,98</b> <b>(0,66; 25,30)</b> <b>p=0,0389</b>

#### 4.2.5.4 Odsetek pacjentów reagujących na leczenie

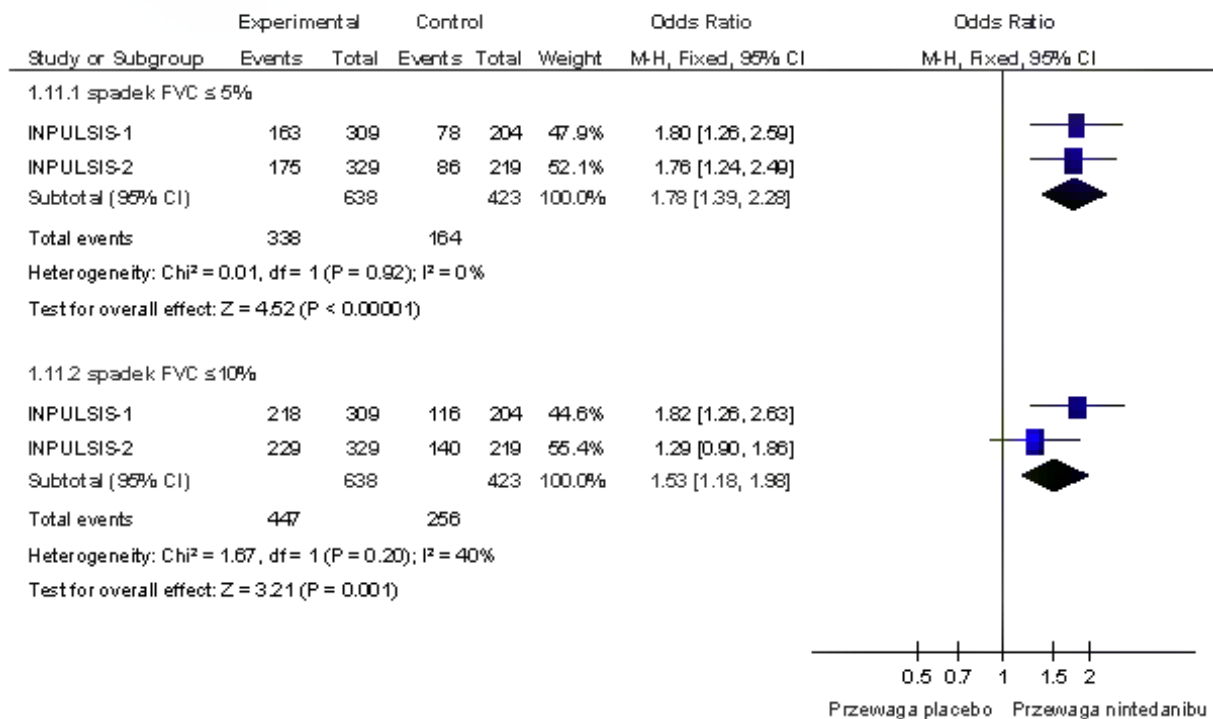
W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 52 tyg. terapii określano na podstawie 2 kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)  $\leq$  5% wartości przewidywanej lub bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)  $\leq$  10% wartości przewidywanej.

Szansa uzyskania spadku natężonej pojemności płuc nie większego niż 5% wartości przewidywanej była większa w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=1,78; 95% CI: 1,39; 2,28;  $p < 0,001$ ; Tab. 17; Ryc. 6). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 53% pacjentów z grupy nintedanibu i 38,8% pacjentów z grupy placebo. W przypadku, gdy kryterium był spadek FVC  $\leq$  10% wartości przewidywanej, więcej pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy: 70,1% pacjentów leczonych nintedanibem i 60,5% pacjentów z grupy placebo (OR=1,53; 95% CI: 1,18; 1,98;  $p < 0,001$ ; Tab. 17; Ryc. 6).

**Tab. 17 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
spadek FVC $\leq$ 5%									
<b>INPULSIS-1</b>	163	309	52,8	78	204	38,2	0,001	<b>1,78</b> <b>(1,39; 2,28)</b>	<b>0,14</b> <b>(0,08; 0,20)</b>
<b>INPULSIS-2</b>	175	329	53,2	86	219	39,3	0,001	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
spadek FVC $\leq$ 10%									
<b>INPULSIS-1</b>	218	309	70,6	116	204	56,9	0,001	<b>1,53</b> <b>(1,18; 1,98)</b>	<b>0,10</b> <b>(0,04; 0,15)</b>
<b>INPULSIS-2</b>	229	329	69,6	140	219	63,9	0,165	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>

**Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie**



#### 4.2.5.5 Zgon

W badaniu TOMORROW oraz badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano jako punkt końcowy zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn oddechowych w czasie 52 tyg. badania. W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także nastąpienie zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo. W publikacji dane dotyczące zgonów dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 przedstawiano łącznie.

Metaanaliza danych dla badań TOMORROW i INPULSIS wykazała:

- brak znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,70; 95% CI: 0,45; 1,09; p=0,12; Tab. 18; Ryc. 7);
- tendencję w kierunku mniejszej szansy wystąpienia zgonu z przyczyn oddechowych u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,62; 95% CI: 0,36; 1,08; p=0,09; Tab. 18; Ryc. 8).

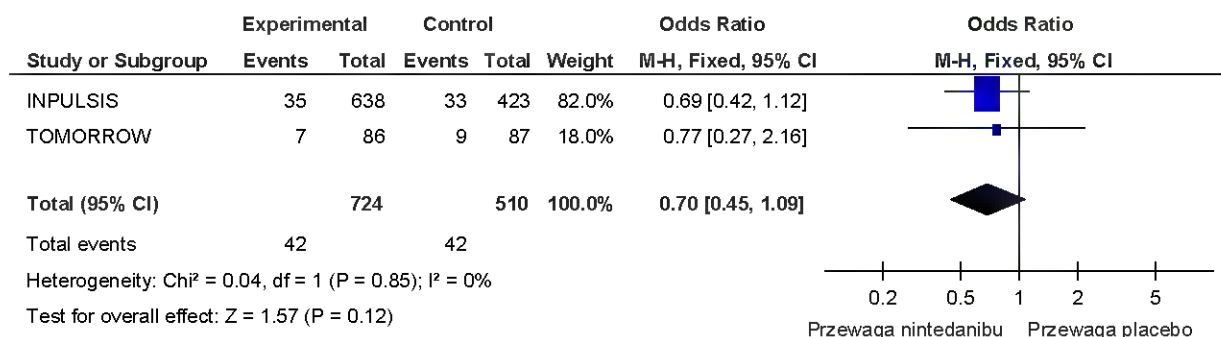
Analiza danych z badań INPULSIS wskazała na tendencję do mniejszej szansy wystąpienia zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,60; 95% CI: 0,34; 1,05; p=0,075; Tab. 18).

**Tab. 18 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zgon.**

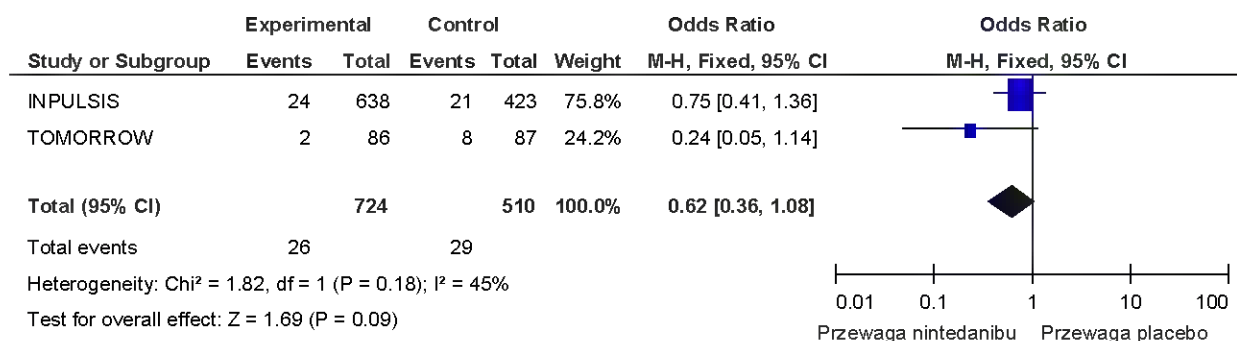
Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zgon z dowolnej przyczyny									
INPULSIS*	35	638	5,5	33	423	7,8	0,159	<b>0,70</b> <b>(0,45; 1,09)</b> <b>p=0,12</b>	-
TOMORROW	7	86	8,1	9	87	10,3	>0,05		
zgon z przyczyn oddechowych									
INPULSIS*	24	638	3,8	21	423	5,0	0,354	<b>0,62</b> <b>(0,36; 1,08)</b> <b>p=0,09</b>	-
TOMORROW	2	86	2,3	8	87	9,2	0,06		
zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo									
INPULSIS*	24	638	3,8	26	423	6,1	0,077	<b>0,60</b> <b>(0,34; 1,05)</b> <b>p=0,075</b>	-

\*wyniki podane łącznie dla badania INPULSIS-1 i INPULSIS-2

**Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.**



**Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn oddechowych.**



#### 4.2.5.6 Częstość występowania ostrych zaostrzeń

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano częstość występowania ostrych zaostrzeń w ciągu roku u pacjentów z IPF. Łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 wskazała na tendencję do mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (RR=0,65; 95% CI: 0,39; 1,06; p=0,08; Tab. 19; dane podane za publikacją). W badaniu TOMORROW stwierdzono, iż częstość występowania ostrych zaostrzeń w ciągu roku była mniejsza w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (RR= 0,16; 95% CI: 0,03; 0,70; Tab. 19; dane podane za publikacją).

Ze względu na ograniczoną ilość danych nie przeprowadzono metaanalizy dla badań INPULSIS i TOMORROW.

**Tab. 19 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			RR (95% CI) p*
	n	N	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat	n	N	Częstość występowania ostrych zaostrzeń/100 pacjentolat	
INPULSIS-1	19	309	6,6	11	204	5,6	1,17 (0,56; 2,46) p=0,68
INPULSIS-2	12	329	3,9	21	219	10,2	0,38 (0,19; 0,77) p=0,007
INPULSIS**	31	638	5,2	32	423	8	0,65 (0,39; 1,06) p=0,08
TOMORROW	b.d.	86	2,4	b.d.	87	15,7	0,16 (0,03; 0,70)

\*za publikacją

\*\*łączne dane dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2

#### 4.2.5.7 Co najmniej jedno ostre zaostrzenie

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 analizowano wystąpienie co najmniej jednego ostrego zaostrzenia u pacjentów z IPF. Metaanaliza danych wykazała brak znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego zaostrzenia u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo, jednak dane charakteryzowały się bardzo dużą heterogenicznością (Tab. 20, I<sup>2</sup>=79%). Wykres metaanalizy przedstawiono poglądowo w aneksie (rozdział 8.12).



**Tab. 20 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	19	309	6,1	11	204	5,4	0,848	<b>0,64</b> <b>(0,20; 2,00)</b>	-
INPULSIS-2	12	329	3,6	21	219	9,6	0,006	<b>p=0,44</b> <b>I<sup>2</sup>=79%</b>	-

Wszystkie zgłoszone zaostrzenia zostały ocenione przez specjalnie powołaną niezależną komisję na podstawie kryteriów określonych w protokole badania i zostały sklasyfikowane jako „potwierdzone zaostrzenie”, „podejrzenie zaostrzenia”, „brak ostrego zaostrzenia IPF” oraz „brak wystarczających danych do oceny”. W Tab. 21 zestawiono wyniki dotyczące występowania co najmniej jednego zaostrzenia w badaniach INUPLSIS po ocenie przez ekspertów. Analiza wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podejrzenia zaostrzenia u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo.

Analiza danych dla potwierdzonego zaostrzenia lub podejrzenia zaostrzenia wykazała znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,32; 95% CI: 0,16; 0,64; p=0,002; Tab. 22).

Tab. 21 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).

Klasyfikacja z a- ostrzenia	Badanie*	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Potwierdzone	INPULSIS	4	638	0,6	4	423	0,9	0,72	0,66 (0,16; 2,66) p=0,56	.
Podejrzenie	INPULSIS	8	638	1,3	20	423	4,7	0,001	0,26 (0,11; 0,59) p=0,001	-3,47 (-5,67; -1,28) p=0,002
Brak zaostrzenia	INPULSIS	19	638	3,0	12	423	2,8	1	1,05 (0,50; 2,19) p=0,894	.
Brak danych do oceny	INPULSIS	1	638	0,2	1	423	0,2	1	0,66 (0,04; 10,62) p=0,771	.

\*Łączne dane dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2

Tab. 22 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno potwierdzone zaostrzenie lub podejrzenie zaostrzenia (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).

Badanie*	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS	12	638	1,9	24	423	5,7	0,001	0,32 (0,16; 0,64) p=0,002	-3,79 (-6,24; -1,35) p=0,002

\*Łączne dane dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2

#### 4.2.5.8 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia

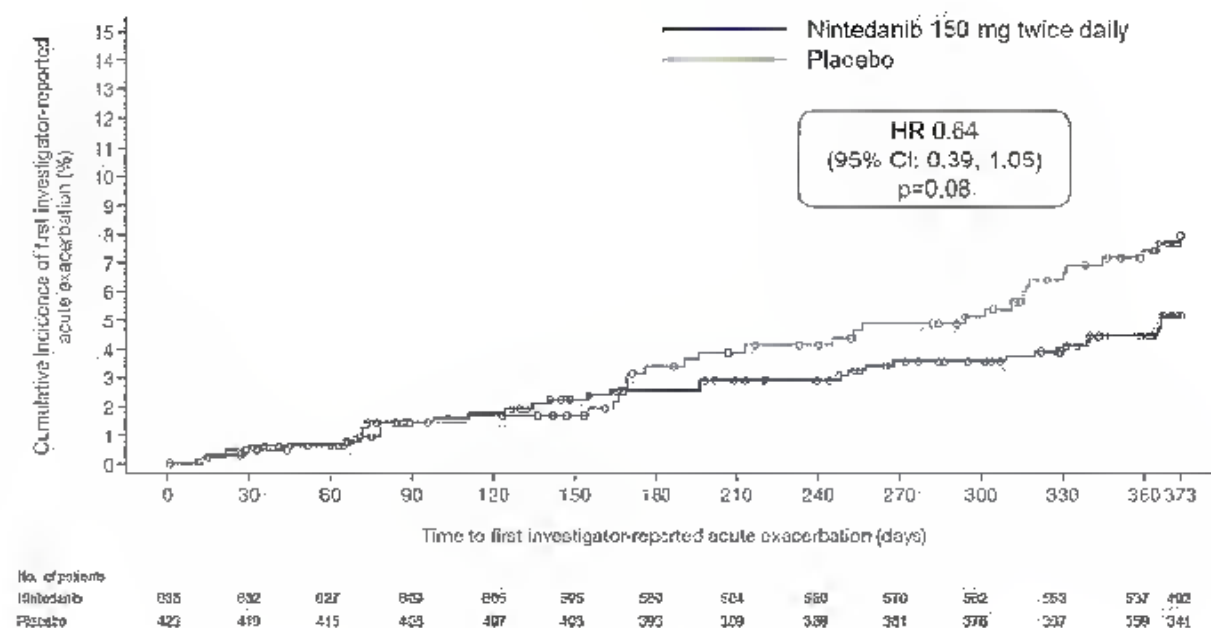
W badaniu INPULSIS-1 czas do pierwszego ostrego zaostrzenia nie różnił się istotnie pomiędzy grupami nintedanibu i placebo (HR=1,15; 95% CI: 0,54; 2,42; p=0,67). Natomiast w badaniu INPULSIS-2 stwierdzono dłuższy czas do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF u pacjentów leczony nintedanibem w porównaniu z placebo (HR=0,38; 95% CI: 0,19; 0,77; p=0,005).

Łączna analiza danych z 2 badań wykazała tendencję do dłuższego czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (HR=0,64; 95% CI: 0,39; 1,05; p=0,08; Ryc. 9).

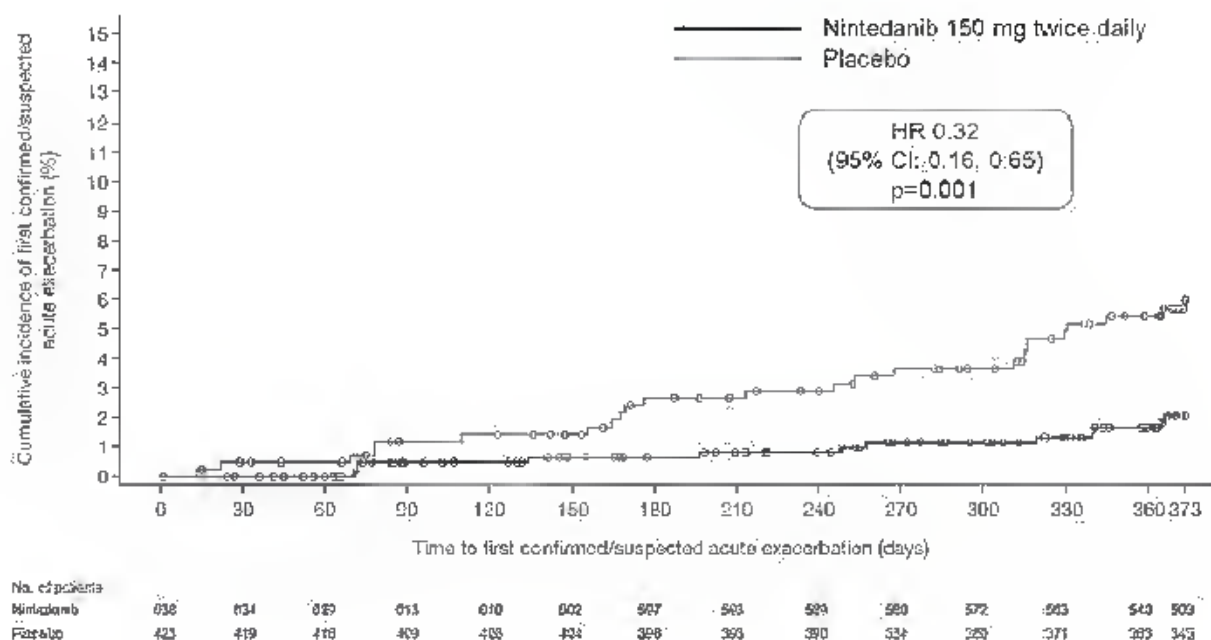
Wszystkie zgłoszone zaostrzenia zostały ocenione przez specjalnie powołaną niezależną komisję na podstawie kryteriów określonych w protokole badania i zostały sklasyfikowane jako „potwierdzone zaostrzenie”, „podejrzanie zaostrzenia”, „brak ostrego zaostrzenia IPF” oraz „brak wystarczających danych do oceny”. Analiza czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonego zaostrzenia lub podejrzenia zaostrzenia wykazała przewagę nintedanibu nad placebo (HR=0,32; 95% CI: 0,16; 0,65; p=0,001; Ryc. 10).

Dane dotyczące czasu do pierwszego zaostrzenia podano za publikacją.

Ryc. 9 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.<sup>10</sup>



Ryc. 10 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.<sup>10</sup>



#### 4.2.5.9 Zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku

W badaniu TOMORROW oceniano zmianę saturacji tlenowej krwi (SpO<sub>2</sub>) w spoczynku po 52 tyg. terapii. Analiza wyników wykazała mniejszy o średnio 1,11% (95% CI: 0,10; 2,12; p=0,033; Tab. 23) spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku w grupie pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

Tab. 23 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku.

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
TOMORROW	-0,18	3,32	85	-1,29	3,41	85	1,11 (0,10; 2,12) p=0,033

W badaniu TOMORROW oceniano także spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono spadek SpO<sub>2</sub> o więcej niż 4% był mniejszy w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (p=0,03). Analiza danych wykazała tendencję do mniejszej szansy osiągnięcia punktu końcowego w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,31; 95% CI: 0,08; 1,18; p=0,0866; Tab. 24).

**Tab. 24 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW	3	85	3,6	9	85	11	0,03	0,31 (0,08; 1,18) p=0,0866	-

**4.2.5.10 Zmiana całkowitej pojemności płuc**

W badaniu TOMORROW oceniano zmianę całkowitej pojemności płuc na końcu badania. Analiza danych wykazała, iż zmiana całkowitej pojemności płuc była mniejsza o średnio 0,36 l (95% CI: 0,14; 0,58; p=0,0018; Tab. 25) u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo.

**Tab. 25 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana całkowitej pojemności płuc.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
TOMORROW	0,12	0,74	85	-0,24	0,74	85	0,36 (0,14; 0,58) p=0,0018

**4.2.5.11 Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej lub > 200 ml**

Spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% wartości przewidywanej lub większy niż 200 ml oceniano w badaniu TOMORROW. Analiza danych wykazała, iż szansa wystąpienia punktu końcowego była mniejsza w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,40; 95% CI: 0,20; 0,77; p=0,0062; Tab. 26).

**Tab. 26 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% wartości przewidywanej lub większy niż 200 ml.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW	20	84	23,8	37	84	44	p=0,004	0,40 (0,20; 0,77) p=0,0062	-20,24 (-34,23; -6,25) p=0,0046

#### 4.2.6 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo oceniano w 4 badaniach RCT: INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW oraz Ogura 2014. Czas trwania terapii w badaniach INPULSIS oraz TOMORROW wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 – 28 dni. Ze względu na różny czas terapii metaanalizy przeprowadzono jedynie dla badań INPULSIS i TOMORROW, natomiast wyniki krótkookresowego badania Ogura 2014 przedstawiono oddzielnie w rozdziale 4.2.7.

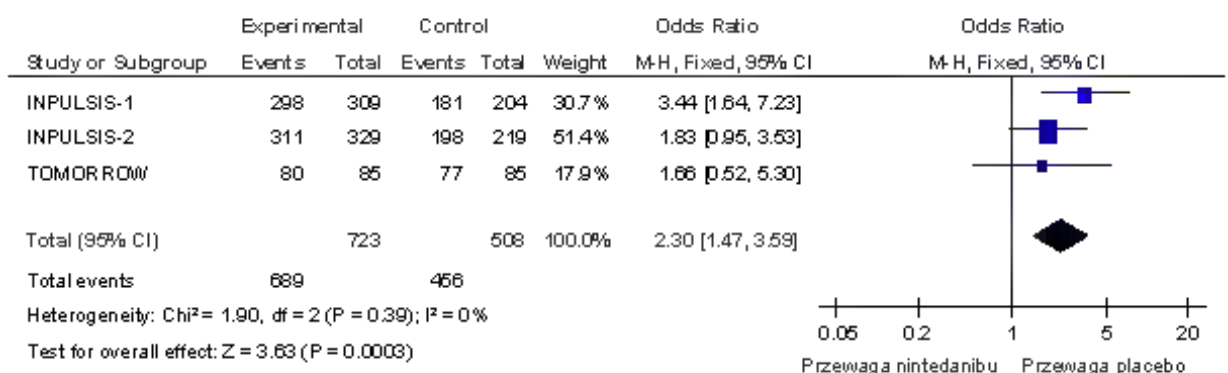
##### 4.2.6.1 Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w populacji leczonej nintedanibem i placebo. Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=2,30; 95% CI: 1,47; 3,59;  $p < 0,001$ ; Tab. 27; Ryc. 11).

**Tab. 27 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	298	309	96,4	181	204	88,7	0,001	<b>2,30</b> <b>(1,47; 3,59)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,06</b> <b>(0,02; 0,09)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
INPULSIS-2	311	329	94,5	198	219	90,4	0,089		
TOMORROW	80	85	94,1	77	85	90,6	0,565		

**Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**



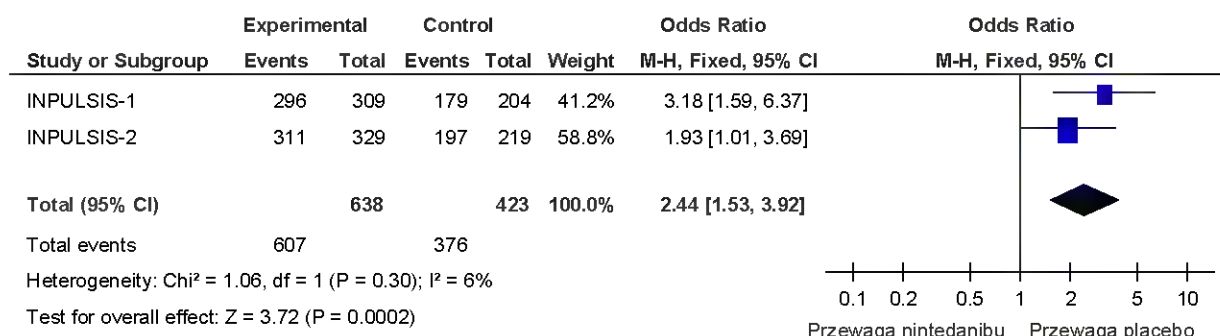
W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 określano także częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego z wyjątkiem progresji IPF (pogorszenie choroby i wystąpienie zaostrzenia). Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo

stwo wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego z wyjątkiem progresji IPF u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=2,44; 95% CI: 1,53; 3,92;  $p<0,001$ ; Tab. 28; Ryc. 12).

**Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	296	309	95,8	179	204	88,7	0,001	2,44 (1,53; 3,92)	0,06 (0,03; 0,10)
INPULSIS-2	311	329	94,5	197	219	90,0	0,064	$p<0,001$	$p<0,001$

**Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.**



#### 4.2.6.2 Poważne zdarzenie niepożądane

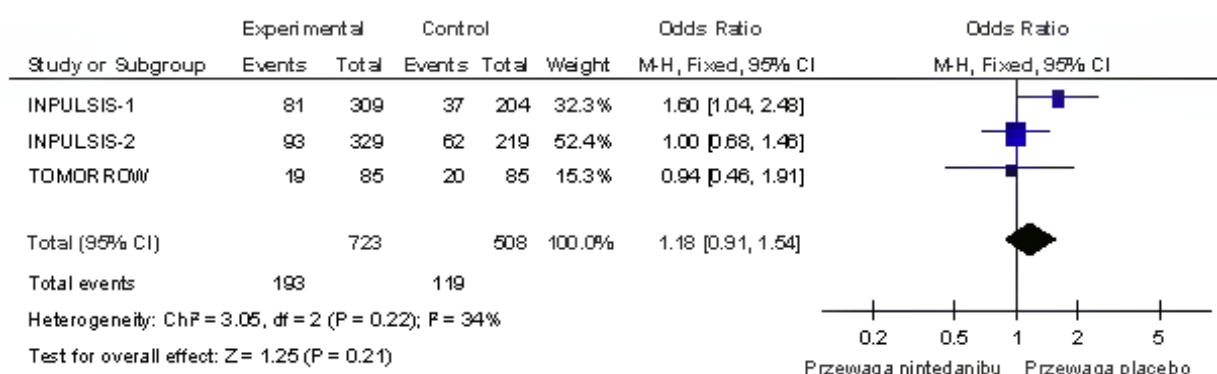
Poważne zdarzenia niepożądane analizowano we wszystkich badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu. Zostały one zdefiniowane jako powodujące niezdolność do pracy lub niezdolność do wykonywania codziennych czynności.

Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=1,18; 95% CI: 0,91; 1,54;  $p=0,21$ ; Tab. 29; Ryc. 13).

**Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
IMPULSIS-1	81	309	26,2	37	204	18,1	0,033	<b>1,18</b> <b>(0,91; 1,54)</b> <b>p=0,21</b>	-
IMPULSIS-2	93	329	28,3	62	219	28,3	0,991		
TOMORROW	19	85	22,4	20	85	23,5	1		

**Ryc. 13 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.**



#### 4.2.6.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

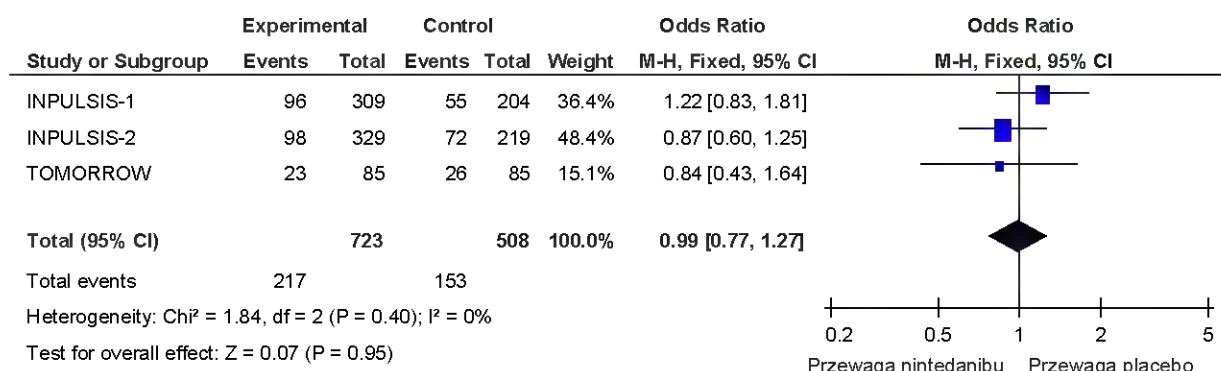
Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich analizowanych badaniach. Łączna analiza danych wykazała brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,99; 95% CI: 0,77; 1,27; p=0,95; Tab. 30; Ryc. 14).

**Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
IMPULSIS-1	96	309	31,1	55	204	27,0	0,318	<b>0,99</b> <b>(0,77; 1,27)</b> <b>p=0,95</b>	-
IMPULSIS-2	98	329	29,8	72	219	32,9	0,444		
TOMORROW	23	85	27,1	26	85	30,6	0,735		



**Ryc. 14 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.**



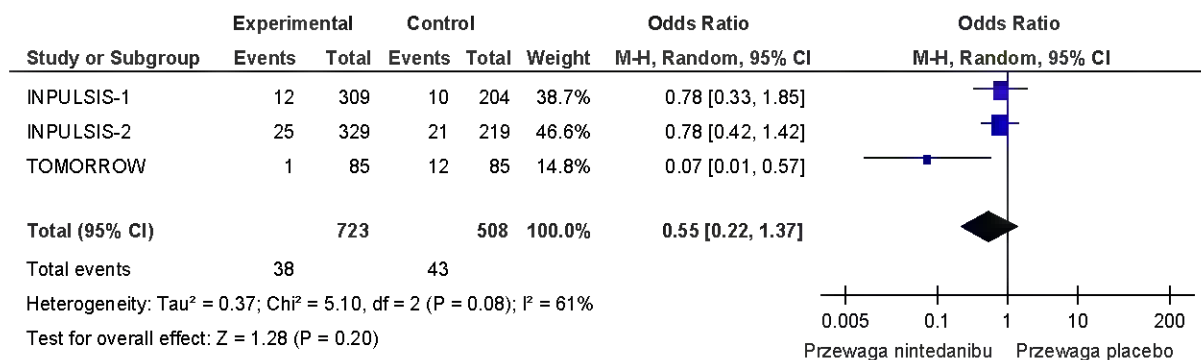
#### 4.2.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Metaanaliza danych z badań INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW wskazała na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,55; 95% CI: 0,22; 1,37; p=0,2; Tab. 31; Ryc. 15).

**Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INPULSIS-1	12	309	3,9	10	204	4,9	0,658	0,55 (0,22; 1,37) p=0,2	-
INPULSIS-2	25	329	7,6	21	219	9,6	0,434		
TOMORROW	1	85	1,2	12	85	14,1	0,002		

**Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.**



#### 4.2.6.5 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniach nintedanibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniano odsetek osób przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza danych wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,52; 95% CI: 1,12; 2,07; p=0,007).

U pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo stwierdzono istotnie większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia u z powodu zaburzeń układu pokarmowego (OR=7,01; 95% CI: 3,16; 15,53; p<0,001), biegunki (OR=24,34; 95% CI: 1,40; 422,32; p=0,028) oraz z powodu wyników badań radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych lub fizykalnych (OR=6,11; 95% CI: 1,41; 26,47; p=0,02).

Łączna analiza danych wykazała brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie rezygnacji z leczenia z powodu zaburzeń serca, zaburzeń ogólnych związanych ze stosowaną terapią oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (p≥0,05).

Stwierdzono natomiast, iż prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu zaburzeń układu oddechowego było mniejsze u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,44; 95% CI: 0,26; 0,74; p=0,002).

Dane dotyczące rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych.

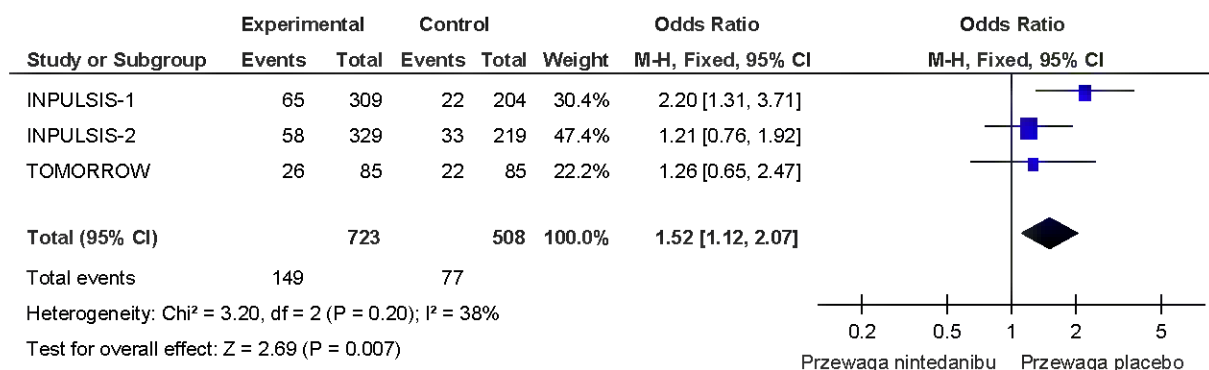
Powód rezygnacji	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Działania niepożądane	INPULSIS-1	65	309	21,0	22	204	10,8	0,003	<b>1,52</b> <b>(1,12; 2,07)</b> <b>p=0,007</b>	<b>0,06</b> <b>(0,02; 0,10)</b> <b>p=0,005</b>	Ryc. 16
	INPULSIS-2	58	329	17,6	33	219	15,1	0,483			
	TOMORROW	26	85	30,6	22	85	25,9	0,61			
Zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia związane z klatką piersiową i śródpiersiem	INPULSIS-1	12	309	3,9	10	204	4,9	0,658	<b>0,44</b> <b>(0,26; 0,74)</b> <b>p=0,002</b>	<b>-0,04</b> <b>(-0,07; -0,01)</b> <b>p=0,003</b>	Ryc. 17
	INPULSIS-2	8	329	2,4	18	219	8,2	0,003			
	TOMORROW	4	85	4,7	10	85	11,8	0,161			
Zaburzenia układu pokarmowego	INPULSIS-1	26	309	8,4	3	204	1,5	0,001	<b>7,01</b> <b>(3,16; 15,53)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,07</b> <b>(0,05; 0,10)</b> <b>p&lt;0,001</b>	Ryc. 18
	INPULSIS-2	21	329	6,4	2	219	0,9	0,002			
	TOMORROW	14	85	16,5	2	85	2,4	0,003			
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	5	309	1,6	4	204	2,0	0,746	<b>0,40</b> <b>(0,16; 1,01)</b> <b>p=0,05</b>	-	Ryc. 19
	INPULSIS-2	2	329	0,6	3	219	1,4	0,393			
	TOMORROW	0	85	0,0	6	85	7,1	0,029			
Wyniki badań*	INPULSIS-1	10	309	3,2	1	204	0,5	0,057	<b>6,11</b>	<b>0,02</b>	Ryc. 20

Powód rezygnacji	Badanie	Nintedanib		Plac ebo		p	OR (0,50%; 67)	RD (0,50%; 67)	Rycina		
	INPULSIS-2	8	329	2,4	1	219	5,0	0,093	<b>1,41; 26,47</b> p=0,02	<b>0,01; 0,04</b> p=0,001	
Zaburzenia ogólne związane ze stosowaną terapią**	INPULSIS-1	8	309	2,6	3	204	1,5	0,539	<b>1,67</b> <b>(0,52; 5,36)</b>		Ryc. 21
	INPULSIS-2	2	329	0,6	1	219	0,5	1	<b>p=0,39</b>		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	TOMORROW	0	85	0,0	6	85	7,1	0,029	<b>0,07</b> <b>(0,00; 1,29)</b> p=0,074		
Biegunka	TOMORROW	10	85	11,8	0	87	0,0	0,001	<b>24,34</b> <b>(1,40; 422,32)</b> p=0,028	<b>11,76</b> <b>(4,67; 18,86)</b> p=0,001	

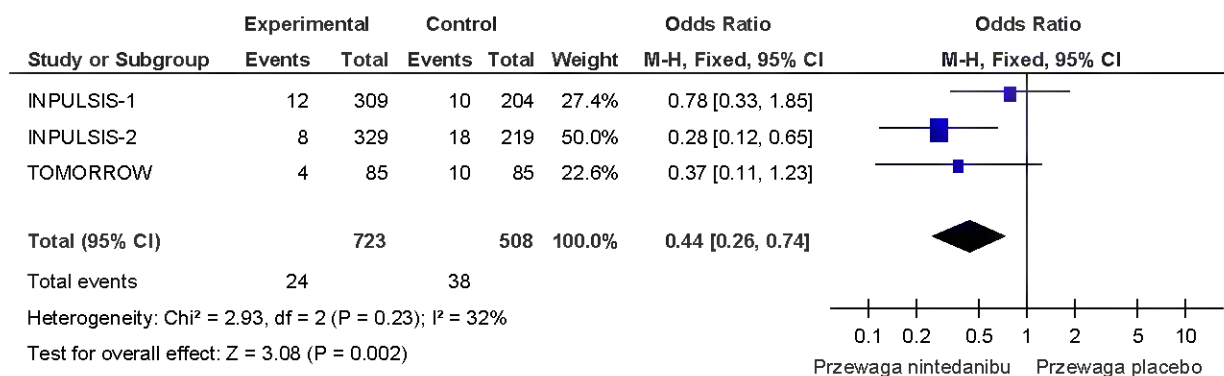
\*wyniki badań radiologicznych, laboratoryjnych, psychologicznych, fizykalnych

\*\*ból w klatce piersiowej, zmęczenie, osłabienie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia

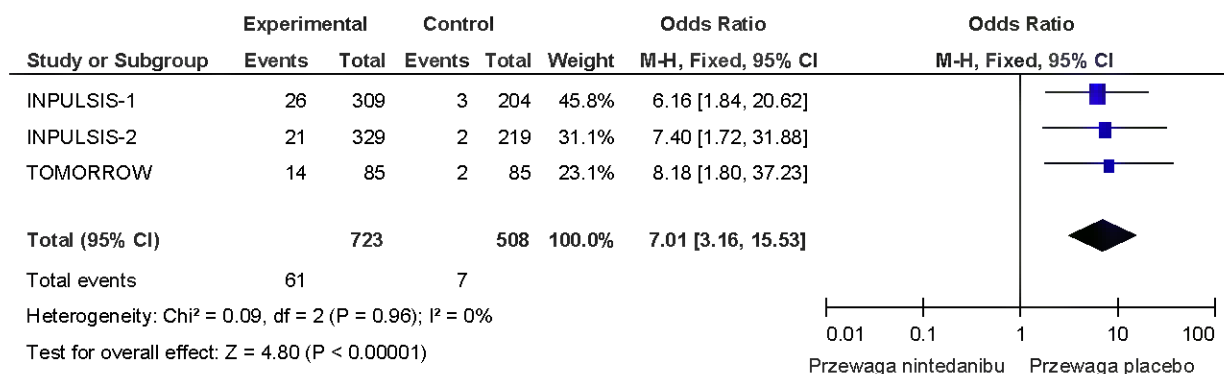
**Ryc. 16 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych**



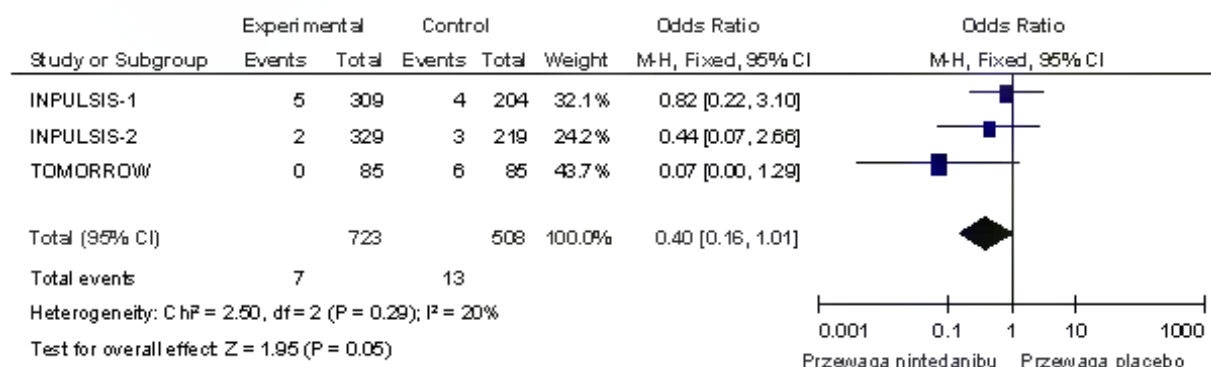
**Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu oddechowego, zaburzeń związanych z klatką piersiową i śródpiersiem.**



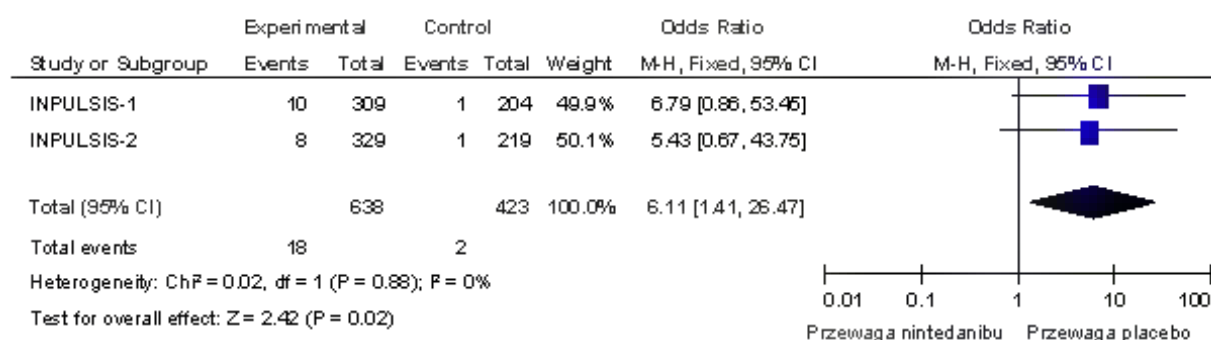
**Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu pokarmowego.**



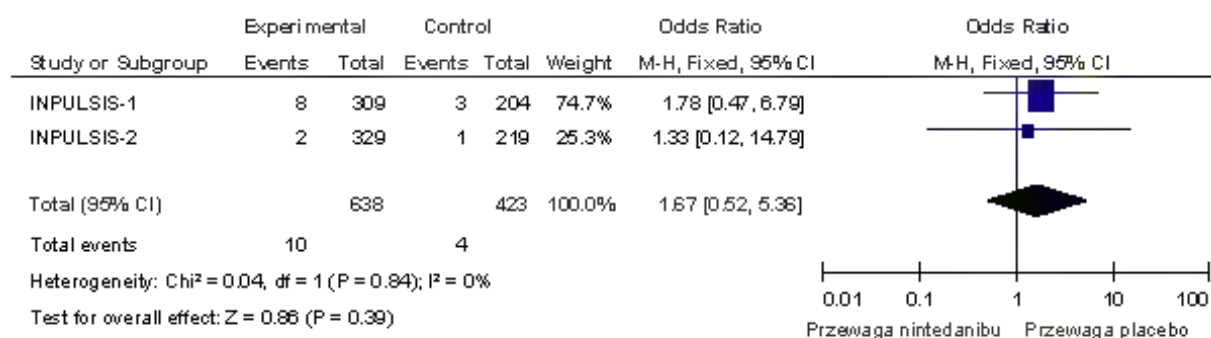
**Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń serca.**



**Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu wyników badań.**



**Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń ogólnych związanych ze stosowaną terapią.**



#### 4.2.6.6 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące u co najmniej 10% chorych z grupy nintedanibu lub placebo w co najmniej jednym z badań) u pacjentów z IPF w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW.

Analiza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy występowania: kaszlu, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, progresji IPF, bólu głowy, zmęczenia, bólu w nadbrzuszu, zmniejszenia apetytu i spadku masy ciała u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo ( $p > 0,05$ ).

Metaanaliza danych wskazała na znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo: biegunki (OR=7,27; 95% CI: 5,53; 9,54;  $p < 0,001$ ), nudności (OR=4,26; 95% CI: 2,91; 6,24);  $p < 0,001$ ) oraz wymiotów (OR=4,47; 95% CI: 2,54; 7,86;  $p < 0,001$ ). Stwierdzono natomiast mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia duszności u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,63, 95% CI: 0,43; 0,93;  $p = 0,02$ ).

Metaanalizy dotyczące kaszlu, progresji IPF oraz zmniejszenia apetytu charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych (>50%), dlatego należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością. Metaanaliza dotycząca utraty masy ciała charakteryzowała się bardzo dużą heterogenicznością danych (>75%), a jej wykres przedstawiono w celach poglądowych

w

aneksie

8.12.

**Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR 95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Biegunka	INPULSIS-1	190	309	61,5	38	204	18,6	<0,001	<b>7,27</b> <b>(5,53; 9,54)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,43</b> <b>(0,38; 0,48)</b> <b>p&lt;0,001</b>	Ryc. 22
	INPULSIS-2	208	329	63,2	40	219	18,3	<0,001			
	TOMORROW	47	85	55,3	13	85	15,3	<0,001			
Kaszel	INPULSIS-1	47	309	15,2	26	204	12,7	0,519	<b>0,81</b> <b>(0,48; 1,38)</b> <b>p=0,45</b> <b>I<sup>2</sup>=55%</b>	-	Ryc. 23
	INPULSIS-2	38	329	11,6	31	219	14,2	0,43			
	TOMORROW	8	85	9,4	17	85	20,0	0,082			
Nudności	INPULSIS-1	70	309	22,7	12	204	15,9	<0,001	<b>4,26</b> <b>(2,91; 6,24)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,17</b> <b>(0,13; 0,21)</b> <b>p&lt;0,001</b>	Ryc. 24
	INPULSIS-2	86	329	26,1	16	219	7,3	<0,001			
	TOMORROW	20	85	23,5	8	85	9,4	0,022			
Zapalenie oskrzeli	INPULSIS-1	36	309	11,7	28	204	13,7	0,497	<b>0,95</b> <b>(0,66; 1,38)</b> <b>p=0,80</b>	-	Ryc. 25
	INPULSIS-2	31	329	9,4	17	219	7,8	0,54			
	TOMORROW	9	85	10,6	11	85	12,9	0,812			
Duszności	INPULSIS-1	22	309	7,1	23	204	11,3	0,112	<b>0,63</b> <b>(0,43; 0,93)</b> <b>p=0,02</b>	<b>-0,04</b> <b>(-0,07; -0,01)</b> <b>p=0,02</b>	Ryc. 26
	INPULSIS-2	27	329	8,2	25	219	11,4	0,235			
	TOMORROW	6	85	7,1	11	85	12,9	0,307			

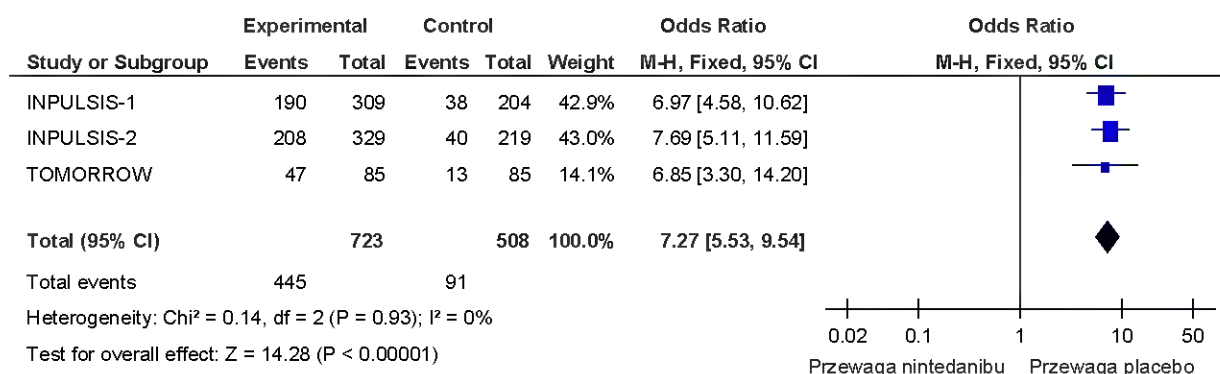


Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna.

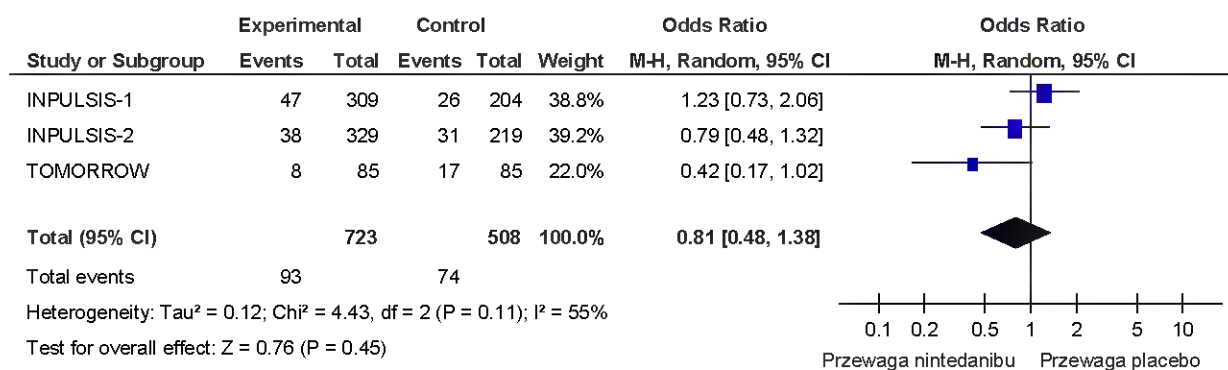
Zdarzenie	Badanie	Nintedanib		Placebo		p	OR	RD	Rycina
							95% CI	95% CI	
Zapalenie nosogardła	INPULSIS-1	39	309	12,6	34	204	16,7	0,2	Ryc. 27
	INPULSIS-2	48	329	14,6	34	219	15,5	0,807	
	TOMORROW	6	85	7,1	11	85	12,9	0,307	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	INPULSIS-1	28	309	9,1	18	204	8,8	0,743	Ryc. 28
	INPULSIS-2	30	329	9,1	24	219	11,0	0,559	
	TOMORROW	7	85	8,2	13	85	15,3	0,233	
Progresja IPF	INPULSIS-1	31	309	10,0	21	204	10,3	1	Ryc. 29
	INPULSIS-2	33	329	10,0	40	219	18,3	0,007	
	TOMORROW	4	85	4,7	11	85	12,9	0,102	
Ból głowy	TOMORROW	11	85	12,9	5	85	5,9	0,188	-
Zmęczenie	TOMORROW	9	85	10,6	7	85	8,2	0,794	-
Wymioty	INPULSIS-1	40	309	12,9	4	204	2,0	<0,001	Ryc. 30
	INPULSIS-2	34	329	10,3	7	219	3,2	0,001	
	TOMORROW	11	85	12,9	4	85	4,7	0,102	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib		Placebo		p	OR (0,50% CI)	RD (0,50% CI)	Rycina	
<b>Ból w nadbrzuchu</b>	TOMORROW	10	85	11,8	3	85	3,5	0,08	<b>3,64</b> <b>(0,97; 13,75)</b> <b>p=0,056</b>	-
	INPULSIS-1	26	309	8,4	14	204	6,9	0,615	<b>2,72</b> <b>(0,89; 8,36)</b> <b>p=0,08</b> <b>I<sup>2</sup>=73%</b>	-
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	INPULSIS-2	42	329	12,8	10	219	4,6	0,001		<b>Ryc. 31</b>
	TOMORROW	13	85	15,3	0	85	0,0	<0,001		
<b>Spadek masy ciała</b>	INPULSIS-1	25	309	8,1	13	204	6,4	0,497	<b>3,91</b> <b>(0,33; 46,59)</b> <b>p=0,28</b> <b>I<sup>2</sup>=90%</b>	-
	INPULSIS-2	37	329	11,2	2	219	0,9	<0,001		<b>Ryc. 48</b> <b>(Aneks 8.12)</b>

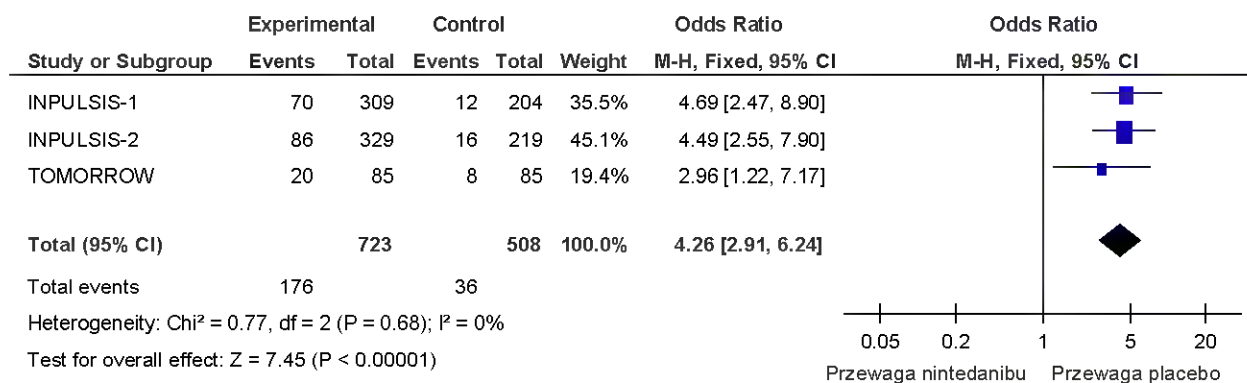
**Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: biegunka.**



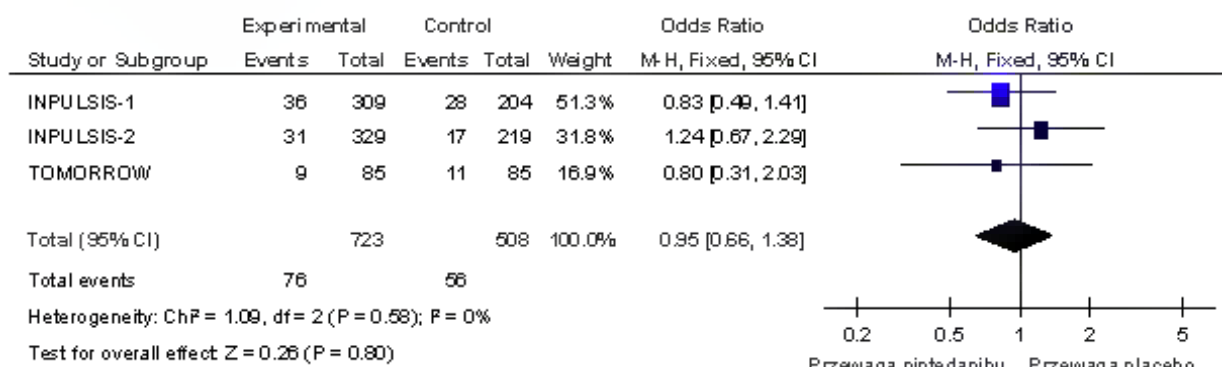
**Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: kaszel.**



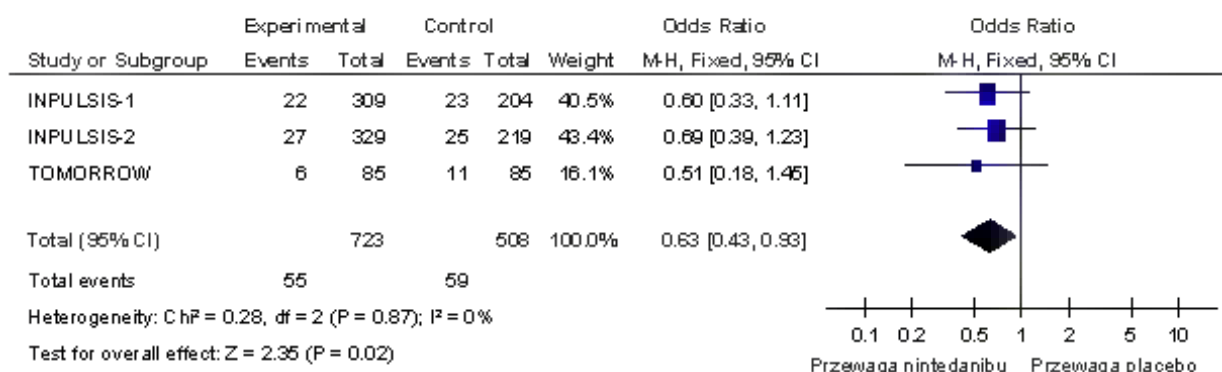
**Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: nudności.**



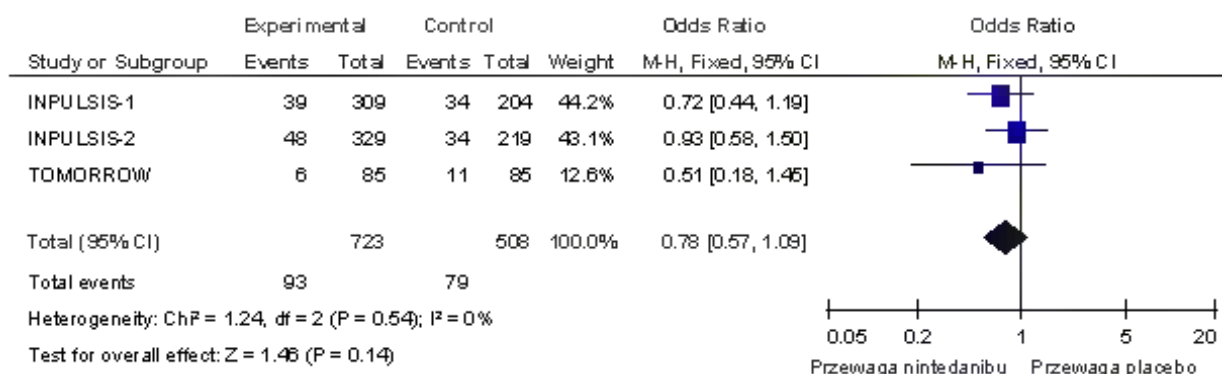
**Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie oskrzeli.**



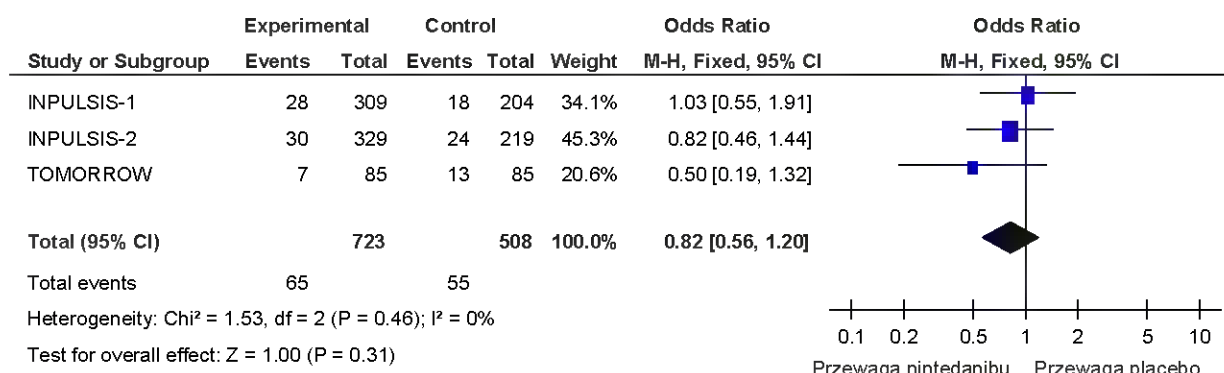
**Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: duszności.**



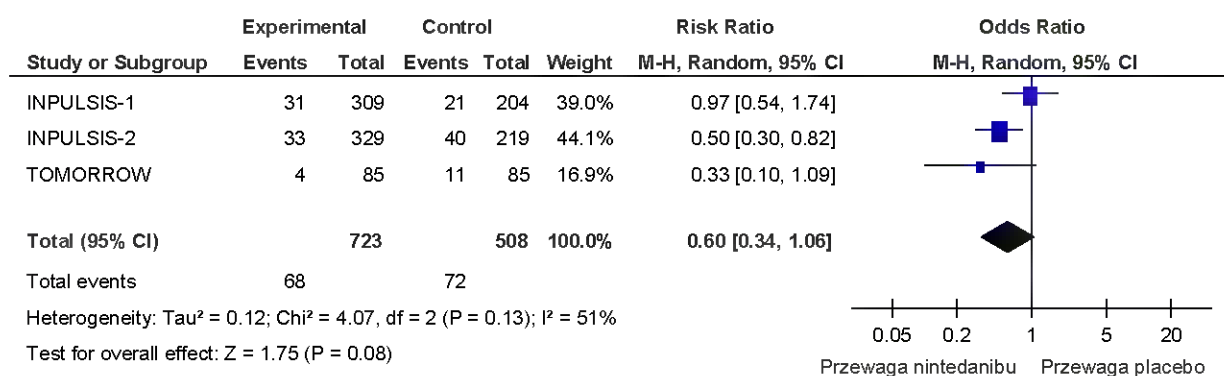
**Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła.**



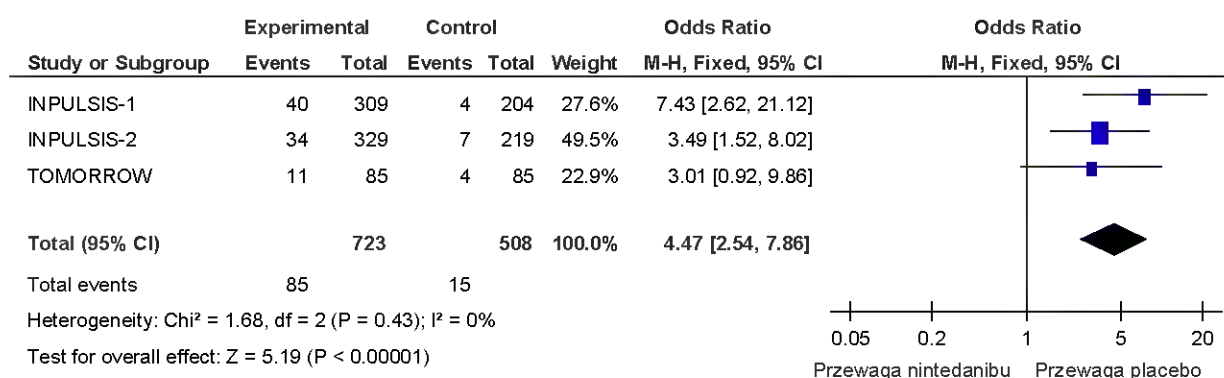
**Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zakażenie górnych dróg oddechowych.**



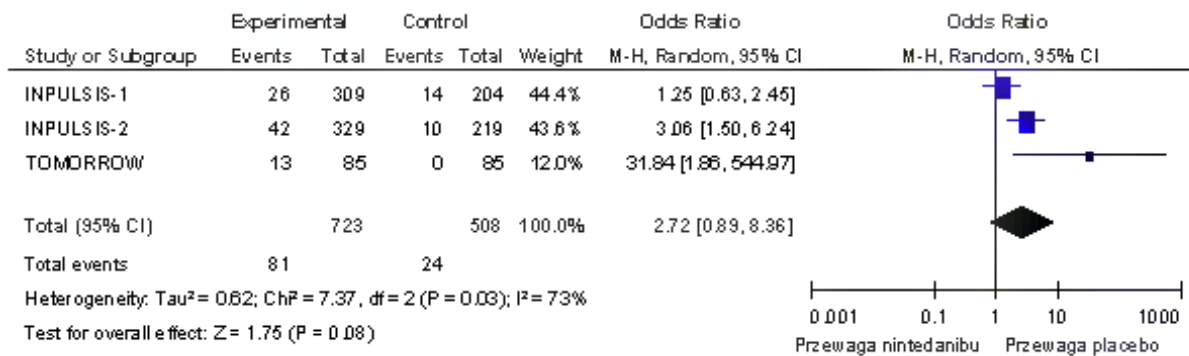
**Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: progresja IPF.**



**Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: wymioty.**



**Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmniejszenie apetytu.**



#### 4.2.6.7 Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym

W badaniu TOMORROW oceniano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym. Stwierdzono, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego było większe w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=6,36; 95% CI: 3,27; 12,37;  $p < 0,001$ ). Analiza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie nintedanibu biegunki (łagodnej i umiarkowanej), biegunki związanej z leczeniem, zaburzeń układu pokarmowego związanych z leczeniem oraz redukcji dawki leku/placebo z powodu zaburzeń układu pokarmowego (wyniki analiz w Tab. 34). Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnej i ciężkiej biegunki ( $p > 0,05$ ).

**Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym – badanie TOMORROW**

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zaburzenia układu pokarmowego</b>	63	85	74,1	27	87	31,8	<0,001	<b>6,36</b> (3,27; 12,37) p<0,001	<b>43,08</b> (29,62; 56,54) p<0,001
<b>Biegunka:</b>	47	85	55,3	13	87	15,3	<0,001	<b>7,04</b> (3,40; 14,58) p<0,001	<b>40,35</b> (27,40; 53,31) p<0,001
łagodna	21	85	24,7	11	87	12,9	0,076	<b>2,27</b> (1,02; 5,05) p=0,045	<b>12,06</b> (0,54; 23,59) p=0,04
umiarkowana	22	85	25,9	2	87	2,4	<0,001	<b>14,84</b> (3,37; 65,44) p<0,001	<b>23,58</b> (13,75; 33,41) p<0,001
poważna	4	85	4,7	0	87	0,0	0,121	<b>9,66</b> (0,51; 182,29) p=0,13	-
<b>Ciężka biegunka</b>	3	85	3,5	0	87	0,0	0,246	<b>7,42</b> (0,38; 145,94) p=0,187	-
<b>Zaburzenia układu pokarmowego związane z leczeniem</b>	48	85	56,5	11	87	12,9	<0,001	<b>8,96</b> (4,18; 19,24) p<0,001	<b>43,83</b> (31,18; 56,47) p<0,001

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib			Placebo			p	OR (0,50% CI)	RD (0,50% CI)
<b>Biegunka związana z leczeniem</b>	36	85	42,4	5	87	5,9	<0,001	<b>12,05</b> <b>(4,43; 32,76)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>36,61</b> <b>(25,02; 48,19)</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Redukcja dawki z powodu zaburzeń układu pokarmowego</b>	9	85	10,6	0	87	0,0	0,003	<b>21,73</b> <b>(1,24; 379,61)</b> <b>p=0,035</b>	<b>10,59</b> <b>(3,78; 17,40)</b> <b>p=0,002</b>



#### **4.2.6.8 Podwyższony poziom enzymów wątrobowych**

We wszystkich badaniach zakwalifikowanych do przeglądu oceniano występowanie co najmniej 3-krotnie podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST). Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego poziomu ALT i/lub AST 3 razy powyżej górnej granicy normy u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=8,45; 95% CI: 2,82; 25,29;  $p < 0,001$ ; Tab. 35).

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także 5-krotne i 8-krotne przekroczenie poziomu ALT i/lub AST powyżej górnej granicy normy. Stwierdzono większe prawdopodobieństwo wystąpienia 5-krotnego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo oraz brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia 8-krotnego podwyższenia poziomu enzymów w obu grupach (Tab. 35).

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 oceniano także 1,5-krotne oraz 2-krotne podwyższenie poziomu bilirubiny. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą nintedanibu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej 2-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny. Wykazano natomiast tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia 1,5-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. (Tab. 35).

**Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: podwyższony poziom enzymów wątrobowych.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}^*$	INPULSIS-1	15	309	4,9	1	204	0,5	0,004	<b>8,45</b> <b>(2,82; 25,29)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,05</b> <b>(0,03; 0,07)</b> <b>p&lt;0,001</b>	Ryc. 32
	INPULSIS-2	17	329	5,2	2	219	0,9	0,008			
	TOMORROW	7	85	7,1	0	85	0,0	0,029			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 5 \times \text{ULN}^*$	INPULSIS-1	6	309	1,9	0	204	0,0	0,086	<b>6,55</b> <b>(1,21; 35,34)</b> <b>p=0,03</b>	<b>0,02</b> <b>(0,01; 0,03)</b> <b>p=0,003</b>	Ryc. 33
	INPULSIS-2	8	329	2,4	1	219	0,5	0,093			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}^*$	INPULSIS-1	2	309	0,6	0	204	0,0	0,52	<b>2,45</b> <b>(0,40; 14,95)</b> <b>p=0,33</b>	-	Ryc. 34
	INPULSIS-2	3	329	0,9	1	219	0,5	1			
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	5	309	1,6	1	204	0,5	0,41	<b>3,38</b> <b>(0,97; 11,75)</b> <b>p=0,06</b>	-	Ryc. 35
	INPULSIS-2	10	329	3,0	2	219	0,9	0,136			
Podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$	INPULSIS-1	1	309	0,3	0	204	0,0	1	<b>0,93</b> <b>(0,18; 4,74)</b> <b>p=0,93</b>	-	Ryc. 36
	INPULSIS-2	2	329	0,6	2	219	0,9	1			

\*ULN

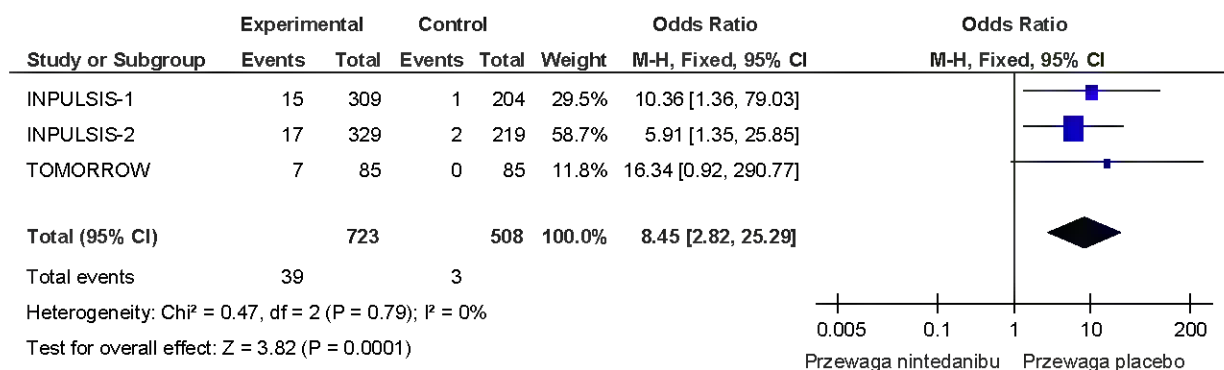
-

górna

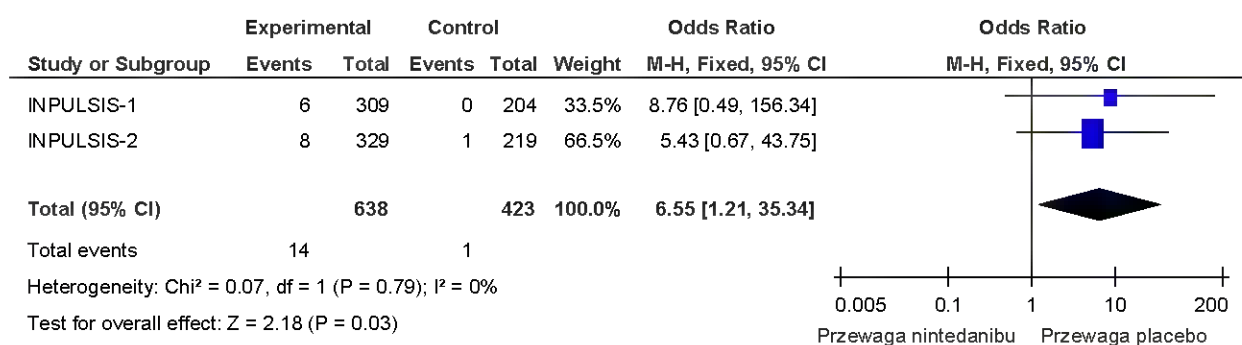
granica

normy

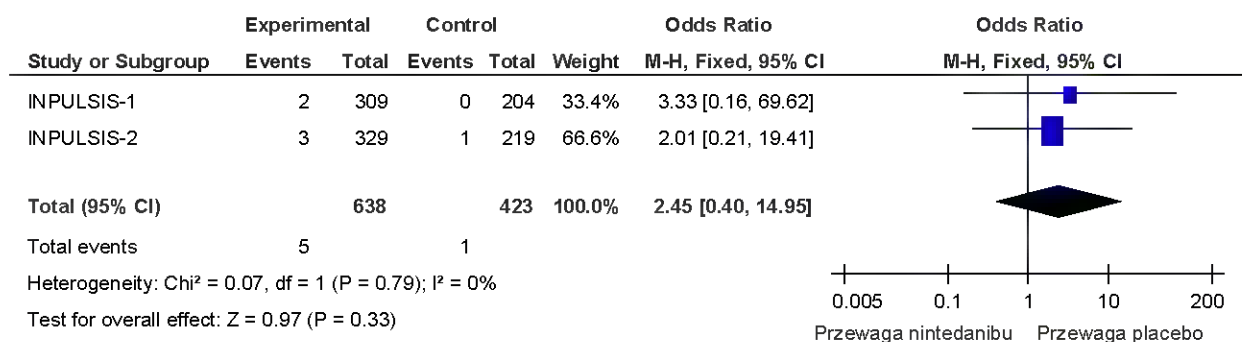
**Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$**



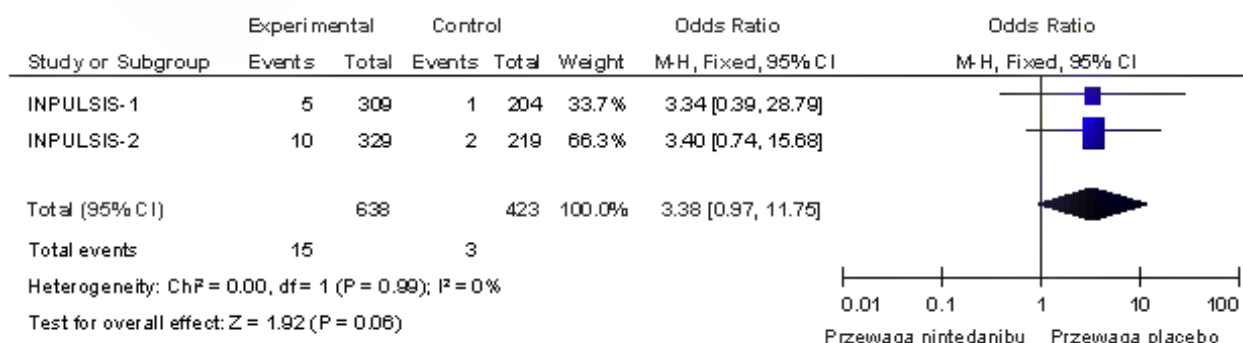
**Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 5 \times \text{ULN}$**



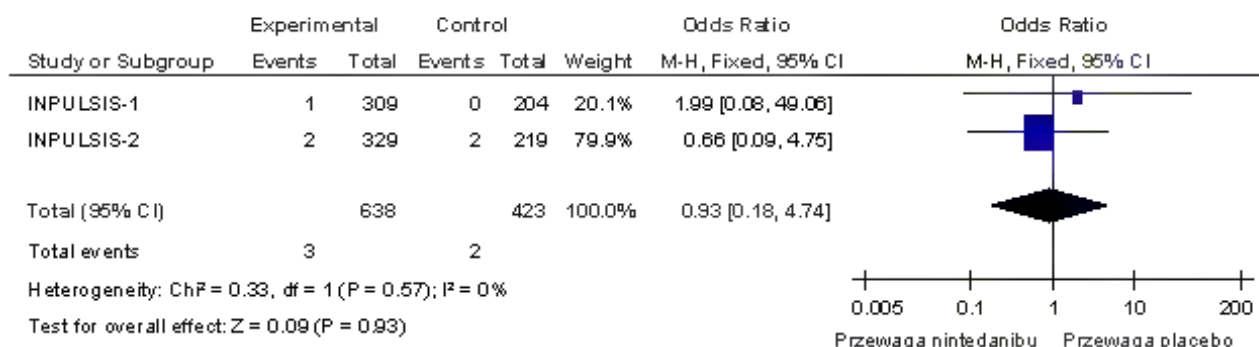
**Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST  $\geq 8 \times \text{ULN}$**



**Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ .**



**Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny  $\geq 2 \times \text{ULN}$ .**



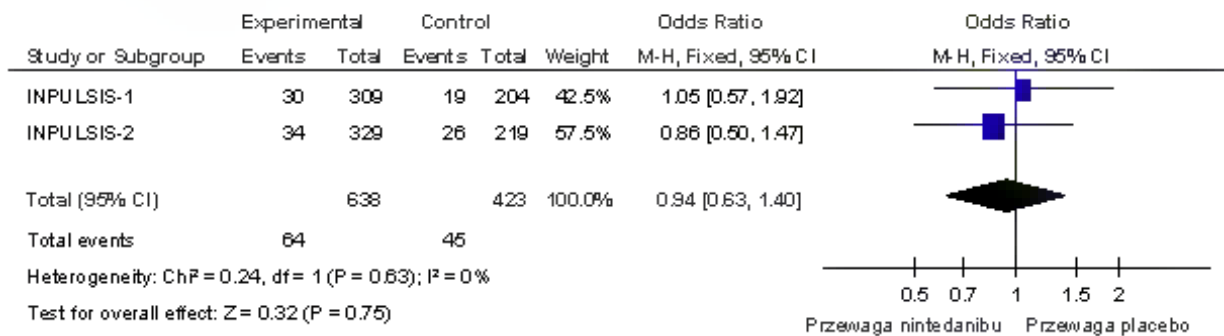
#### 4.2.6.9 Zaburzenia serca

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 analizowano występowania zaburzeń serca u pacjentów z IPF. W przypadku wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami serca stwierdzono brak znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzenia w grupie pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo ( $p > 0,05$ ; Tab. 36).

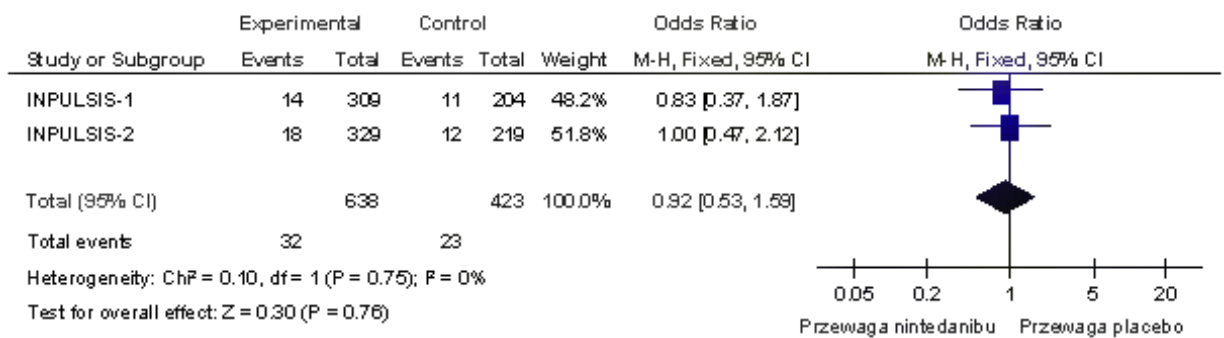
Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zaburzenia serca

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Zaburzenia serca	INPULSIS-1	30	309	9,7	19	204	9,3	1	<b>0,94</b> <b>(0,63; 1,40)</b> <b>p=0,75</b>	-	Ryc. 37
	INPULSIS-2	34	329	10,3	26	219	11,9	0,579			
Ciężkie zaburzenia serca	INPULSIS-1	14	309	4,5	11	204	5,4	0,679	<b>0,92</b> <b>(0,53; 1,59)</b> <b>p=0,76</b>	-	Ryc. 38
	INPULSIS-2	18	329	5,5	12	219	5,5	1			
Zgon z powodu zaburzeń serca	INPULSIS-1	1	309	0,3	2	204	1,0	0,566	<b>0,33</b> <b>(0,08; 1,32)</b> <b>p=0,12</b>	-	Ryc. 39
	INPULSIS-2	2	329	0,6	4	219	1,8	0,223			
Choroba niedokrwieniowa serca	INPULSIS-1	13	309	4,2	10	204	4,9	0,828	<b>1,05</b> <b>(0,57; 1,96)</b> <b>p=0,87</b>	-	Ryc. 40
	INPULSIS-2	14	329	4,3	7	219	3,2	0,652			
Ciężka choroba niedokrwieniowa serca	INPULSIS-1	8	309	2,6	7	204	3,4	0,601	<b>0,99</b> <b>(0,44; 2,23)</b> <b>p=0,99</b>	-	Ryc. 41
	INPULSIS-2	7	329	2,1	3	219	1,4	0,747			

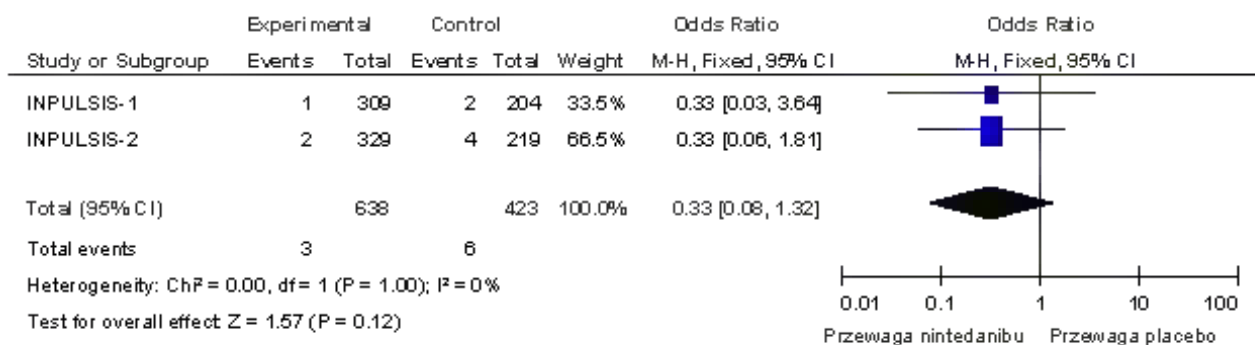
**Ryc. 37** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zaburzenia serca



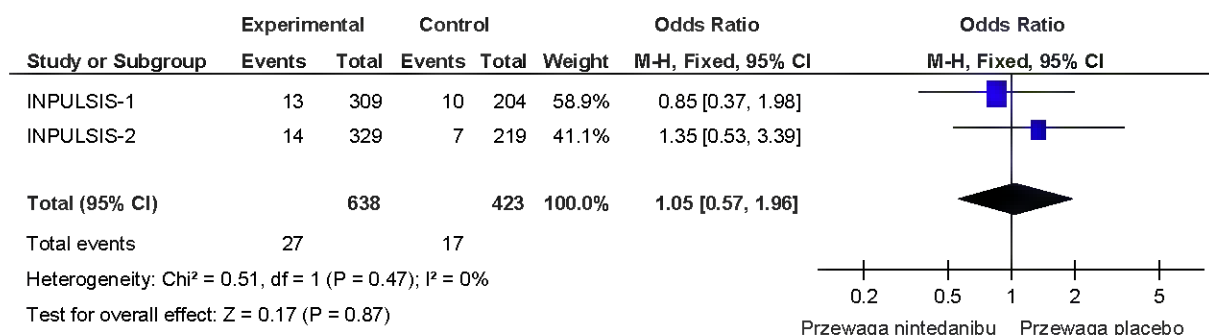
**Ryc. 38** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zaburzenia serca.



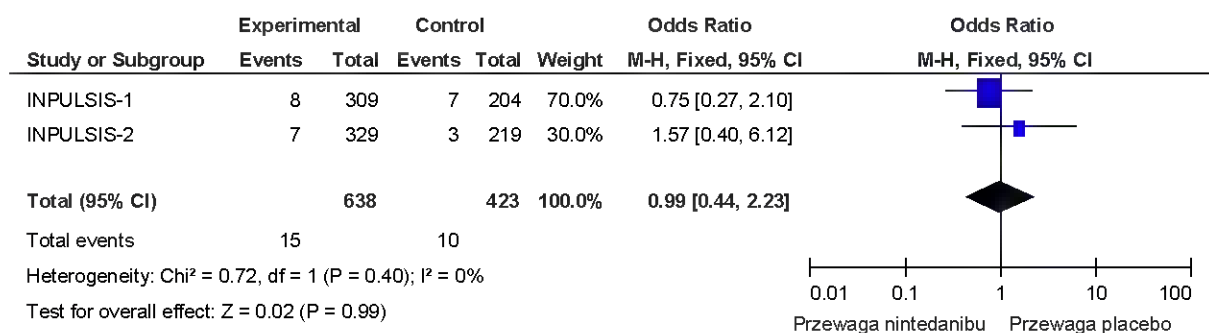
**Ryc. 39** Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z powodu zaburzeń serca.



**Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: choroba niedokrwienna serca.**



**Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężka choroba niedokrwienna serca.**



#### 4.2.6.10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu TOMORROW oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Analiza danych wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=4,40; 95% CI: 2,31; 8,38;  $p < 0,001$ ; Tab. 37).

**Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
TOMORROW	55	85	64,7	25	85	29,4	<0,001	4,40 (2,31; 8,38) $p < 0,001$	35,29 (21,26; 49,33) $p < 0,001$

#### 4.2.6.11 Zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji

W badaniu TOMORROW oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,06; 95% CI: 0,54; 2,10;  $p = 0,862$ ; Tab. 38).

**Tab. 38 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>TOMORROW</b>	23	85	27,1	22	85	25,9	1	<b>1,06</b> <b>(0,54; 2,10)</b> <b>p=0,862</b>	.

#### 4.2.7 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo w krótkookresowej terapii (28 dni)

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo po 28 dniach terapii.

Analiza danych z badania (Tab. 39) wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (wymioty, mdłości, biegunka, zapalenie nosogardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

Stwierdzono występowanie tendencji w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=10,50; 95% CI: 0,91; 121,39; p=0,060).



Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo w krótkookresowej terapii (28 dni)

Zdarzenie niepożądane	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	6	11	54,5	2	7	28,6	0,367	3,00 (0,40; 22,71) 0,288	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane	1	11	9,1	0	7	0	1	2,14 (0,08; 60,17) 0,654	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem*	7	11	53,8	1	7	17,3	0,066	10,50 (0,91; 121,39) 0,060	-
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane</b>									
Wymioty	0	11	0	0	7	0	-	-	-
Mdłości	1	11	9,1	0	7	0	1	2,14 (0,08; 60,17) 0,654	-
Biegunka	2	11	18,2	0	7	0	0,497	3,95 (0,16; 95,28) 0,398	-
Zapalenie nosogardła	0	11	0	0	7	0	-	-	-
Ból w nadbrzuszu	1	11	9,1	0	7	0	1	2,14 (0,08; 60,17) 0,654	-

<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	0	11	0	0	7	0	-	-	-
<b>Podwyższony poziom ALT</b>	2	11	18,2	0	7	0	0,497	<b>3,95</b> <b>(0,16; 95,28)</b> <b>0,398</b>	-
<b>Podwyższony poziom AST</b>	2	11	18,2	0	7	0	0,497	<b>3,95</b> <b>(0,16; 95,28)</b> <b>0,398</b>	-
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>									
<b>Podwyższony poziom transaminaz</b>	2	11	18,2	0	7	0	0,497	<b>3,95</b> <b>(0,16; 95,28)</b> <b>0,398</b>	-
<b>Wymioty</b>	0	11	0	0	7	0	-	-	-

\*zdefiniowane

przez

badacza

#### 4.2.8 Skuteczność nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo)

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania dotyczące stosowania pirfenidonu w IPF (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006), co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przez wspólny komparator – placebo. W porównaniu pośrednim dotyczącym bezpieczeństwa nie uwzględniono badania Ogura 2014, ze względu na zdecydowanie krótszy czas trwania terapii niż w pozostałych badaniach (28 dni vs 52 tyg. i 72 tyg.)

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo przedstawiono w aneksie 8.14.

##### 4.2.8.1 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%)

W Tab. 40 przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące bezwzględnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (procentowa zmiana przewidywanej wartości). Analiza nie wykazała istotnej różnicy w zmianie FVC pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem.

**Tab. 40 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%).**

Porównanie bezpośrednie MD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
3,30 (2,52; 4,07) liczba badań: 3 N=1222	2,70 (-0,04; 5,44) liczba badań: 2 N=692	0,6 (-2,25; 3,45)

##### 4.2.8.2 Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej

W Tab. 41 przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące ryzyka spadku FVC o >10% wartości przewidywanej. Analiza nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku spadku FVC o >10% wartości przewidywanej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem.

Należy zwrócić uwagę na nieco inną definicję punktu końcowego w badaniach nintedanibu i pirfenidonu. W badaniach nintedanibu definiowany był on jako spadek FVC >10% wartości przewidywanej, a w badaniach pirfenidonu spadek  $\geq$ 10%.

**Tab. 41 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: spadek FVC >10% wartości przewidywanej.**

Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
0,40 (0,20; 0,77) liczba badań: 1 N=168	0,54 (0,37; 0,80) liczba badań: 3 N=1247	0,74 (0,35; 1,59)

#### 4.2.8.3 Zgon

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego nintedanibu z pirfenidonem dotyczące ryzyka nastąpienia:

- zgonu z dowolnej przyczyny na końcu badania,
- zgonu z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii,
- zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Analiza danych nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

**Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: zgon.**

Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania		
0,70 (0,45; 1,09) liczba badań: 3 N=1234	0,69 (0,45; 1,06) liczba badań: 3 N=1247	1,01 (0,55; 1,88)
zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii		
0,70 (0,45; 1,09) liczba badań: 3 N=1234	0,51 (0,30; 0,86) liczba badań: 3 N=1247	1,37 (0,69; 2,72)
zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo		
0,60 (0,34; 1,05) liczba badań: 2 N=1061	0,64 (0,35; 1,16) liczba badań: 2 N=692	0,94 (0,41; 2,12)

#### 4.2.9 Bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie przez placebo)

W Tab. 43 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu. Porównanie pośrednie wykazało, iż stosowanie nintedanibu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki, niż stosowanie pirfenidonu (OR=5,47; 95% CI: 3,16; 9,45; Tab. 43). Dla spadku masy ciała nie przeprowadzono porównania pośredniego nintedanibu i pirfenidonu ze względu na bardzo dużą heterogeniczność danych z badań nintedanibu ( $I^2=90\%$ ). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).

**Tab. 43 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu.**

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	2,30 (1,47; 3,59) liczba badań: 3 N=1231	1,60 (0,52; 4,96) liczba badań: 2 N=692	1,44 (0,43; 4,85)
ciężkie zdarzenie niepożądane	0,99 (0,77; 1,27) liczba badań: 3 N=1231	0,93 (0,72; 1,19) liczba badań: 3 N=1247	1,06 (0,75; 1,51)
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,52 (1,12; 2,07) liczba badań: 3 N=1231	1,61 (1,14; 2,27) liczba badań: 3 N=1247	0,94 (0,59; 1,5)
biegunka	<b>7,27 (5,53; 9,54)</b> liczba badań: 3 N=1231	<b>1,33 (0,83; 2,14)</b> $I^2=68\%$ liczba badań: 3 N=1247	<b>5,47 (3,16; 9,45)</b>

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
<b>kaszel</b>	0,81 (0,48; 1,38) I <sup>2</sup> =55% liczba badań: 3 N=1231	0,80 (0,55; 1,16) liczba badań: 1 N=555	1,01 (0,53; 1,94)
<b>nudności</b>	4,26 (2,91; 6,24) liczba badań: 3 N=1231	3,07 (2,34; 4,03) liczba badań: 3 N=1247	1,39 (0,87; 2,22)
<b>zapalenie oskrzeli</b>	0,95 (0,66; 1,38) liczba badań: 3 N=1231	<b>1,09 (0,67; 1,78)</b> liczba badań: 1 N=555	0,87(0,47; 1,61)
<b>duszności</b>	0,63 (0,43; 0,93) liczba badań: 3 N=1231	0,80 (0,51; 1,27) liczba badań: 1 N=555	0,79 (0,43; 1,44)
<b>zapalenie nosogardła</b>	0,78 (0,57; 1,09) liczba badań: 3 N=1231	1,11 (0,66; 1,87) liczba badań: 1 N=555	0,7 (0,38; 1,31)
<b>progresja IPF</b>	0,60 (0,34; 1,06) I <sup>2</sup> =51% liczba badań: 3 N=1231	0,47 (0,28; 0,78) liczba badań: 1 N=555	1,28 (0,6; 2,73)
<b>ból głowy</b>	2,38 (0,79; 7,17) liczba badań: 1 N=170	<b>1,16 (0,79; 1,71)</b> liczba badań: 1 N=555	2,05 (0,64; 6,6)
<b>zmęczenie</b>	1,32 (0,47; 3,72) liczba badań: 1 N=170	1,49 (1,14; 1,96) liczba badań: 3 N=1247	0,89 (0,3; 2,59)
<b>wymioty</b>	4,54 (2,58; 7,98) liczba badań: 3 N=1231	2,32 (1,06; 5,08) I <sup>2</sup> =73% liczba badań: 3 N=1247	1,96 (0,75; 5,14)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	nintedanib vs. placebo	pirfenidon vs. placebo	nintedanib vs. pirfenidon
spadek masy ciała	3,98 (0,32; 49,31) I <sup>2</sup> =90% liczba badań: 2 N=1061	1,96 (1,27; 3,03) liczba badań: 3 N=1247	-
zmniejszenie apetytu	2,72 (0,89; 8,36) I <sup>2</sup> =73% liczba badań: 3 N=1231	3,21 (1,54; 6,67) liczba badań: 1 N=692	0,85 (0,22; 3,24)

#### 4.2.10 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z azatiopryną i cyklofosfamidem (zestawienie danych)

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych powyższych leków. Porównanie analizowanych terapii polega na zestawieniu tabelarycznym oraz przedstawieniu na wykresach wyników punktów końcowych wspólnych dla co najmniej dwóch leków. Ocenę możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie wspólnych punktów końcowych oraz zdarzeń niepożądanych przedstawiono w aneksie 8.19. Nie przeprowadzono porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę odnalezionych randomizowanych badań klinicznych azatiopryny i cyklofosfamidu (po jednym dla każdego leku) oraz zbyt małą populację w badaniu azatiopryny (N=27) oraz cyklofosfamidu (N=43), aby wykazać statystycznie istotne różnice między lekami.

Tab. 44 przedstawia zestawienie skuteczności nintedanibu, azatiopryny i cyklofosfamidu w zakresie wspólnych, co najmniej dla dwóch leków, punktów końcowych.

**Tab. 44 Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo, azatiopryny w porównaniu z placebo oraz cyklofosfamid + prednizolon w porównaniu z prednizolonem w IPF.**

Punkt końcowy	Numer ryciny	Nintedanib vs Placebo		Azatiopryna vs Placebo		Cyklofosfamid + prednizolon vs Prednizolon	
		OR/MD (95% CI) p	N; liczba badań	OR/MD (95% CI) p	N; liczba badań	OR/MD (95% CI) p	N; liczba badań
Zmiana FVC, % przewidywanej wartości	Ryc. 42	MD=3,30 (2,52; 4,07) p<0,001	1222; 3 badania	MD=4,80 (-13,02; 22,62) p=0,60	19; 1 badanie	-	-
Zgon z przyczyn oddechowych (z powodu IPF - cyklofosfamid)	Ryc. 43	0,62 (0,36; 1,08) p=0,09	1234; 2 badania	-	-	0,20 (0,05; 0,88) p=0,03	43; 1 badanie
Zgon z dowolnej przyczyny	Ryc. 44	0,70 (0,45; 1,09) p=0,12	1234; 2 badania	0,90 (0,17; 4,70) p=0,90	27; 1 badanie	0,31 (0,08; 1,15) p=0,08	43; 1 badanie
Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej	Ryc. 45	0,40 (0,20; 0,77) p=0,0062	168; 1 badanie	0,64 (0,14; 2,94) p=0,57	27; 1 badanie	-	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (z powodu toksyczności - cyklofosfamid)	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych raportowanych w 3 badaniach nintedanibu, natomiast w badaniu	1,52 (1,12; 2,07) p=0,007	1231; 3 badania	-	-	15,00 (0,77; 290,63) p=0,07	43; 1 badanie

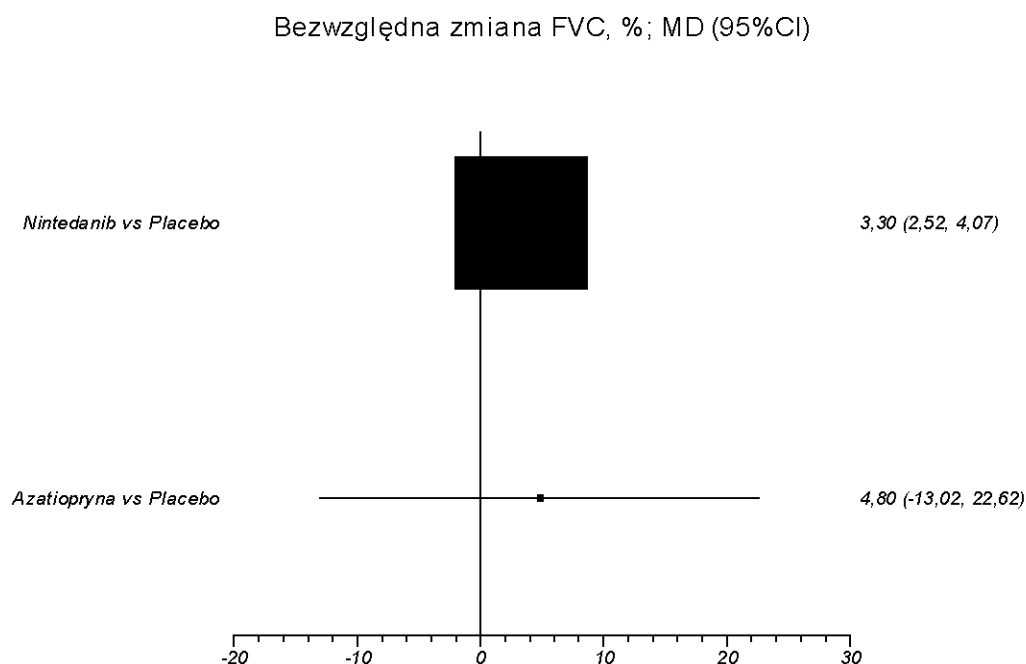


	<p>cyklofosfamid  raportowano odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu toksyczności.</p> <p>i.  Metaanaliza danych z badań nintedanibu wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,52;</p>						
--	---	--	--	--	--	--	--

	95%CI: 1,12 ; 2,07; Ryc. 46). W badaniu cyklofosfamidu nie wykazano różnicy między grupami. Ryc. 46						
--	---	--	--	--	--	--	--

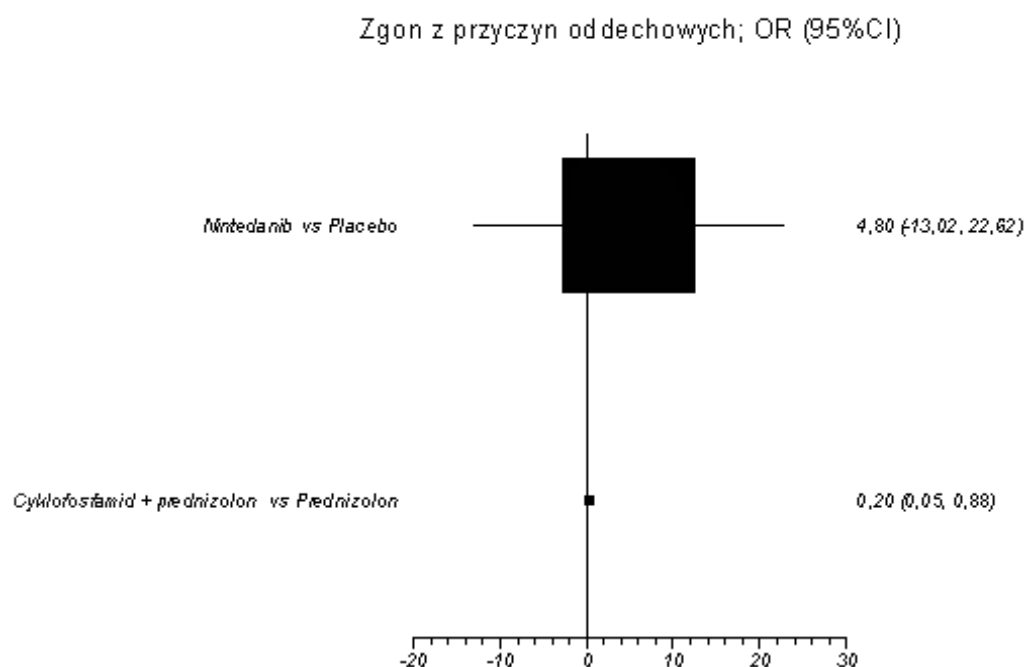
Zmianę natężonej pojemności życiowej płuc jako procentową zmianę przewidywanej wartości oceniono w 3 badaniach nintedanibu oraz w badaniu azatiopryny. Metaanaliza danych z badań nintedanibu wykazała mniejszy spadek FVC o średnio 3,3% wartości przewidywanej (95% CI: 2,52; 4,07;  $p < 0,001$ ; Ryc. 42) u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. W badaniu azatiopryny nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany natężonej pojemności płuc.

**Ryc. 42 Zestawienie skuteczności nintedanibu i azatiopryny w porównaniu z placebo: zmiana FVC, % przewidywanej wartości. Miara wyniku: średnia różnica.**



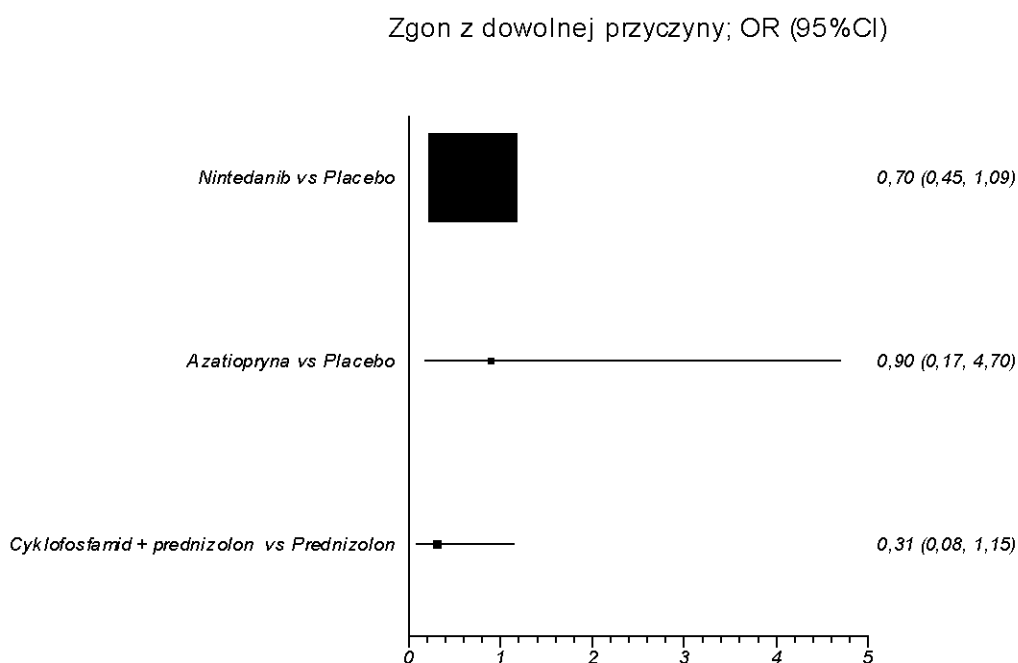
Odsetek zgonów z przyczyn oddechowych w okresie 52 tygodni trwania badania raportowano w 2 badaniach nintedanibu, natomiast w badaniu cyklofosfamidu raportowano odsetek zgonów z powodu IPF w ciągu 3 lat trwania badania. Metaanaliza danych z 2 badań nintedanibu wykazała brak znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu z przyczyn oddechowych u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. W badaniu cyklofosfamidu wykazano znamienne większe ryzyko zgonu z powodu IPF w ciągu 3 latach od rozpoczęcia leczenia w grupie leczonych prednizolonem w monoterapii w porównaniu z grupą leczonych cyklofosfamidem + prednizolonem (OR=0,20; 95%CI: 0,05; 0,88; Ryc. 43).

**Ryc. 43 Zestawienie skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo i cyklofosfamidu + prednizolonem w porównaniu prednizolonem: zgon z przyczyn oddechowych. Miara wyniku: iloraz szans.**



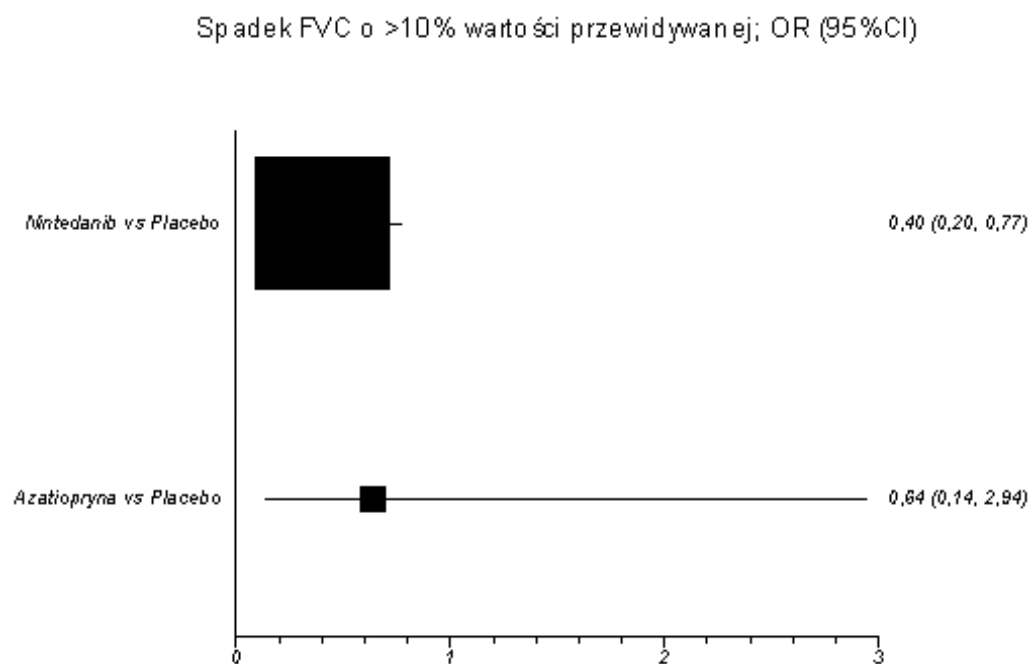
Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny w okresie 52 tygodni trwania badania raportowano w 2 badaniach nintedanibu oraz w badaniu azatiopryny, natomiast w badaniu cyklofosfamidu raportowano odsetek zgonów z dowolnej przyczyny w ciągu 3 lat trwania badania. Zarówno metaanaliza danych z 2 badań nintedanibu oraz analiza danych z badania azatiopryny i badania cyklofosfamidu nie wykazały znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny między ocenianymi grupami w badaniach (Ryc. 44).

**Ryc. 44 Zestawienie skuteczności nintedanibu i azatiopryny w porównaniu z placebo oraz cyklofosfamidu + prednizolon w porównaniu z prednizolonem: zgon z dowolnej przyczyny. Miara wyniku: ilorzaz szans.**



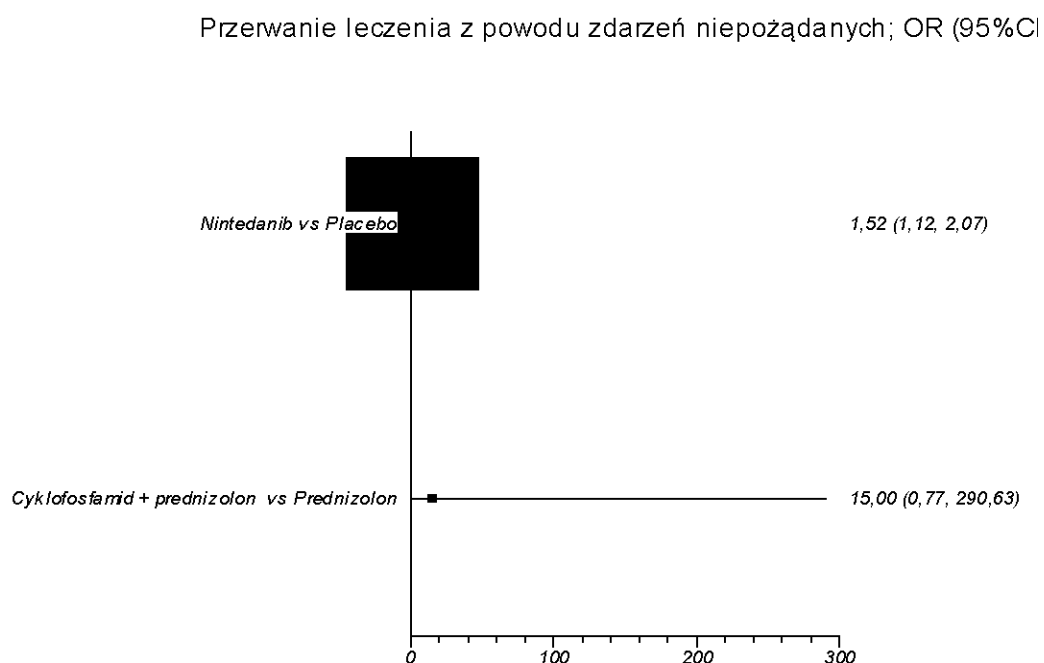
Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej oceniono w 1 badaniu nintedanibu oraz w badaniu azatiopryny. Analiza danych z badania nintedanibu wykazała statystycznie istotnie mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% wartości przewidywanej w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,40; 95% CI: 0,20; 0,77; Ryc. 45). W badaniu azatiopryny nie wykazano różnicy między grupami.

**Ryc. 45 Zestawienie skuteczności nintedanibu i azatiopryny w porównaniu z placebo: apadek FVC o >10% wartości przewidywanej. Miara wyniku: iloraz szans.**



Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w 3 badaniach nintedanibu, natomiast w badaniu cyklofosfamidu raportowano odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu toksyczności. Metaanaliza danych z badań nintedanibu wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,52; 95%CI: 1,12; 2,07; Ryc. 46). W badaniu cyklofosfamidu nie wykazano różnicy między grupami.

**Ryc. 46 Zestawienie skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo i cyklofosfamidu + prednizolon w porównaniu prednizolonem: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: iloraz szans.**



## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006). Dodatkowo po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. do przeglądu włączono jedno badanie RCT azatiopyny i jedno badanie RCT cyklofosfamidu.

Większość badań nintedanibu i pirfenidonu zakwalifikowanych do przeglądu charakteryzowała się wysoką jakością i otrzymała maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Wyjątek stanowiło badanie Ogura 2014, które uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia. Badanie azatiopyny oceniono na 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia, natomiast badanie cyklofosfamidu na 2 punkty w skali Jadad, ze względu na brak podwójnego zaślepienia badania i brak opisu randomizacji.

Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań dotyczących oceny nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, co wynika z faktu, iż IPF należy do chorób sierocych. Łącznie w badaniach nintedanibu wzięło udział 1548 pacjentów z IPF w wieku powyżej 40 lat. Z analizy wykluczono 258 chorych z badania TOMORROW, którzy otrzymali nintedanib w dawce niezgodnej z zarejestrowaną do stosowania (150 mg BID) oraz 32 pacjentów z badania Ogura 2014, którzy otrzymali dawkę nintedanibu inną niż 150 mg BID lub dodatkowo przyjmowali pirfenidon. Do wszystkich badań nintedanibu włączono podobną populację pacjentów. W badaniu TOMORROW część pacjentów przyjmowała leczenie towarzyszące: glukokortykoidy (38,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID oraz 50,6% z gr. placebo), w tym prednizon (20,8% pacjentów z gr. nintedanibu 150 mg/BID i 24,7% z gr. placebo, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 część pacjentów dodatkowo przyjmowała systemową terapię kortykosteroidami (ok. 21% chorych z każdej z grup), w tym prednizon (brak danych dot. odsetka osób, dozwolona dawka do 15 mg/d). W badaniu Ogura 2014 dziesięciu pacjentów przyjmowało dodatkowo systemową terapię kortykosteroidami, a 4 pacjentów terapię acetylocysteiną. Czas obserwacji w badaniach TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2 był taki sam i wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu Ogura 2014 – 28 dni.

We wszystkich badaniach RCT nintedanibu włączonych do przeglądu populację stanowili pacjenci z IPF w wieku powyżej 40 lat, natomiast docelową populacją dla leku są dorośli z idiopatycznym włóknieniem płuc (również poniżej 40 roku życia). W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań RCT dotyczących tej populacji.



Ze względu na niewystarczającą ilość danych nie przeprowadzono metaanalizy dotyczącej częstości występowania ostrych zaostrzeń IPF dla badań TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2. Wyniki dotyczące ryzyka względnego podano za publikacjami oddzielnie dla wszystkich badań oraz dodatkowo łącznie dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

Brak badań porównujących bezpośrednio nintedanib z pirfenidonem w leczeniu IPF wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera (1997) oraz Songa (2003). Do porównania pośredniego włączono wszystkie badania nintedanibu i pirfenidonu ujęte w analizie, z wyjątkiem badania Ogura 2014, ze względu na krótki okres terapii. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. W badaniach włączonych do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą. Do badań pirfenidonu kwalifikowano osoby w wieku 40-80 lat z IPF, natomiast w badaniach nintedanibu brak jest górnej granicy wiekowej. Inne były również kryteria włączenia dotyczące parametrów oddechowych: w badaniach nintedanibu  $FVC \geq 50\%$  wartości przewidywanej i  $DL_{CO}$  na poziomie 30-79% wartości przewidywanej, natomiast w badaniach pirfenidonu  $FVC$  na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, a  $DL_{CO}$  30-90% (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006). Autorzy badania ASCEND podają, iż nieznacznie zmodyfikowali kryteria włączenia pacjentów do badania w stosunku do badań CAPACITY, aby pozwolić na włączenie chorych ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc ( $DL_{CO}$ ) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życiowej płuc oraz  $DL_{CO}$ .

Także liczebność populacji dla poszczególnych punktów końcowych była różna w grupie nintedanibu i pirfenidonu. Dodatkowo badania różniły się czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie. Z powodu różnic dotyczących populacji w badaniach nintedanibu i pirfenidonu oraz różnic w długości badań, wyniki porównania pośredniego należy oceniać z dużą ostrożnością.

Dodatkowo w badaniu ASCEND nie przedstawiono wyników (median, średnich wartości z przedziałami ufności) dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był procentowy spadek natężonej pojemności życiowej płuc.

Istotny jest także wpływ założenia przyjętego w badaniach pirfenidonu, iż wartość  $FVC$  jest równa 0 ml dla pacjentów, w przypadku których brakuje danych dotyczących natężonej pojemności życiowej płuc z powodu zgonu. Założenie to skutkuje dużym spadkiem  $FVC$  w przypadku śmierci pacjenta. Wpływ tego założenia na średnią zmianę  $FVC$  został

stwierdzony przez ekspertów FDA w dokumencie z 12 lutego 2010 (dot. badania ASCEND) oraz w raporcie EMA (dot. badań CAPACITY). Eksperci wskazują, iż analiza wyników bez wspomnianego założenia powoduje zmniejszenie wielkości efektu leczenia.

Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na odmienną definicję punktów końcowych w badaniu lub brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach (głównie dotyczących jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego oraz ostrych zaostrzeń). Należy także zwrócić uwagę na nieco inną definicję punktu końcowego, jakim był spadek FVC >10% wartości przewidywanej w badaniach nintedanibu i pirfenidonu. W badaniu nintedanibu definiowany był on jako spadek FVC >10% wartości przewidywanej lub >200 ml, a w badaniach pirfenidonu spadek  $\geq 10\%$  (w badaniu ASCEND spadek FVC  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej i zgon).

Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między nintedanibem i azatiopryną oraz między nintedanibem i cyklofosfamidem. Odnaleziono po jednym badaniu randomizowanym obejmującym małą populację dla azatiopryny (N=27) i cyklofosfamidu (N=43), co stanowi niewystarczającą ilość danych do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego między lekami. Z tego względu nintedanib z azatiopryną i cyklofosfamidem porównano jakościowo zestawiając wyniki wspólnych punktów końcowych w postaci tabelarycznej i graficznej. Analizując wyniki danego porównania należy mieć na uwadze różnice w jakości danych (liczba badań, jakość badań) oraz różnice analizowanych populacji.

Metylprednizolon (wskazany w uwagach AOTMiT) wykluczono z zakresu potencjalnych komparatorów ze względu na brak badań randomizowanych mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego oraz ze względu na znaczny odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w badaniach nintedanibu, co dodatkowo uniemożliwiłoby wiarygodne porównanie obu leków. (Odsetek pacjentów stosujących jednocześnie glikokortykosteroidy w badaniu TOMORROW w grupie nintedanibu 150 mg/BID wyniósł 38,8% a w grupie placebo 50,6%, w tym prednizon stosowało 20,8% pacjentów z gr. nintedanibu i 24,7% pacjentów z gr. placebo. Natomiast w badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 ok. 21% pacjentów w każdej z grup dodatkowo przyjmowało systemową terapię kortykosteroidami).

## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Dodatkowo powyższe bazy danych przeszukano pod kątem badań pirfenidonu, azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu IPF. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych do dnia 19.01.2015 zidentyfikowano 3 badania RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo (TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2), jedno badanie bezpieczeństwa nintedanibu (Ogura 2014) oraz 3 badania pirfenidonu w porównaniu z placebo (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006). Ponadto, w wyniku dodatkowego wyszukiwania badań przeprowadzonego w dniu 25.09.2015 r. odnaleziono i włączono do analizy 1 badanie RCT azatiopryny (Raghu 1991) i 1 badanie RCT cyklofosfamidu (Johnson 1989). Włączone do przeglądu badania nintedanibu i pirfenidonu, z wyjątkiem badania Ogura 2014, charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Badanie Ogura 2014 uzyskało 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia. Badania azatiopryny i cyklofosfamidu były niższej jakości i otrzymały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg BID. W badaniu TOMORROW oraz Ogura 2014 oceniano także nintedanib w dawce 100 mg BID. Wyników dla tej dawki leku nie włączono jednak do głównej analizy. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ofev® zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, natomiast dawka 100 mg BID zalecana jest jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg BID. W związku z powyższym wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla nintedanibu w dawce 100 mg BID nie zostały włączone do głównej analizy i przedstawiono je w aneksie 8.15. Wyniki obu badań przedstawiono oddzielnie ze względu na różnice w czasie obserwacji – w badaniu TOMORROW 52 tyg., a w badaniu Ogura 2014 dla grupy przyjmującej nintedanib 100 mg BID 14 dni. Ponadto populacja w badaniu Ogura 2014 dla dawki 100 mg BID była mała (w grupie nintedanibu 100 mg BID znajdowało się 4 pacjentów, a w grupie placebo 7 pacjentów).

W związku z brakiem badań, w których bezpośrednio porównano nintedanib z pirfenidonem wykonano porównanie pośrednie leków zgodnie z metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) oraz Songa (2003). Natomiast ze względu na zbyt małą liczbę ba-

dań azatiopryny i cyklofosfamidu (po jednym dla każdego leku), oraz małą populację w badaniach, przeprowadzono porównanie jakościowe nintedanibu z powyższymi lekami.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 przegląd systematyczny - Loveman 2014, który oceniał skuteczność i efektywność kosztową leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. Dodatkowo w wyniku aktualizacji wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano i włączono do analizy przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Loveman 2015a oraz przegląd systematyczny Keating 2015.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 150 mg/BID po 52 tygodniach terapii oceniano w 3 badaniach: TOMORROW, INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

#### Skuteczność

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach nintedanibu był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc. Metaanaliza danych wykazała mniejszy roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc o średnio 111,64 ml/rok (95% CI: 79,08; 144,21;  $p < 0,001$ ) u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. Analizowano także bezwzględną zmianę natężonej pojemności płuc przez 52 tygodnie w jednostkach objętości oraz jako procentową zmianę przewidywanej wartości. Stosowanie nintedanibu wiązało się z mniejszym o średnio 113,26 ml (95% CI: 86,69; 139,82;  $p < 0,001$ ) spadkiem FVC w porównaniu z placebo, co było spójne z wynikami dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Stwierdzono, także iż spadek FVC był średnio o 3,3% (95% CI: 2,52; 4,07;  $p < 0,001$ ) mniejszy u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo.

We wszystkich badaniach oceniano zmianę jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego (SGRQ), który składa się z 50 pytań podzielonych na 3 grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie. Możliwa punktacja to od 0 do 100 punktów, przy czym niższa punktacja świadczy o lepszej jakości życia (minimalna klinicznie istotna zmiana to 4 punkty). Metaanaliza danych dla wszystkich badań wykazała mniejszą zmianę całkowitego wyniku

SGRQ w grupie nintedanibu, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (MD=-2,41; 95% CI: -5,27; 0,45; p=0,1). Analiza dla poszczególnych domen kwestionariusza wskazała na tendencję do mniejszego o średnio 3,4 punktu wyniku w domenie objawów w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo, mniejszą punktacją o śr. 3,22 punktu w domenie aktywności SGRQ osiąganą w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo oraz brak istotnej różnicy wyniku domeny wpływu na życie pomiędzy grupami.

Dodatkowo w badaniu TOMORROW oceniano odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę wyniku SGRQ. W grupie nintedanibu stwierdzono poprawę wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty u 29,1% pacjentów, a w grupie placebo u 16,1% pacjentów (p=0,03). Szansa osiągnięcia punktu końcowego była znamienne większa w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo.

W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 52 tyg. terapii określano na podstawie 2 kryteriów: bezwzględnego spadku natężonej pojemności życiowej płuc (FVC)  $\leq$  5% wartości przewidywanej lub FVC  $\leq$  10% wartości przewidywanej. Szansa uzyskania spadku natężonej pojemności płuc nie większego niż 5% oraz nie większego niż 10% wartości przewidywanej była większa w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo. Spadek FVC nie większy niż 5% wartości przewidywanej stwierdzono u 53% pacjentów z grupy nintedanibu i 38,8% pacjentów z grupy placebo. W przypadku, gdy kryterium był spadek FVC  $\leq$  10% wartości przewidywanej, więcej pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy: 70,1% leczonych nintedanibem i 60,5% z grupy placebo.

Metaanaliza danych dla badań TOMORROW i INPULSIS wykazała: brak znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie nastąpienia zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo oraz tendencję w kierunku mniejszego ryzyka nastąpienia zgonu z przyczyn oddechowych u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. Analiza danych z badań INPULSIS wskazała na tendencję do mniejszego ryzyka nastąpienia zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

W badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW analizowano częstość występowania ostrych zaostrzeń w ciągu roku u pacjentów z IPF. Łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 wskazała na tendencję do mniejszej częstości występowania ostrych zaostrzeń u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. Stosowanie nintedanibu powodowało tendencję do dłuższego czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla wszystkich raportowanych zaostrzeń (HR=0,64; 95% CI: 0,39; 1,05; p=0,08). Analiza czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonego zaostrzenia lub podejrzenia zaostrzenia wykazała przewagę nintedanibu nad placebo (HR=0,32; 95% CI: 0,16; 0,65; p=0,001). W badaniu TOMORROW stwierdzono, iż częstość występowania ostrych zaostrzeń w ciągu roku była mniejsza w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo.

W badaniu TOMORROW oceniano także zmianę saturacji tlenowej krwi w spoczynku, zmianę całkowitej pojemności płuc oraz spadek FVC o >10% wartości przewidywanej lub >200 ml. Analiza wykazała u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo:

- mniejszy o średnio 1,11% spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku,
- mniejszą o średnio 0,36 l zmianę całkowitej pojemności płuc,
- mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% wartości przewidywanej lub >200 ml.

### **Bezpieczeństwo**

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania nintedanibu:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (OR=2,30; 95% CI: 1,47; 3,59;  $p<0,001$ ),
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=1,52; 95% CI: 1,12; 2,07;  $p=0,007$ ),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=4,40; 95% CI: 2,31; 8,38;  $p<0,001$ ),
- co najmniej 3-krotnie i co najmniej 5-krotnie podwyższonego poziomu aminotransferaz alaninowej (ALT) i/lub asparaginianowej (AST) (odpowiednio OR=8,45 95% CI: 2,82; 25,29;  $p<0,001$  oraz OR=6,55; 95% CI: 1,21; 35,34;  $p=0,03$ ).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego było większe w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=6,36; 95% CI: 3,27; 12,37;  $p<0,001$ ). Biegunkę raportowano u ok. 60% pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z ok. 17,4% pacjentów z grupy placebo (OR=7,27; 95% CI: 5,53; 9,54;  $p<0,001$ ). Analizowano także stopień nasilenia biegunki. W grupie nintedanibu stwierdzono większe ryzyko wystąpienia łagodnej i umiarkowanej biegunki oraz brak znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia poważnej i ciężkiej biegunki pomiędzy grupami. W grupie nintedanibu stwierdzono także większe ryzyko wystąpienia nudności (OR=4,26; 95% CI: 2,91; 6,24);  $p<0,001$ ) oraz wymiotów (OR=4,47 95% CI: 2,54; 7,86;  $p<0,001$ ).

Analiza danych wykazała tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia co najmniej 1,5-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=3,38, 95% CI: 0,97; 11,75;  $p=0,06$ ).

Jednocześnie stwierdzono brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy nintedanibu a placebo pod względem ryzyka:

- poważnych zdarzeń niepożądanych ( $p=0,21$ ),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ( $p=0,95$ ),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ( $p=0,2$ ),

- zaburzeń serca ( $p=0,75$ ),
- zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji ( $p=0,862$ ),
- co najmniej 2-krotnego podwyższenia poziomu bilirubiny ( $p=0,93$ ) oraz co najmniej 8-krotnego podwyższenia poziomu ALT i/lub AST ( $p=0,33$ ),
- częstych zdarzeń niepożądanych: kaszlu, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, progresji IPF, bólu głowy, zmęczenia, bólu w nadbrzuszu, zmniejszenia apetytu i spadku masy ciała u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo ( $p>0,05$ ).

Stwierdzono natomiast, iż prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu oddechowego jest mniejsze u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,44; 95% CI: 0,26; 0,74;  $p=0,002$ ). Stwierdzono także mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia duszności u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=0,63, 95% CI: 0,43; 0,93;  $p=0,02$ ).

### **Bezpieczeństwo nintedanibu w krótkookresowej terapii**

W badaniu Ogura 2014 analizowano bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z placebo po 28 dniach terapii.

Analiza danych z badania wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami nintedanibu i placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (wymioty, mdłości, biegunka, zapalenie nosogardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

Stwierdzono występowanie tendencji w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=10,50; 95% CI: 0,91; 121,39;  $p=0,060$ ).

### **6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem (porównanie pośrednie)**

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania dotyczące stosowania pirfenidonu w IPF (ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006), co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z pirfenidonem przez wspólny komparator – placebo.

Ze względu na różnice pomiędzy badaniami nintedanibu i pirfenidonu wyniki porównania pośredniego należy interpretować z dużą ostrożnością. W badaniach włączonych do porównania pośredniego populacje różniły się między sobą. Do badań pirfenidonu kwalifikowano osoby w wieku 40-80 lat z IPF, natomiast w badaniach nintedanibu brak jest górnej granicy wiekowej. Inne były również kryteria włączenia dotyczące parametrów



oddechowych: w badaniach nintedanibu FVC  $\geq 50\%$  wartości przewidywanej i DLCO na poziomie 30-79% wartości przewidywanej, natomiast w badaniach pirfenidonu FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, a DLCO 30-90% (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006). Także liczebność populacji dla poszczególnych punktów końcowych była różna w grupie nintedanibu i pirfenidonu. Dodatkowo badania różniły się czasem obserwacji. W badaniach nintedanibu oraz ASCEND czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 – 72 tygodnie.

Do badania ASCEND włączeni zostali również pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) do 30%. W badaniu ASCEND ok. 22% pacjentów miało wyjściową pojemność dyfuzyjną płuc mniejszą niż 35%. Wprowadzone zmiany spowodowały, iż populacja chorych z badania ASCEND różniła się od populacji z badań CAPACITY oraz badań nintedanibu, szczególnie pod względem wyjściowej natężonej pojemności życiowej płuc oraz DLCO (Tab. 45).

### Skuteczność

W ramach analizy skuteczności nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem oceniano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc (jako procent wartości przewidywanej), spadek natężonej pojemności życiowej płuc o więcej niż 10% wartości przewidywanej oraz zgon (z dowolnej przyczyny na końcu badania, z dowolnej przyczyny po 52 tygodniach badania, w okresie od randomizacji do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki/placebo). W żadnym z wymienionych punktów końcowych nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie jego wystąpienia pomiędzy grupami nintedanibu a pirfenidonu.

### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z pirfenidonem nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia większości ocenianych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono jedynie większe ryzyko wystąpienia biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu do pacjentów z grupy pirfenidonu (OR=5,47; 95% CI: 3,16; 9,45). Dane dla pirfenidonu charakteryzowały się jednak dużą heterogenicznością ( $I^2=68\%$ ).

Do zdarzeń niepożądanych specyficznych dla pirfenidonu, które nie występują u pacjentów leczonych nintedanibem należą nadwrażliwość na światło oraz wysypka. W badaniach pirfenidonu stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (nadwrażliwość na światło: OR=7,88; 95% CI: 3,30; 18,79;  $p<0,001$ ; wysypka: OR=3,82; 95% CI: 2,80; 5,22;  $p<0,001$ ).





Tab. 45 Porównanie kluczowych kryteriów włączenia i charakterystyki pacjentów w badaniach skuteczności nintedanibu oraz pirfenidonu.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		TOMORROW		CAPACITY 004		CAPACITY 006		ASCEND	
	nintedanib	placebo	nintedanib	placebo	nintedanib	placebo	pirfenidon	placebo	pirfenidon	placebo	pirfenidon	placebo
<b>Kryteria włączenia</b>												
<b>FVC</b>	≥50%		≥50%		≥50%		50-90%		50-90%		50-90%	
<b>DL<sub>CO</sub></b>	30-79%		30-79%		30-79%		35-90%		35-90%		30-90%	
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	≥0,7		≥0,7		b.d.		≥0,7		≥0,7		≥0,8	
<b>Charakterystyka pacjentów</b>												
<b>Czas do rozpoznania IPF; lata (SD)</b>	1,7 (1,4)	1,6 (1,4)	1,6 (1,3)	1,6 (1,3)	1,0 (1,2)	1,4 (1,5)	-	-	-	-	1,7 (1,1)	1,7 (1,1)
<b>FVC % (SD)</b>	79,5 (17,0)	80,5 (17,3)	80 (18,1)	78,1 (19,0)	Me 78,1	Me 77,6	74,5 (14,5)	76,2 (15,5)	74,9 (13,2)	73,1 (14,2)	67,8 (11,2)	68,6 (10,9)
<b>DL<sub>CO</sub> % (SD)</b>	47,8 (12,3)	47,5 (11,7)	47,0 (14,5)	46,4 (14,8)	-	-	46,4 (9,5)	46,1 (10,2)	47,8 (9,8)	47,4 (9,2)	43,7 (10,5)	44,2 (12,5)
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (SD)</b>	0,82 (0,05)	0,81 (0,06)	0,82 (0,06)	0,82 (0,06)	-	-					0,84 (0,03)	0,84 (0,04)
<b>denoterapia</b>	-	-	-	-			17%	14%	28%	28%	28,1%	27,4%

### **6.2.3 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem (zestawienie danych)**

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych powyższych leków. Porównanie analizowanych terapii przeprowadzono zestawiając jakościowo (graficznie i tabelarycznie) wyniki punktów końcowych wspólnych dla co najmniej dwóch leków. Zestawienie było możliwe do przeprowadzenia dla 3 punktów końcowych skuteczności i 1 punktu końcowego bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych azatiopryny i cyklofosfamidu oraz zbyt małe do wykazania statystycznie istotnych różnic między lekami, populacje w badaniu azatiopryny (N=27) i cyklofosfamidu (N=43).

W Tab. 46 zestawiono wyniki analizy danych z badań RCT nintedanibu, azatiopryny i cyklofosfamidu w obrębie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Punkty, w których analiza danych wskazała na znamienne różnice między grupami opisano, wyniki nieistotne statystycznie pozostawiono bez komentarza.

Metaanaliza danych z badań nintedanibu wykazała mniejszy spadek FVC o średnio 3,3% wartości przewidywanej (95% CI: 2,52; 4,07;  $p < 0,001$ ; Ryc. 42) u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. Natomiast w badaniu azatiopryny nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany natężonej pojemności płuc.

Analiza danych dotyczących zgonów wykazała brak znamiennej różnicy między nintedanibem a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodu przyczyn oddechowych oraz większe ryzyko zgonu z powodu IPF w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia w grupie leczonych prednizolonem w monoterapii w porównaniu z grupą leczonych cyklofosfamidem + prednizolonem (OR=0,20; 95%CI: 0,05; 0,88). Wykazano także brak różnic między nintedanibem i placebo, azatiopryną i placebo oraz cyklofosfamidem + prednizolonem a prednizolonem pod względem zgonu z dowolnej przyczyny.

Ponadto analiza skuteczności wskazała na statystycznie istotne mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% wartości przewidywanej w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo (OR=0,40; 95% CI: 0,20; 0,77) oraz brak znamiennej różnicy między azatiopryną i placebo w tym punkcie końcowym.

Analiza bezpieczeństwa wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo (OR=1,52; 95% CI: 1,12; 2,07) oraz brak różnicy między cyklofosfamidem z prednizolonem, a prednizolonem pod względem rezygnacji z leczenia z powodu toksyczności.

**Tab. 46 Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu i azatiopryny w porównaniu z placebo oraz cyklofosfamidu + prednizolon w porównaniu z prednizolonem w IPF.**

Punkt końcowy	Nintedanib vs Placebo	Azatiopryna vs Placebo	Cyklofosfamid + prednizolon vs Prednizolon
Zmiana FVC, % wartości przewidywanej	przewaga nintedanibu (mniejszy spadek FVC)	x	.
Zgon z przyczyn oddechowych (z powodu IPF - cyklofosfamid)	x	.	przewaga cyklofosfamidu (mniejsze ryzyko zgonu z powodu IPF)
Zgon z dowolnej przyczyny	x	x	x
Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej	przewaga nintedanibu (mniejsze ryzyko spadku FVC o >10% w wartości przewidywanej)	x	.
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (z powodu toksyczności - cyklofosfamid)	przewaga placebo (mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych)	.	x
x oznacza, że nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami . oznacza, że w badaniu nie oceniono danego punktu końcowego			

### 6.3 Wyniki innych analiz

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny (Loveman 2014) dotyczący skuteczności i efektywności kosztowej leczenia IPF, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Loveman 2015a) porównujący skuteczność terapii stosowanych w IPF oraz przegląd systematyczny Keating 2015 opisujący właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne nintedanibu oraz jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu IPF.

Do przeglądu Loveman 2014 włączono 14 badań skuteczności leków w IPF, w tym 1 badanie nintedanibu (TOMORROW) i 4 badania pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005). Nintedanib w dawce 150 mg/BID okazał się skuteczniejszy od placebo pod względem poprawy niektórych parametrów FVC, nagłych zaostrzeń choroby oraz śmiertelności, jednakże różnica między nintedanibem a placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym (roczny spadek FVC) nie była statystycznie istotna. Porównanie nintedanibu i pirfenidonu wykazało trend w kierunku przewagi nintedanibu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej i powinien być interpretowany z dużą ostrożnością, ze względu na różnice między badaniami. Autorzy przeglądu podsumowują, iż z analizowanych terapii tylko nintedanib oraz pirfenidon wykazały statystycznie istotną skuteczność w IPF w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

Do przeglądu Loveman 2015a włączono 11 badań RCT, w tym 5 badań pirfenidonu (CAPACITY 004, CAPACITY 006, Taniguchi 2010, Azuma 2005, ASCEND), 3 badania nintedanibu (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW) oraz 3 badania NAC. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotne statystycznie spowolnienie spadku FVC jedynie dla nintedanibu i pirfenidonu w porównaniu z placebo, przy czym porównanie pośrednie obu leków wskazało na przewagę nintedanibu. W przypadku nintedanibu stwierdzono również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń. Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamiennej różnicy pomiędzy terapiami pod względem ryzyka wystąpienia zgonu. Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność nintedanibu i pirfenidonu w leczeniu IPF.

W przeglądzie Keating 2015 opisywano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nintedanibu, a także skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu na podstawie trzech badań klinicznych: INPULSIS-1, INPULSIS-2 i TOMORROW. Autorzy przeglądu stwierdzają, iż nintedanib jest ważną nową opcją terapeutyczną w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

### 6.4 Informacje na temat bezpieczeństwa nintedanibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla nintedanibu (produktu leczniczego pod nazwą Vargatef®) zarejestrowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.<sup>24</sup> W programie

przedstawione są wymagane działania i interwencje związane z nadzorem i bezpieczeństwem stosowania leku.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z dnia 11 września 2014, w którym oceniano czy niezbędne jest objęcie nintedanibu specjalnym programem monitorującym REMS (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).<sup>25</sup> Wg ekspertów FDA wprowadzenie programu dla nintedanibu stosowanego w IPF nie jest konieczne, gdyż dostępne dane są wystarczające do potwierdzenia odpowiedniego stosunku korzyści do ryzyka.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa nintedanibu na stronie internetowej URPL.

## 7 WNIOSKI

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, iż nintedanib istotnie zmniejsza roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu z placebo. Analiza danych dotyczących częstości występowania ostrych zaostrzeń wskazała na istotnie mniejszą częstość ich występowania w badaniu TOMORROW oraz na tendencję do mniejszego występowania zaostrzeń w badaniach INPULSIS. Ze względu na ograniczoną ilość danych nie przeprowadzono metaanalizy dla wszystkich badań.

Dla wszystkich raportowanych zaostrzeń stwierdzono tendencję do dłuższego czasu do wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia u pacjentów z grupy nintedanibu w porównaniu z placebo. W przypadku analizy dla zaostrzeń potwierdzonych przez ekspertów lub podejrzenia wystąpienia zaostrzenia wykazano istotną przewagę nintedanibu.

Stwierdzono także tendencję w kierunku mniejszej szansy wystąpienia zgonu z przyczyn oddechowych wśród pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. Stosowanie nintedanibu powodowało klinicznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia związane z zaburzeniami układu pokarmowego, a przede wszystkim biegunka o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Stwierdzono brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zgonów, zaburzeń serca i zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji.

Porównanie pośrednie nintedanibu i pirfenidonu nie wykazało znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Stwierdzono jedynie większe ryzyko występowania biegunki u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na duże różnice pomiędzy badaniami (m. in. populacja, czas badania) wyniki porównania pośredniego należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Mała liczba i niska jakość badań azatiopryny i cyklofosfamidu oraz brak badań metylprednizony uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z nintedanibem. Z tego względu trudno wnioskować o przewadze jednej interwencji nad drugą.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu

Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.01.2015 r.

1.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	1274
2.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	4503
3.	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
4.	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
5.	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	63
6.	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	297
7.	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	74
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4897
9.	Nintedanib [Supplementary Concept]	53
10.	Nintedanib [tw]	98
11.	Vargatef [tw]	4
12.	Ofev [tw]	1
13.	"BIBF 1120" [tw]	61
14.	BIBF1120 [tw]	11
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	121
16.	#8 AND #15	29

Tab. 48. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 19.01.2015 r.

1.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/syn	20 285
2.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/exp	10 954
3.	'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia'/exp	4
4.	'Hamman-Rich Disease'/exp	10 954
5.	'Usual Interstitial Pneumonitis'/exp	100
6.	'Cryptogenic Fibrosing Alveolitis'/exp	10 954
7.	Idiopathic Fibrosing Alveolitis'/exp	10 954
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20 347
9.	Nintedanib/syn	637
10.	Nintedanib/exp	608



11.	Vargatef/exp	608
12.	Ofev/exp	608
13.	'BIBF 1120"/exp	608
14.	BIBF1120/exp	608
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	637
16.	#8 AND #15	113

**Tab. 49. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 19.01.2015 r.**

1.	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	42
2.	(Idiopathic Pulmonary Fibrosis):ti,ab,kw	244
3.	(Fibrocystic Pulmonary Dysplasia):ti,ab,kw	0
4.	(Hamman-Rich Disease):ti,ab,kw	0
5.	(Usual Interstitial Pneumonitis):ti,ab,kw	2
6.	(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	9
7.	(Idiopathic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	40
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	256
9.	MeSH descriptor: [Nintedanib] explode all trees	0
10.	Nintedanib:ti,ab,kw	20
11.	Vargatef:ti,ab,kw	1
12.	Ofev:ti,ab,kw	0
13.	(BIBF 1120):ti,ab,kw	23
14.	BIBF1120:ti,ab,kw	1
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	37
16.	#8 AND #15	13
17.	#16 in Cochrane Reviews	0
18.	#16 in Other Reviews	0
19.	#16 in Clinical Trials	12
20.	#16 in Methods Studies	0
21.	#16 in Technology Assessments	1
22.	#16 in Economic Evaluations	0

## 8.2 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu

Tab. 50. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.01.2015 r.

1.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	1274
2.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	4503
3.	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
4.	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
5.	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	63
6.	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	297
7.	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	74
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4897
9.	Pirfenidone [Supplementary Concept]	289
10.	Pirfenidone [tw]	420
11.	"5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone" [tw]	17
12.	Deskar [tw]	2
13.	Pirespa [tw]	1
14.	Esbriet [tw]	3
15.	Etuary [tw]	0
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	421
17.	#8 AND #16	169
18.	"randomized controlled trial" [pt]	380272
19.	"controlled clinical trial" [pt]	88376
20.	randomized [tiab]	334455
21.	placebo [tiab]	163207
22.	"drug therapy" [sh]	1722720
23.	randomly [tiab]	226611
24.	trial [tiab]	380875
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2405336
26.	#17 AND #25	119

**Tab. 51. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 19.01.2015 r.**

1.	'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/syn	20 285
2.	'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/exp	10 954
3.	'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia'/exp	4
4.	'Hamman-Rich Disease'/exp	10 954
5.	'Usual Interstitial Pneumonitis'/exp	100
6.	'Cryptogenic Fibrosing Alveolitis'/exp	10 954
7.	'Idiopathic Fibrosing Alveolitis'/exp	10 954
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20 347
9.	Pirfenidone/syn	1 240
10.	Pirfenidone/exp	1 211
11.	'5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone'/exp	1 211
12.	Deskar/exp	1 211
13.	Pirespa/exp	8
14.	Esbriet/exp	1 211
15.	Etuary/exp	0
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 240
17.	#8 AND #16	594
18.	'randomized controlled trial'/syn	431 935
19.	'controlled clinical trial'/syn	482 424
20.	randomized:ab,ti	439 306
21.	placebo:ab,ti	210 161
22.	randomly:ab,ti	277 950
23.	trial:ab,ti	500 954
24.	groups:ab,ti	1 832 134
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 724 523
26.	#17 AND #25	148

**Tab. 52. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 19.01.2015 r.**

1.	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	42
2.	(Idiopathic Pulmonary Fibrosis):ti,ab,kw	244
3.	(Fibrocystic Pulmonary Dysplasia):ti,ab,kw	0
4.	(Hamman-Rich Disease):ti,ab,kw	0
5.	(Usual Interstitial Pneumonitis):ti,ab,kw	2
6.	(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	9
7.	(Idiopathic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	40
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	256
9.	MeSH descriptor: [Pirfenidone] explode all trees	0
10.	Pirfenidone:ti,ab,kw	55
11.	(5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone):ti,ab,kw	0
12.	Deskar:ti,ab,kw	0
13.	Pirespa:ti,ab,kw	0
14.	Esbriet:ti,ab,kw	1
15.	Etuary:ti,ab,kw	0
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	55
17.	#8 AND #16	40
18.	#17 in Cochrane Reviews	1
19.	#17 in Other Reviews	0
20.	#17 in Clinical Trials	35
21.	#17 in Methods Studies	0
22.	#17 in Technology Assessments	4
23.	#17 in Economic Evaluations	0

### 8.3 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny i cyklofosfamidu

**Tab. 53. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny oraz cyklofosfamidu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 25.09.2015 r.**

1.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [MeSH]	1471
2.	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis" [tw]	4915
3.	"Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" [tw]	4
4.	"Hamman-Rich Disease" [tw]	16
5.	"Usual Interstitial Pneumonitis" [tw]	64
6.	"Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" [tw]	297
7.	"Idiopathic Fibrosing Alveolitis" [tw]	74
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5309
9.	"Azathioprine"[Mesh]	13353
10.	azathioprine [tw]	20233
11.	azothioprine [tw]	29
12.	#9 or #10 or #11	20248
13.	#8 and #12	102
14.	"randomized controlled trial" [pt]	39607
15.	"controlled clinical trial" [pt]	89394
16.	randomized [tiab]	365126
17.	placebo [tiab]	169554
18.	„drug therapy” [sh]	1782053
19.	randomly [tiab]	239727
20.	trial [tiab]	405762
21.	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	2504082
22.	#13 and #21	82
23.	"Cyclophosphamide"[Mesh]	48005
24.	Cyclophosphamide [tw]	60997
25.	Cytophosphane [tw]	0
26.	#23 or #24 or #25	64212
27.	#10 and #21 and #26	70
28.	#27 or #22	120

**Tab. 54. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny i cyklofosfamidu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 25.09.2015 r.**

1.	'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/syn	22708
2.	'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'/exp	12985
3.	'Fibrocystic Pulmonary Dysplasia'/exp	4
4.	'Hamman-Rich Disease'/exp	12985
5.	'Usual Interstitial Pneumonitis'/exp	116
6.	'Cryptogenic Fibrosing Alveolitis'/exp	12985
7.	'Idiopathic Fibrosing Alveolitis'/exp	12985
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	22778
9.	'azathioprine'/syn	79673
10.	'azathioprine'/exp	77334
11.	#9 or #10	79673
12.	#8 and #11	1174
13.	'randomized controlled trial'/syn	473645
14.	'controlled clinical trial'/syn	510255
15.	randomized:ab,ti	478363
16.	placebo:ab,ti	223277
17.	randomly:ab,ti	300427
18.	trial:ab,ti	545228
19.	groups:ab,ti	1970551
20.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2933254
21.	#12 and #20	253
22.	#12 AND #20 AND [embase]/lim	248
23.	'cyclophosphamide'/syn	184599
24.	'cyclophosphamide'/exp	178354
25.	'cytophosphane'/exp	178354
26.	'cytophosphane'/syn	184599
27.	#23 OR #24 OR #25 OR #26	184599
28.	#27 AND #20 AND #8 AND [embase]/lim	167
29.	#28 or #22	318

**Tab. 55. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny i cyklofosfamidu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 25.09.2015 r.**

1.	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	49
2.	(Idiopathic Pulmonary Fibrosis):ti,ab,kw	278
3.	(Fibrocystic Pulmonary Dysplasia):ti,ab,kw	0
4.	(Hamman-Rich Disease):ti,ab,kw	0
5.	(Usual Interstitial Pneumonitis):ti,ab,kw	2
6.	(Cryptogenic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	9
7.	(Idiopathic Fibrosing Alveolitis):ti,ab,kw	60
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	291
9.	azathioprine:ti,ab,kw	2202
10.	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1075
11.	azothioprine:ti,ab,kw	2
12.	#9 or #10 or #11	2202
13.	#8 and #12	22
14.	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	3941
15.	cyclophosphamide:ti,ab,kw	7645
16.	Cytophosphane:ti,ab,kw	0
17.	#14 or #15 or #16	7939
18.	#8 and #17	14
19.	#13 or #18	30

## 8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
TOMORROW	Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Sep 22;365(12):1079-87	IIA
INPULSIS-1, INPULSIS-2	Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2014 May	IIA
Ogura 2014	Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2014	IIA
Publikacje uzupełniające		
Richeldi 2014	Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Med</i> 2014;108:1023-1030.	-
1199.31/U11-2158-01	Clinical Study Synopsis – protokół badania Ogura 2014 <a href="http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1199/1199.31_U11-2158-01_DS_DR.pdf">http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1199/1199.31_U11-2158-01_DS_DR.pdf</a>	-
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 4		



## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących nintedanibu w leczeniu IPF

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Loveman 2014	Loveman E, Copley VR, Colquitt JL et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2014;15:63.	IA
Loveman 2015a	Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. <i>BMC Pulm Med.</i> 2015 Apr 18;15:37	IA
Keating 2015	Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Drugs.</i> 2015 Jul;75(10):1131-40	IB
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 4		

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych nintedanibu wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Atkins 2014 <sup>26</sup>	analiza danych z grup placebo w badaniach klinicznych dotyczących IPF
Covvey 2014 <sup>27</sup>	brak cech przeglądu systematycznego, autorzy ograniczyli wyszukiwanie danych do jednej bazy oraz kwalifikowali publikacje tylko w języku angielskim
Bajwah 2013 <sup>28</sup>	brak danych dla nintedanibu
Spagnolo 2010 <sup>29</sup>	brak danych dla nintedanibu
Loveman 2015b <sup>30</sup>	część publikacji dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa terapii w IPF została zaktualizowana we włączonej do analizy publikacji Loveman 2015a <sup>7</sup>

## 8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatów

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
<b>Badania pirfenidonu</b>		
ASCEND	King J, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;370:2083-2092.	IIA
CAPACITY 004, CAPACITY 006	Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. <i>Lancet</i> 2011;377:1760-1769.	IIA
<b>Badania azatiopryny</b>		
Raghu 1991	Raghu G, Depaso WJ, Cain K et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>American review of respiratory disease</i> 1991;144:291-296.	IIA
<b>Badania cyklofosfamidu</b>		
Johnson 1989	Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner WM. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. <i>Thorax</i> 1989;44:280-288.	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 4		

## 8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
<b>Badania pirfenidonu</b>	
Alhamad 2014 <sup>31</sup>	badanie retrospektywne
Azuma 2005 <sup>32</sup>	dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL
Azuma 2011 <sup>33</sup>	analiza post-hoc Taniguchi 2010 i Azuma 2005
Costabel 2014 <sup>34</sup>	otwarte przedłużenie badań CAPACITY
NCT00001596 <sup>35</sup>	nieadekwatna populacja – włóknienie płuc spowodowane HPS (zespół Hermanskiego-Pudlaka)
Richeldi 2011(2) <sup>36</sup>	opis i ocena badań CAPACITY
Shimizu 2014 <sup>37</sup>	dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL
Taniguchi 2010 <sup>38</sup>	dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL
Taniguchi 2011 <sup>39</sup>	analiza post-hoc badania Taniguchi 2010, dawka pirfenidonu niezgodna z ChPL
<b>Badania cyklofosfamidu</b>	
Fiorucci 2008 <sup>40</sup>	brak randomizacji

### 8.10 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jada d				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada d					

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Płeć, męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa, N (%)****			Waga, kg (SD)	BMI (SD)	Czas od zdiagnozowania IPF, lata (SD)	Dostępne próbki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)	Mediana FVC (l)	FVC, ml (SD)	% przewidywanej wartości FVC (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC, % (SD)	SpO <sub>2</sub> , % (SD)	DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa, (SD)	% przewidywanej wartości DL <sub>CO</sub> (SD)	Wyniki SGRQ (SD)** *	Palenie tytoniu, N (%)		
				biała	azjatycka	czarna													Nigdy	Były palacz	Palacz

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Interwencja			Placebo			p	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p

Badanie	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interwencja			Placebo			p	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Rycina
		n	N	%	n	N	%		p	p	



### **8.11 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.**

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

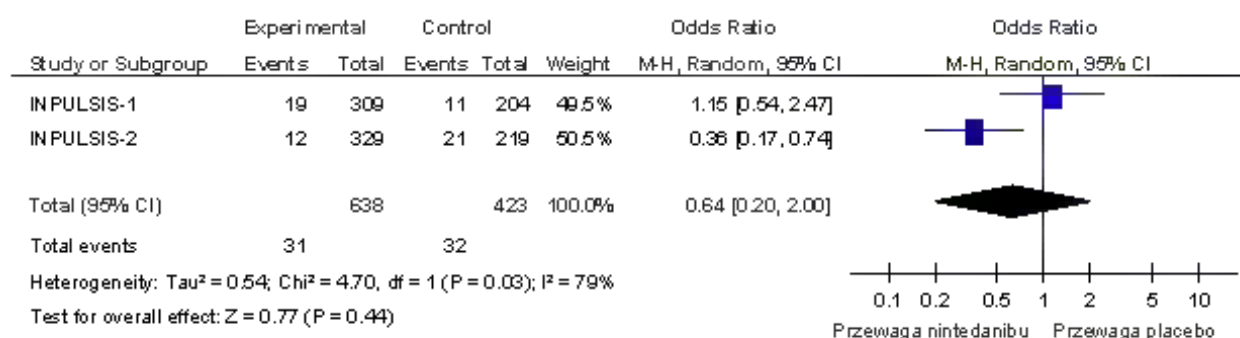
Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

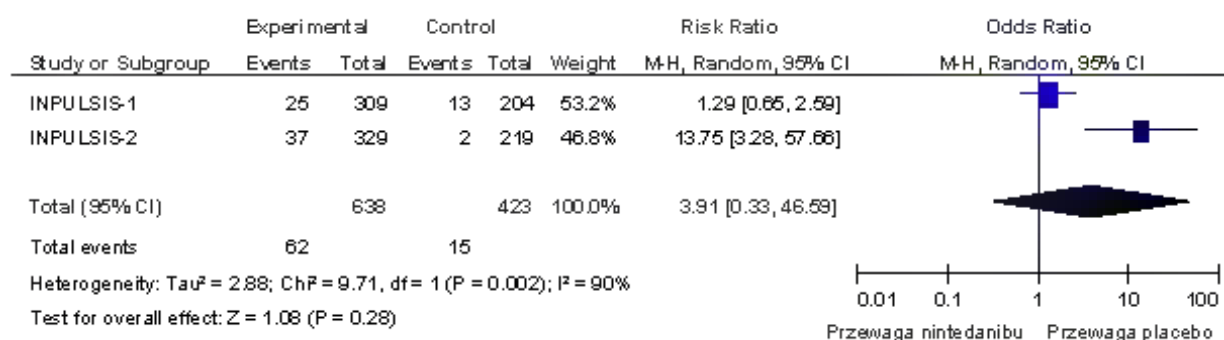
Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>41</sup>

## 8.12 Wykresy metaanaliz o bardzo dużej heterogeniczności danych (>75%)

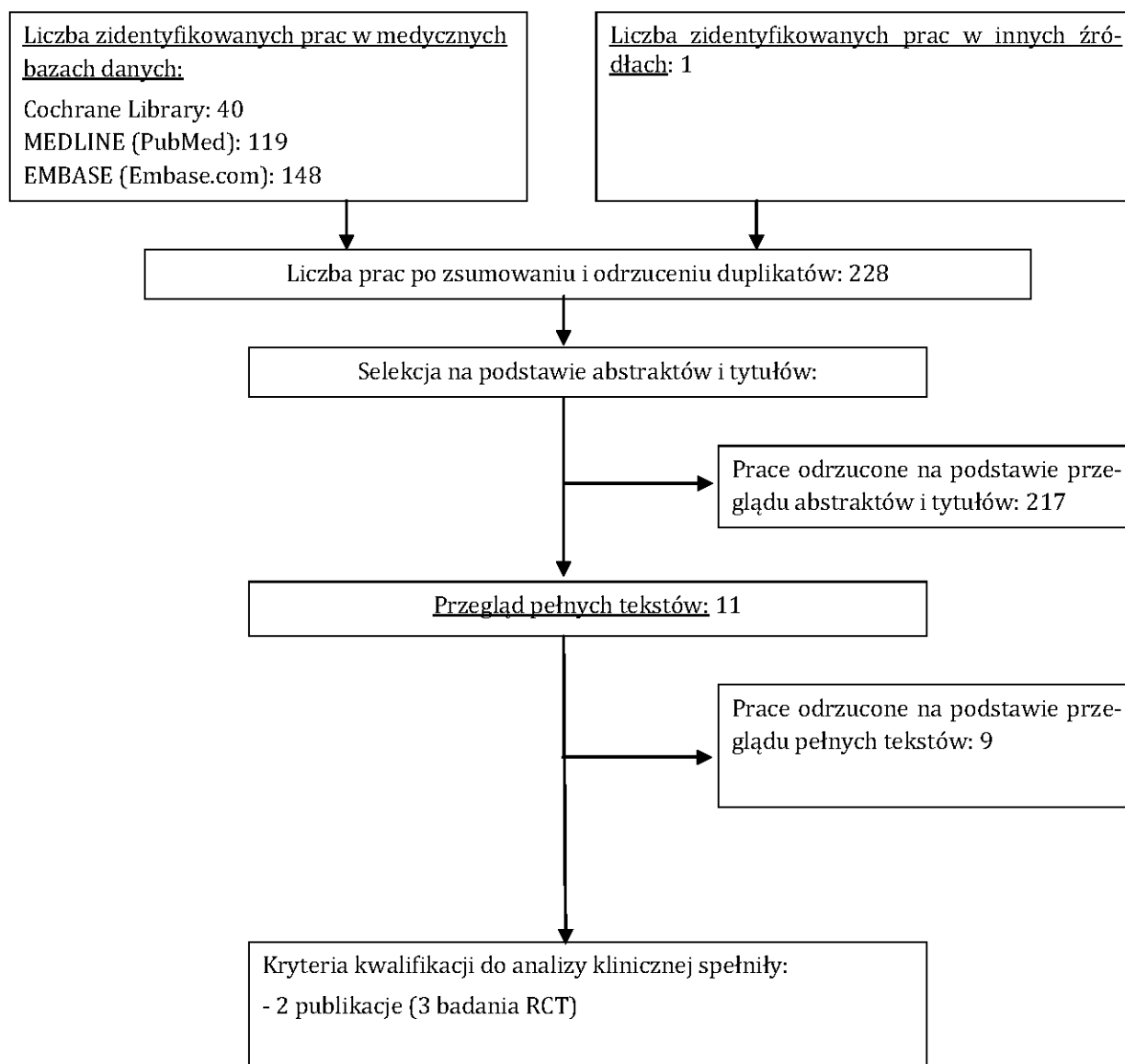
Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.



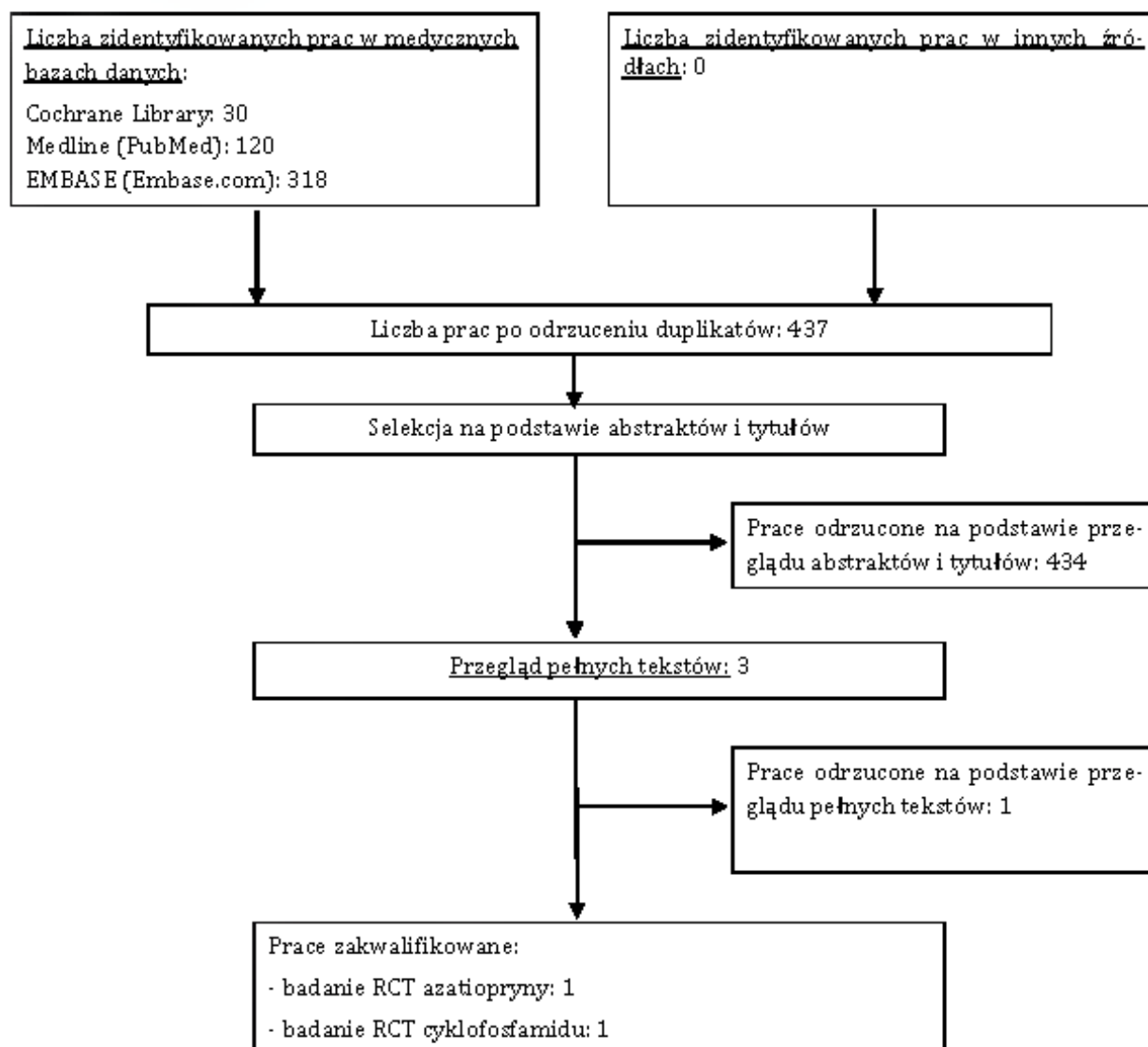
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała



### 8.13 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pirfenidonu (diagram PRISMA<sup>9</sup>).



### 8.14 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych azatiopryny i cyklofosfamidu (diagram PRISMA®).



## 8.15 Skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w dawce 100 mg BID w porównaniu z placebo

### 8.15.1 Badanie TOMORROW

Tab. 56 Porównanie skuteczności nintedanibu w dawce 100 mg BID z placebo (badanie TOMORROW) – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>Zmiana parametrów czynności płuc</b>							
roczny spadek FVC (l/rok)	-0,16	0,37	85	-0,19	0,36	83	0,03 (-0,08; 0,14) p=0,5966
bezwzględna zmiana FVC (l)	-0,13	0,37	85	-0,23	0,36	83	0,10 (-0,01; 0,21) p=0,0789
bezwzględna zmiana FVC (%)	-3,15	9,22	85	-6	9,29	83	2,85 (0,05; 5,65) p=0,0477
zmiana całkowitej pojemności płuc (l)	-0,08	0,65	85	-0,24	0,73	83	0,16 (-0,05; 0,37) p=0,1342
zmiany w saturacji tlenowej krwi (SpO <sub>2</sub> )	0,06	3,32	85	-1,29	3,37	83	1,35 (0,34; 2,36) p=0,0097
<b>Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego</b>							
całkowity wynik SGRQ	1,48	15,39	86	5,46	16,14	87	-3,98 (-8,68; 0,72) p=0,0987
SGRQ objawy	2,33	21,79	86	6,45	22,85	87	-4,12 (-10,77; 2,53) p=0,2266
SGRQ aktywność	3	16,97	86	7,48	17,82	87	-4,48 (-9,66; 0,70) p=0,0922
SGRQ wpływ na życie	0,79	17,71	86	4,21	18,56	87	-3,42 (-8,83; 1,99) p=0,2167

**Tab. 57 Porównanie skuteczności nintedanibu w dawce 100 mg BID z placebo (badanie TOMORROW) - zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zmiana parametrów czynności płuc</b>									
<b>Spadek FVC o &gt;10% wartości przewidywanej lub &gt; 200 ml</b>	30	85	35,3	37	85	44	0,346	0,71 (0,38; 1,31) p=0,2726	-
<b>Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego</b>									
<b>poprawa SGRQ o &gt;4 pkt</b>	28	86	32,6	14	87	16,1	0,007	2,52 (1,22; 5,21) p=0,0130	4,77 (2,03; 11,22) p=0,0003
<b>Inne</b>									
<b>zgon z przyczyn oddechowych</b>	2	86	2,3	8	87	9,2	0,04	0,24 (0,05; 1,14) p= 0,0725	-
<b>zgon z dowolnej przyczyny</b>	4	86	4,7	9	87	10,3	0,248	0,42 (0,13; 1,43) p=0,1659	-
<b>ostre zaostrzenie</b>	bd.	86	bd.	bd.	87	bd.	-	0,48 (0,18; 1,27)*	-

\*RR (95% CI)

**Tab. 58 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu w dawce 100 mg BID z placebo (badanie TOMORROW)**

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>zdarzenie niepożądane</b>	82	86	95,3	77	85	90,6	0,248	2,13 (0,62; 7,36) p=0,2320	-
<b>poważne zdarzenie niepożądane</b>	19	86	22,1	20	85	23,5	0,857	0,92 (0,45; 1,88) p=0,8229	-
<b>ciężkie zdarzenie niepożądane</b>	18	86	20,9	26	85	30,6	0,165	0,60 (0,30; 1,20) p=0,1505	-
<b>zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu</b>	5	86	5,8	12	85	14,1	0,079	0,38 (0,13; 1,12) p=0,0783	-

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95% CI) p	(95% CI) p
zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji	15	86	17,4	22	85	25,9	0,198	0,60 (0,29; 1,27) p=0,1825	-
zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	41	86	47,7	25	85	29,4	0,018	2,19 (1,16; 4,11) p=0,0149	18,26 (3,94; 32,59) p=0,0125
<b>Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
rezygnacja z powodu działań niepożądanych	12	86	14	22	85	25,9	0,057	0,46 (0,21; 1,01) p=0,0538	-
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3	86	3,5	10	85	11,8	0,048	0,27 (0,07; 1,02) p=0,0539	-
zaburzenia układu pokarmowego	2	86	2,3	2	85	2,4	1	0,99 (0,14; 7,18) p=0,9906	-
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	86	2,3	6	85	7,1	0,168	0,31 (0,06; 1,60) p=0,1630	-
zaburzenia serca	1	86	1,2	6	85	7,1	0,064	0,15 (0,02; 1,32) p=0,0875	-
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane</b>									
biegunka	37	86	37,2	13	85	15,3	<0,001	4,18 (2,02; 8,67) p=0,0001	27,73 (14,77; 40,69) p<0,001
kaszel	20	86	23,3	17	85	20	0,711	1,21 (0,58; 2,52) p=0,6055	-
nudności	17	86	19,8	8	85	9,4	0,082	2,37 (0,96; 5,84) p=0,0603	-
zapalenie oskrzeli	7	86	8,1	11	85	12,9	0,331	0,60 (0,22; 1,62) p=0,3102	-

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95% CI) p	(95% CI) p
<b>duszności</b>	13	86	15,1	11	85	12,9	0,826	1,20 (0,50; 2,85) p=0,6825	-
<b>progresja IPF</b>	9	86	10,5	11	85	12,9	0,642	0,79 (0,31; 2,01) p=0,6150	-
<b>wymioty</b>	11	86	12,8	4	85	4,7	0,102	2,97 (0,91; 9,73) p=0,0722	-
<b>ból w nadbrzuszu</b>	2	86	2,3	3	85	3,5	0,682	0,65 (0,11; 4,00) p=0,6427	-
<b>zapalenie nosogardła</b>	15	86	17,4	11	85	12,9	0,524	1,42 (0,61; 3,30) p=0,4140	-
<b>zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	13	86	15,1	13	85	15,3	1	0,99 (0,43; 2,27) p=0,9742	-
<b>ból głowy</b>	8	86	9,3	5	85	5,9	0,566	1,64 (0,51; 5,24) p=0,4027	-
<b>zmęczenie</b>	8	86	9,3	7	85	8,2	1	1,14 (0,40; 3,30) p=0,8053	-
<b>zmniejszenie apetytu</b>	4	86	4,7	0	85	0	0,121	9,33 (0,49; 175,98) p=0,1362	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym</b>									
<b>zaburzenia układu pokarmowego</b>	49	86	57	27	87	31,8	0,001	2,94 (1,58; 5,49) p=0,0007	25,94 (11,66; 40,23) p=0,0004



Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95% CI) p	(95% CI) p
<b>biegunka:</b>	32	86	37,2	13	87	15,3	0,001	3,37 (1,62; 7,03) p=0,0012	22,27 (9,60; 34,94) p=0,0006
<b>łagodna</b>	19	86	22,1	11	87	12,9	0,112	1,96 (0,87; 4,41) p=0,1045	-
<b>umiarkowana</b>	11	86	12,8	2	87	2,4	0,01	6,23 (1,34; 29,03) p=0,0197	10,49 (2,76; 18,22) p=0,0078
<b>poważna</b>	2	86	2,3	0	87	0,0	0,246	5,18 (0,24; 109,45) p=0,2908	-
<b>ciężka biegunka</b>	0	86	0	0	87	0,0	-	-	-
<b>zaburzenia układu pokarmowego związane z leczeniem</b>	29	86	33,7	11	87	12,9	0,001	3,52 (1,62; 7,63) p=0,0015	21,08 (8,89; 33,27) p=0,0007
<b>biegunka związana z leczeniem</b>	19	86	22,1	5	87	5,9	0,002	4,65 (1,65; 13,11) p=0,0037	16,35 (6,31; 26,39) p=0,0014
<b>redukcja dawki z powodu zaburzeń układu pokarmowego</b>	4	86	4,7	0	87	0,0	0,059	9,55 (0,51; 180,06) p=0,1322	-
<b>rezygnacja z powodu zaburzeń układu pokarmowego</b>	2	86	2,3	2	87	2,4	1	1,01 (0,14; 7,35) p=0,9907	-
<b>rezygnacja z powodu biegunki</b>	0	86	0	0	87	0,0	-	-	-

### 8.15.2 Badanie Ogura 2014

Tab. 59 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu w dawce 100 mg BID z placebo (badanie Ogura 2014)

Punkt końcowy	Nintedanib			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zdarzenie niepożądane	3	4	75	2	7	28,6	0,243	7,50 (0,46; 122,70) p=0,1576	-
ciężkie zdarzenie niepożądane	0	4	0	0	7	0	-	-	-
zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	1	4	25	1	7	17,3	1	2,00 (0,09; 44,35) p=0,6611	-
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane</b>									
wymioty	0	4	0	0	7	0	-	-	-
mdłości	0	4	0	0	7	0	-	-	-
biegunka	0	4	0	0	7	0	-	-	-
zapalenie nosogardła	1	4	25	0	7	0	0,364	6,43 (0,21; 201,09) p=0,2895	-
ból w nadbrzuszu	0	4	0	0	7	0	-	-	-
zapalenie jamy ustnej	1	4	25	0	7	0	0,364	6,43 (0,21; 201,09) p=0,2895	-
podwyższony poziom ALT	0	4	0	0	7	0	-	-	-
podwyższony poziom AST	0	4	0	0	7	0	-	-	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0	4	0	0	7	0	-	-	-
podwyższony poziom transaminaz	0	4	0	0	7	0	-	-	-
wymioty	0	4	0	0	7	0	-	-	-

## **8.16 Charakterystyka badań klinicznych pirfenidonu włączonych do analizy**

### **8.16.1 Metodologia badań pierwotnych pirfenidonu**

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w porównaniu z placebo: ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006.

Wszystkie zakwalifikowane badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Wzięło w nich udział łącznie 1334 pacjentów w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc.

We wszystkich badaniach badano skuteczność pirfenidonu w dawce 2403 mg/d, a w badaniu CAPACITY 004 dodatkowo w dawce 1197 mg/d, w porównaniu z placebo.

Czas obserwacji w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 wynosił 72 tygodnie, a w badaniu ASCEND – 52 tygodnie.

Dokładną charakterystykę badań pirfenidonu włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 60.

**Tab. 60 Charakterystyka badań pierwotnych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanych do analizy.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ASCEND <sup>42</sup>	wieloośrodkowe (127), międzynarodowe (9 państw)	555	52 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon 2403 mg/d (278)	placebo (277)	33 (5,9%); 17 z gr. pirfenidonu (6,1%); 16 z gr. placebo (5,8%)	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
CAPACITY 004 <sup>43</sup>	wieloośrodkowe (110), międzynarodowe (13 państw)	435	72 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon: 2403 mg/d (174), 1197 mg/d (87)	placebo (174)	26 (6%); 13 z gr. pirfenidonu 2403 mg/d (7,5%); 5 z gr. pirfenidonu 1197 mg/d (5,7%); 8 z gr. placebo (4,6%)	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
CAPACITY 006 <sup>43</sup>	wieloośrodkowe (110), międzynarodowe (13 państw),	344	72 tyg.	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF	pirfenidon 2403 mg/d (171)	placebo (173)	22 (6%); 13 z gr. pirfenidonu (7,5%); 9 z gr. placebo (5,2%)	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

### **8.16.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad, a główną analizą skuteczności była analiza ITT.

We wszystkich badaniach grupy w momencie randomizacji nie różniły się między sobą.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61 Ocena jakości badań klinicznych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
ASCEND	randomizacja z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS ( <i>interactive voice response system</i> )	2	2*	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune
CAPACITY 004	randomizacja blokowa z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune
CAPACITY 006	randomizacja blokowa z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanego kodu i systemu IVRS	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	InterMune

\*informacje zawarte w protokole badania

### 8.16.3 Opis populacji

Do wszystkich badań pirfenidonu włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryterium włączenia była także natężona pojemność życiowa płuc na poziomie 50-90% wartości przewidywanej, pojemność dyfuzyjna płuc na poziomie 30-90% wartości przewidywanej (ASCEND) lub 35-90% wartości przewidywanej (CAPACITY 004, CAPACITY 006) oraz wynik testu 6-minutowego marszu większy niż 150 m.

Do badania ASCEND włączeni zostali pacjenci z większym ryzykiem progresji choroby (w przeciwieństwie do badań CAPACITY). Autorzy badania podkreślają, iż wprowadzili niewielkie zmiany w kryteriach kwalifikacji do badania w stosunku do badań CAPACITY. Z badania wykluczono pacjentów z poważnymi ograniczeniami przepływu powietrza przez oskrzela ( $FEV_1/FVC < 0,8$ ) oraz zmniejszono dolną granicę pojemności dyfuzyjnej płuc ( $DL_{CO}$ ) do 30%.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań pirfenidonu przedstawiono w Tab. 62.

W badaniach pirfenidonu wzięło udział łącznie 1334 pacjentów (w tym 623 w gr. pirfenidonu 2403 mg/d, 87 w gr. pirfenidonu 1197 mg/d i 624 w gr. placebo). W analizie ujęto wyniki badań dla pacjentów, którym podawano pirfenidon w dawce 2403 mg/d (dawkowanie zgodne z ChPL).

Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do badań wynosiła 67 lat, a zdecydowaną większość populacji stanowili mężczyźni (śr. 73,8%).

Dokładną charakterystykę populacji włączonych do badań pirfenidonu przedstawiono w Tab. 63.

**Tab. 62 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pirfenidonu w IPF**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
ASCEND	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym IPF wg kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT (wyniki TKWR oraz chirurgicznej biopsji płuc) w ciągu 4 lat przed włączeniem do badania; FVC na poziomie 50-90% wartości przewidywanej; $DL_{CO}$ na poziomie 30-90% wartości przewidywanej; $FEV_1/FVC \geq 0,8$ ; wynik testu 6-minutowego marszu $\geq 150$ m	historia klinicznie znaczącego narażenia na azbest, beryl, promieniowanie i ptactwo domowe; obecność chorób o istotnym klinicznie znaczeniu, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby tkanki łącznej; udar lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna dławica piersiowa; przewidywany przeszczep płuc w ciągu roku od randomizacji; pacjenci wpisani na listę oczekujących na przeszczep (dla pacjentów z USA);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		terapie lekami stosowanym w IPF; poziom aminotransferaz wątrobowych wyższy od górnej granicy normy ponad 1,5-krotnie i/lub fosfatazy alkalicznej ponad 2,5-krotnie; palenie tytoniu
CAPACITY 004, CAPACITY 006	pacjenci w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowa- nym IPF w ciągu 4 lat przed włączeniem do badania; FVC na poziomie 50-90% wartości przewi- dywanej; DL <sub>CO</sub> na poziomie 35-90% wartości przewi- dywanej; wynik testu 6-minutowego marszu $\geq 150$ m; chirurgiczna biopsja płuc u pacjentów w wieku poniżej 50 r. ż. oraz z niepewną dia- gnozą IPF w TKWR	obturacyjna choroba płuc, choroby tkanki łącznej; alternatywne wytłumaczenie śród- miąższowej choroby płuc; pacjenci wpisani na listę oczekujących na przeszczep płuc



Tab. 63 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pirfenidonu włączonych do opracowania.

Badanie	Interwencja	Płeć, męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa biała, N (%)	Palenie tytoniu, N (%)			FVC - % przewidywanej wartości (SD)	FEV <sub>1</sub> :FVC	DL <sub>CO</sub> - % przewidywanej wartości	UCSD SOBQ (SD)	Test 6-min. marszu	Suplementacja tlenem, N (%)	Czas od diagnozy IPF ≤ 1rok, N (%)	Czas od diagnozy, lata (SD)	Wynik TKWR, N (%)		Wyniki chirurgicznej biopsji płuc, N (%)
					Nigdy	Były palacz	Palacz									UIP	możliwe UIP	
ASCEND	pirfenidon (N=278)	222 (79,9)	68,4 (6,7)	-	-	184 (66,2)	-	67,8 (11,2)	0,84 (0,03)	43,7 (10,5)	34,0 (21,9)	415,0 (98,5)	78 (28,1)	-	1,7 (1,1)	266 (95,7)	12 (4,3)	86 (30,9)
	placebo (N=277)	213 (76,9)	67,8 (7,3)	-	-	169 (61,0)	-	68,6 (10,9)	0,84 (0,04)	44,2 (12,5)	36,6 (21,7)	420,7 (98,1)	76 (27,4)	-	1,7 (1,1)	262 (94,6)	15 (5,4)	79 (28,5)
CAPACITY 004	pirfenidon* (174)	118 (68)	65,7 (8,2)	168 (97)	56 (32)	110 (63)	8 (5)	74,5 (14,5)	-	46,4 (9,5)	-	411,1 (91,8)	29 (17)	83 (48)	-	159 (91)	-	86 (49)
	placebo (174)	128 (74)	66,3 (7,5)	168 (97)	51 (29)	114 (66)	9 (5)	76,2 (15,5)	-	46,1 (10,2)	-	410,0 (90,9)	25 (14)	81 (47)	-	164 (94)	-	85 (49)
CAPACITY 006	pirfenidon (171)	123 (72)	66,8 (7,9)	169 (99)	59 (35)	112 (65)	0	74,9 (13,2)	-	47,8 (9,8)	-	378,0 (82,2)	48 (28)	100 (58)	-	149 (87)	-	94 (55)
	placebo (173)	124 (72)	67,0 (7,8)	171 (99)	64 (37)	101 (58)	8 (5)	73,1 (14,2)	-	47,4 (9,2)	-	399,1 (89,7)	49 (28)	107 (62)	-	158 (91)	-	94 (54)

\*dane jedynie dla grupy pirfenidonu w dawce 2403 mg/d – dawka zgodna z ChPL

#### 8.16.4 Opis punktów końcowych

W badaniu ASCEND pierwszorzędowym punktem końcowym był roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc jako procent wartości przewidywanej, spadek FVC o więcej niż 10% lub śmierć po 52 tyg. oraz brak spadku FVC. W badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano spadek natężonej pojemności życiowej płuc po 72 tygodniach. We wszystkich badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano zmianę wyniku testu 6-minutowego marszu, przeżycie bez progresji choroby i zmianę nasilenia duszności.

Porównanie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006 przedstawiono w Tab. 64.

**Tab. 64 Porównanie punktów końcowych badań pirfenidonu włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) jako procent przewidywanej wartości;</li> <li>- spadek FVC <math>\geq</math> 10% lub śmierć po 52 tyg.;</li> <li>- brak spadku FVC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu po 52 tyg.¶;</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby*;</li> <li>- zmiana nasilenia duszności †;</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>- zgon z powodu IPF w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo</li> </ul>
CAPACITY 004, CAPACITY 006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) po 72 tyg. jako procent wartości przewidywanej;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie bez progresji choroby ‡;</li> <li>- pogorszenie IPF#;</li> <li>- zmiana nasilenia duszności †;</li> <li>- zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu ¶;</li> <li>- najgorszy spadek saturacji tlenowej w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>- wynik DLCO;</li> <li>- obraz włóknienia w TKWR (tylko w badaniu CAPACITY 006)</li> </ul>

¶minimalna klinicznie istotna różnica to 24-45m

\*definiowane jako czas do obniżenia o  $\geq$ 10% FVC, obniżenie o 50 m lub więcej wyniku testu 6-minutowego marszu, śmierć;

†mierzona za pomocą kwestionariusza UCSD SOBQ (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire), możliwy do osiągnięcia wynik 0-120 punktów, przy czym wyższe wyniki odpowiadają bardziej nasilonym dusznościom, najmniejsza istotna różnica to 5-11 punktów

‡definiowane jako czas do obniżenia o  $\geq$  10% FVC, o  $\geq$  15% DLCO lub śmierć

#czas do zaostrzenia, śmierć, transplantacja płuc, przyjęcie do szpitala z powodu problemów oddechowych

### 8.16.5 Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo

W analizie skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo przedstawiono tylko te punkty końcowe z badań dla pirfenidonu, które pozwolą na przeprowadzenie porównania pośredniego z nintedanibem.

#### 8.16.5.1 Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc

W badaniu ASCEND analizowano bezwzględną zmianę natężonej pojemności życiowej płuc w jednostkach objętości, a w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 jako procentową zmianę przewidywanej wartości.

Metaanaliza danych z badań CAPACITY 004 i CAPACITY 006 wykazała tendencję do osiągnięcia mniejszego procentowego spadku natężonej pojemności życiowej płuc po 72 tygodniach u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo (MD=2,70; 95% CI: -0,04; 5,44; p=0,05; Tab. 65; Ryc. 49).

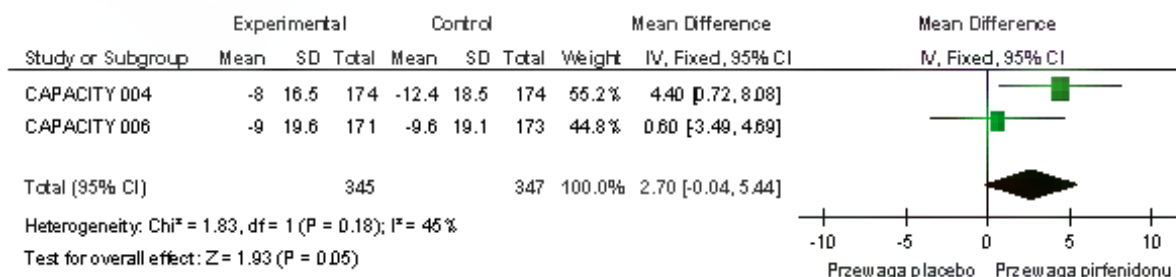
W badaniu ASCEND stwierdzono mniejszy o średnio 193 ml spadek natężonej pojemności życiowej płuc (względna zmiana: 45,1%) w grupie pacjentów leczonych pirfenidone w porównaniu z placebo (p<0,001, Tab. 65). Należy zwrócić uwagę na wpływ przyjętego założenia, iż wartość FVC jest równa 0 ml dla pacjentów, w przypadku których brakuje danych dotyczących natężonej pojemności życiowej płuc z powodu zgonu. Założenie to skutkuje wysokim spadkiem FVC w przypadku śmierci pacjenta. Wpływ tego założenia na średnią zmianę FVC został stwierdzony przez ekspertów FDA w dokumencie z 12 lutego 2010, a także w raporcie EMA. Ekspertki wskazują, iż analiza wyników bez wspomnianego założenia powoduje zmniejszenie wielkości efektu leczenia.<sup>44,45</sup>

**Tab. 65 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.**

Badanie	Nintedanib			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
<b>FVC (ml) po 52 tyg.</b>							
ASCEND	-235	b.d.	278	-428	b.d.	277	193 p<0,001*
<b>FVC (%) po 72 tyg.</b>							
CAPACITY 004	-8	16,5	174	-12,4	18,5	174	2,70 (-0,04; 5,44) p=0,05
CAPACITY 006	-9	19,6	171	-9,6	19,1	173	

\*za publikacją

**Ryc. 49** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%) po 72 tyg. terapii



### 8.16.5.2 Spadek FVC o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej

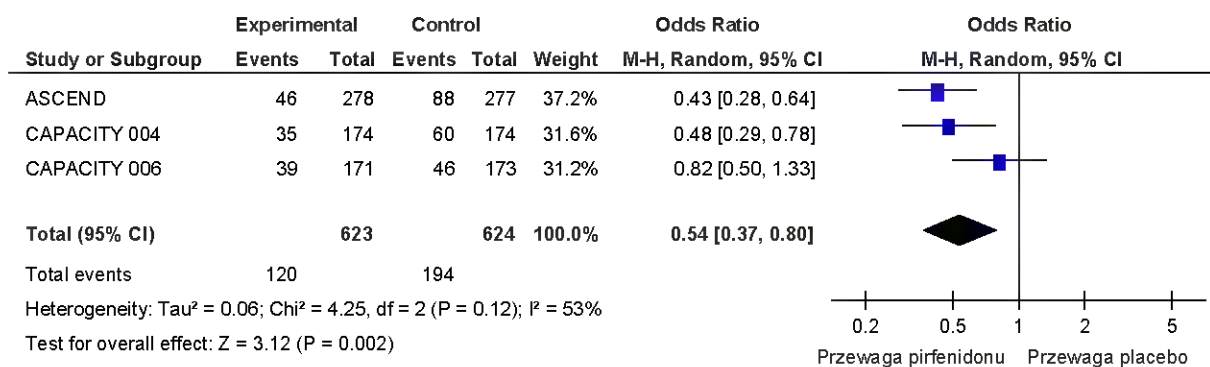
Spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej oceniano we wszystkich badaniach pirfenidonu włączonych do analizy. Definicja punktu końcowego różniła się pomiędzy badaniami: w badaniu ASCEND był to spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej lub śmierć, a w badaniach CAPACITY spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej.

Metaanaliza danych z badań wykazała, iż ryzyko spadku FVC o  $\geq 10\%$ , było mniejsze u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo (OR=0,54; 95% CI: 0,37; 0,80; p=0,002; Tab. 66; Ryc. 50). Analiza charakteryzowała się dużą heterogenicznością (I<sup>2</sup>=53%), dlatego wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

**Tab. 66** Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej.

Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
ASCEND	46	278	16,5	88	277	31,8	<0,001	<b>0,54</b> <b>(0,37; 0,80)</b> <b>p=0,002</b> <b>I<sup>2</sup>=53%</b>	<b>-0,11</b> <b>(-0,18; -0,04)</b> <b>p=0,001</b>
CAPACITY 004	35	174	20	60	174	35	0,004		
CAPACITY 006	39	171	23	46	173	27	0,454		

**Ryc. 50 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc o  $\geq 10\%$  wartości przewidywanej.**



### 8.16.5.3 Zgon

W badaniach ASCEND oraz CAPACITY 004 i CAPACITY 006 oceniano ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, a także zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006. W publikacji dane dotyczące zgonu w badaniach CAPACITY 004 i CAPACITY 006 raportowano wspólnie i w niniejszej analizie przedstawiono pod akronimem CAPACITY.

Metaanaliza danych ze wszystkich badań wykazała tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia zgonu na końcu badania u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo (OR=0,69; 95% CI: 0,45; 1,06; p=0,09; Ryc. 51; Tab. 67). W przypadku analizy przeprowadzonej dla danych po 52 tyg. terapii stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo (OR=0,51; 95% CI: 0,30; 0,86; p=0,01; Ryc. 52; Tab. 67).

Należy zwrócić uwagę, iż łączna analiza danych dla badań ASCEND i CAPACITY dotycząca zgonu z dowolnej przyczyny po 52 tygodniach terapii jest prospektywna tylko w odniesieniu do badania ASCEND. Wyniki dotyczące zgonów po 72 tyg. w badaniach CAPACITY zostały przedstawione w publikacji pierwotnej, natomiast dane dotyczące zgonów po 52 tyg. przedstawiono w publikacji dotyczącej badania ASCEND (analiza post-hoc dla badań CAPACITY). Wyniki metaanalizy dla danych po 52 tyg. terapii wskazują, iż ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie mniejsze u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo. Jednak metaanaliza dla punktu końcowego jakim był zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania (dla badań CAPACITY - 72 tyg.) wykazała jedynie tendencję w kierunku mniejszego ryzyka zgonu w grupie pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo. Ponadto kryteria włączenia do badania ASCEND różniły się nieznacznie od kryteriów w badaniach CAPACITY i pozwalały na włączenie pacjentów z większym ryzykiem progresji choroby.

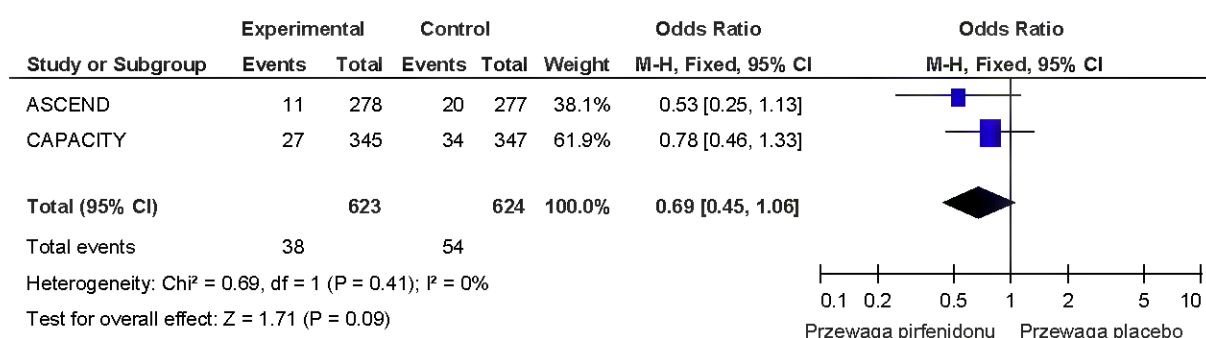
Analiza danych z badań CAPACITY wskazała na brak istotnej różnicy w ryzyku nastąpienia zgonu w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo.

**Tab. 67 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.**

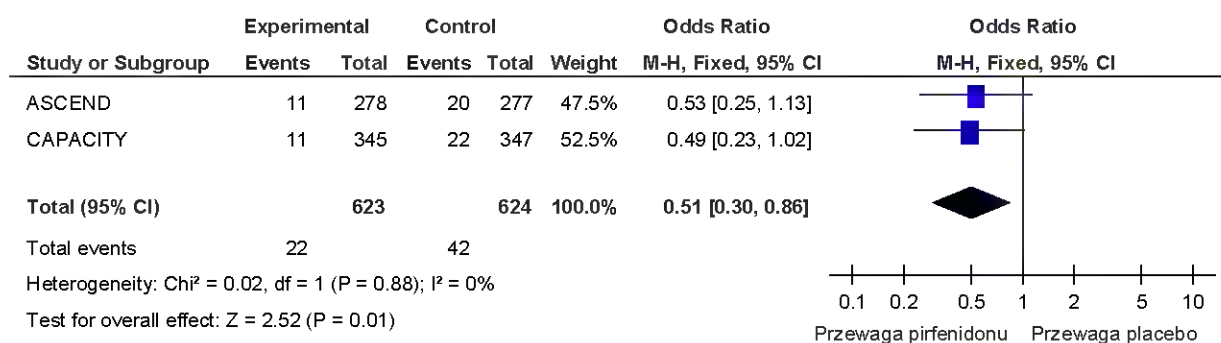
Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania</b>									
ASCEND	11	278	4	20	277	7,2	0,1	<b>0,69</b> <b>(0,45; 1,06)</b> <b>p=0,09</b>	
CAPACITY	27	345	8	34	347	10	0,421		
<b>zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii</b>									

Badanie	Pirfenidon		Placebo		p	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
	Events	Total	Events	Total					
ASCEND	11	278	4	20	277	7,2	0,1	0,51 (0,30; 0,86)	-0,03 (-0,06; -0,01)
CAPACITY	11	345	3,2	22	347	6,3	0,073	p=0,01	p=0,01
<b>zgon w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo</b>									
CAPACITY	19	345	6	29	347	8	0,178	0,64 (0,35; 1,16)	-
							p=0,143		

**Ryc. 51** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania.



**Ryc. 52** Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii.



### 8.16.6 Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo

Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo oceniano w 3 badaniach: ASCEND, CAPACITY 004 i CAPACITY 006. Zdarzenia niepożądane dla badań CAPACITY 004 i CAPACITY 006 raportowano wspólnie i w niniejszej analizie przedstawiono pod akronimem CAPACITY.

Analiza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego i ciężkiego zdarzenia niepożądanego pomiędzy



pacjentami leczonymi pirfenidonem a placebo (odpowiednio OR=1,60; 95% CI: 0,52; 4,96; p=0,411 oraz OR=0,93; 95% CI: 0,72; 1,19; p=0,54; Tab. 68).

Stwierdzono istotnie większe ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych w przypadku pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo (OR=1,61; 95% CI: 1,14; 2,27; p=0,007; Tab. 68). W grupie pirfenidonu zaobserwowano także tendencję do większego ryzyka wystąpienia 3-krotnie podwyższonego poziomu ALT i/lub AST powyżej górnej granicy normy w porównaniu z placebo (OR=4,07; 95% CI: 0,86; 19,36; p=0,077; Tab. 68).

Analiza danych dla najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (u co najmniej 10% chorych z grupy pirfenidonu lub placebo w co najmniej jednym z badań) wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia nudności, bólu głowy, zmęczenia, wymiotów, spadku masy ciała, wysypki, zawrotów głowy, niestrawności, anoreksji, refluksu żołądkowo-przełykowego, bezsenności i nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z placebo, a także istotnie mniejszą szansę wystąpienia progresji IPF. W przypadku pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnie większego ryzyka ich wystąpienia u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo. Spośród rzadziej raportowanych zdarzeń niepożądanych (u mniej niż 10% pacjentów z grupy pirfenidonu lub placebo) stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia bólu brzucha, dyskomfortu w żołądku, uderzeń gorąca oraz zmniejszenia apetytu u pacjentów z grupy pirfenidonu w porównaniu z placebo (Tab. 68).



Tab. 68 Porównanie bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	CAPACITY	340	345	98,6	339	347	97,7	0,577	<b>1,60</b> <b>(0,52; 4,96)</b> <b>p=0,411</b>	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ASCEND	55	278	19,8	69	277	24,9	0,147	<b>0,93</b> <b>(0,72; 1,19)</b> <b>p=0,54</b>	-	Ryc. 53
	CAPACITY	113	345	33	109	347	31	0,705			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	ASCEND	40	278	14,4	30	277	10,8	0,25	<b>1,61</b> <b>(1,14; 2,27)</b> <b>p=0,007</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,09)</b> <b>p=0,007</b>	Ryc. 54
	CAPACITY	51	345	15	30	347	9	0,013			
Podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}^*$	ASCEND	8	278	2,9	2	277	0,7	0,106	<b>4,07</b> <b>(0,86; 19,36)</b> <b>p=0,077</b>	-	-
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane**											
Biegunka	ASCEND	62	278	22,3	60	277	21,7	0,855	<b>1,33</b> <b>(0,83; 2,14)</b> <b>p=0,23</b> <b>I<sup>2</sup>=68%</b>	-	Ryc. 55
	CAPACITY	99	345	28,7	67	347	18,7	0,002			
Kaszel	ASCEND	70	278	25,2	82	277	29,6	0,243	<b>0,80</b> <b>(0,55; 1,16)</b> <b>p=0,243</b>	-	-

Zdarzenie nie-pożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Nudności	ASCEND	100	278	36	37	277	13,4	<0,001	<b>3,07</b> (2,34; 4,03) <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,21</b> (0,16; 0,25) <b>p&lt;0,001</b>	Ryc. 56
	CAPACITY	125	345	36,2	60	347	17,3	<0,001			
Zapalenie oskrzeli	ASCEND	39	278	14	36	277	13	0,113	<b>1,09</b> (0,67; 1,78) <b>p=0,722</b>	-	-
Duszności	ASCEND	41	278	14,7	49	277	17,7	0,359	<b>0,80</b> (0,51; 1,27) <b>p=0,348</b>	-	-
Zapalenie nosogardła	ASCEND	33	278	11,9	30	277	10,8	0,789	<b>1,11</b> (0,66; 1,87) <b>p=0,699</b>	-	-
Progresja IPF	ASCEND	26	278	9,4	50	277	18,1	0,003	<b>0,47</b> (0,28; 0,78) <b>p=0,003</b>	<b>-8,70</b> (-14,38; -3,02) <b>p=0,003</b>	-
Ból głowy	ASCEND	72	278	25,9	64	277	23,1	<0,001	<b>1,16</b> (0,79; 1,71) <b>p=0,444</b>	-	-
Zmęczenie	ASCEND	58	278	20,9	48	277	17,3	0,331	<b>1,49</b> (1,14; 1,96) <b>p=0,003</b>	<b>0,07</b> (0,02; 0,12) <b>p=0,003</b>	Ryc. 57
	CAPACITY	104	345	30,1	71	347	20,5	0,003			

Zdarzenie nie-pożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Wymioty	ASCEND	36	278	12,9	24	277	8,7	0,132	2,32 (1,06; 5,08) p=0,04 I <sup>2</sup> =73%	0,07 (0,02; 0,12) p=0,005	Ryc. 58
	CAPACITY	47	345	13,6	15	347	4,3	<0,001			
Spadek masy ciała	ASCEND	35	278	12,6	22	277	7,9	0,093	1,96 (1,27; 3,03) p=0,002	0,05 (0,02; 0,08) p=0,002	Ryc. 59
	CAPACITY	28	345	8	12	347	3	0,009			
Zapalenie górnych dróg oddechowych	ASCEND	61	278	21,9	56	277	20,2	0,618	1,11 (0,74; 1,67) p=0,618	-	-
Wysypka	ASCEND	78	278	28,1	24	277	8,7	<0,001	3,82 (2,80; 5,22) p<0,001	0,20 (0,16; 0,24) p<0,001	Ryc. 60
	CAPACITY	111	345	32,2	40	347	11,5	<0,001			
Zawroty głowy	ASCEND	49	278	17,6	36	277	13	0,157	1,71 (1,25; 2,35) p=0,001	0,07 (0,03; 0,11) p<0,001	Ryc. 61
	CAPACITY	63	345	18,3	35	347	10,1	0,002			
Zaparcia	ASCEND	32	278	11,5	38	277	13,7	0,446	0,82 (0,49; 1,35) p=0,434	-	-
Ból pleców	ASCEND	30	278	10,8	37	277	13,4	0,365	0,78 (0,47; 1,31) p=0,354	-	-

Zdarzenie nie-pożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Niestrawność	ASCEND	49	278	17,6	17	277	6,1	<0,001	<b>3,06</b> (2,11; 4,43) p<0,001	<b>0,12</b> (0,08; 0,15) p<0,001	Ryc. 62
	CAPACITY	66	345	19,1	26	347	7,5	<0,001			
Anoreksja	ASCEND	44	278	15,8	18	277	6,5	0,001	<b>2,87</b> (1,87; 4,42) p<0,001	<b>0,08</b> (0,05; 0,11) p<0,001	Ryc. 63
	CAPACITY	37	345	10,7	13	347	3,7	<0,001			
Refluks żołądkowo-przetykowy	ASCEND	33	278	11,9	18	277	6,5	0,039	<b>1,64</b> (1,11; 2,44) p=0,01	<b>0,04</b> (0,01; 0,07) p=0,01	Ryc. 64
	CAPACITY	36	345	10,4	26	347	7,5	0,185			
Bezsenność	ASCEND	31	278	11,2	18	277	6,5	0,072	<b>1,66</b> (1,10; 2,49) p=0,02	<b>0,04</b> (0,01; 0,07) p=0,01	Ryc. 65
	CAPACITY	34	345	9,9	23	347	6,6	0,13			
Ból stawów	CAPACITY	36	345	10,4	24	347	6,9	0,107	<b>1,57</b> (0,91; 2,69) p=0,102	-	-
Nadwrażliwość na światło	CAPACITY	42	345	12,2	6	347	1,7	<0,001	<b>7,88</b> (3,30; 18,79) p<0,001	<b>10,44</b> (6,73; 14,16) p<0,001	-
Infekcja dróg moczowych	CAPACITY	35	345	10,1	29	347	8,4	0,434	<b>1,24</b> (0,74; 2,08) p=0,418	-	-

Nintedanib (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza kliniczna.

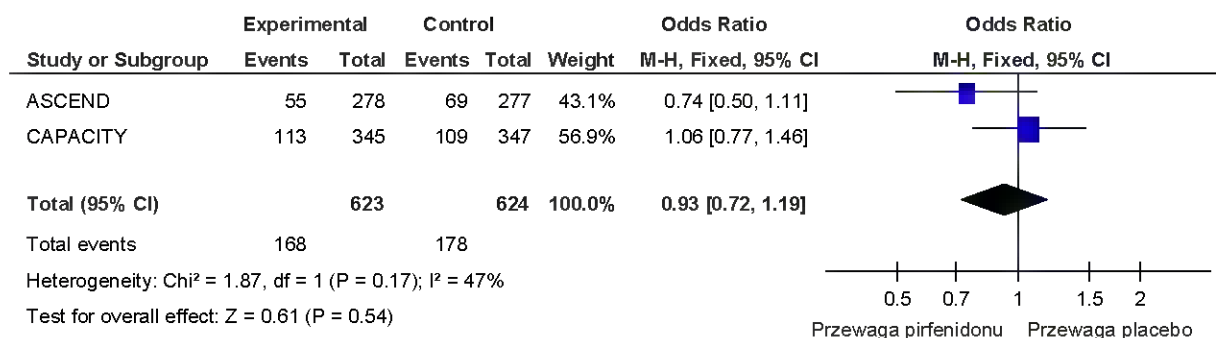
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Pozostałe zdarzenia niepożądane											
Astenia	CAPACITY	24	345	7	13	347	4	0,065	1,92 (0,96; 3,84) p=0,065	-	-
Ból brzucha	CAPACITY	26	345	8	12	347	3	0,02	2,28 (1,13; 4,59) p=0,022	4,08 (0,69; 7,46) p=0,018	-
Ból gardła i krtani	CAPACITY	24	345	7	16	347	5	0,197	1,55 (0,81; 2,97) p=0,189	-	-
Dyskomfort w żołądku	CAPACITY	29	345	8	6	347	2	<0,001	5,22 (2,14; 12,73) p<0,001	6,68 (3,44; 9,91) p<0,001	-
Świąd	CAPACITY	22	345	6	14	347	4	0,175	1,62 (0,81; 3,22) p=0,170	-	-
Uderzenia gorąca	CAPACITY	18	345	5	4	347	1	0,002	4,72 (1,58; 14,09) p=0,005	4,06 (1,46; 6,67) p=0,002	-
Wzdęcia	CAPACITY	33	345	9,57	20	347	5,76	0,06	1,73 (0,97; 3,08) p=0,063	-	-

Zdarzenie nie- pożądane	Badanie	Pirfenidon			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	Rycina
		n	N	%	n	N	%				
Zmniejszenie apetytu	CAPACITY	30	345	9	10	347	3	0,001	3,21 (1,54; 6,67) p=0,002	5,81 (2,36; 9,27) p=0,001	-

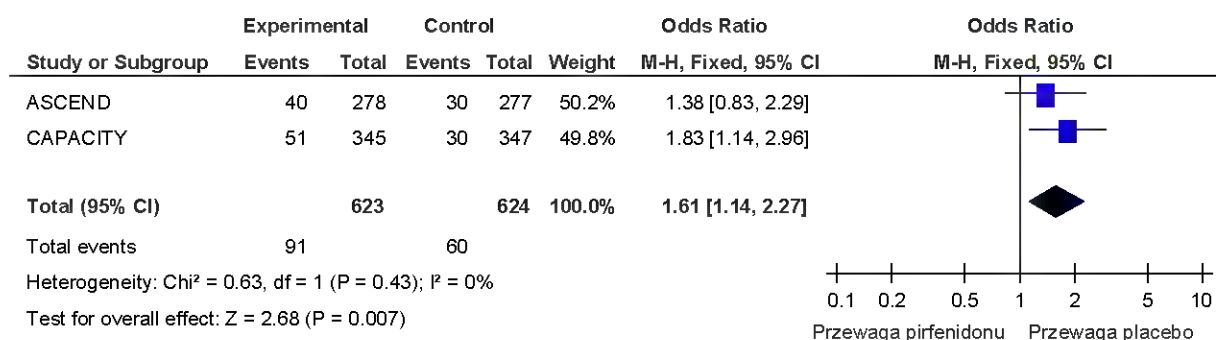
\* górna granica normy

\*\*zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% chorych z grupy pirfenidonu lub placebo w co najmniej jednym z badań

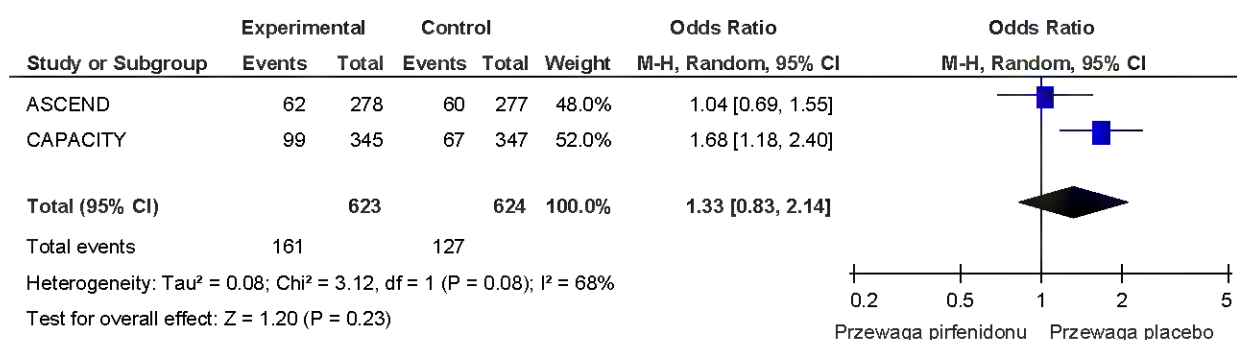
**Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.**



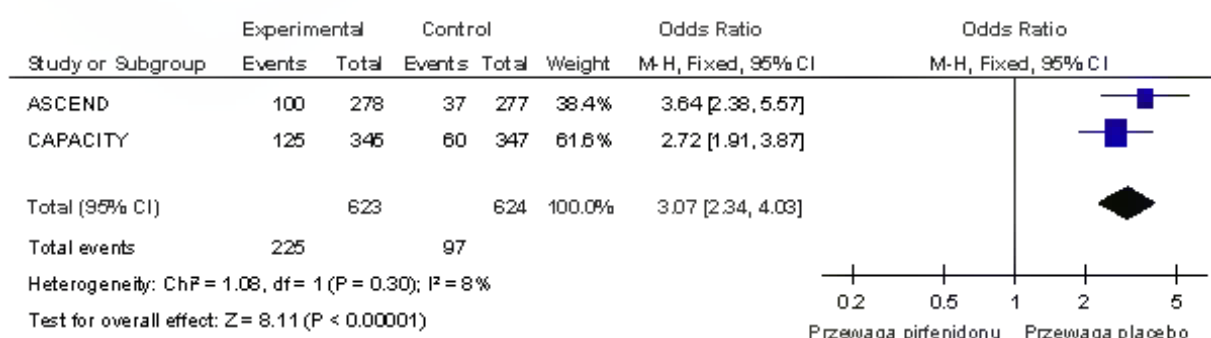
**Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych.**



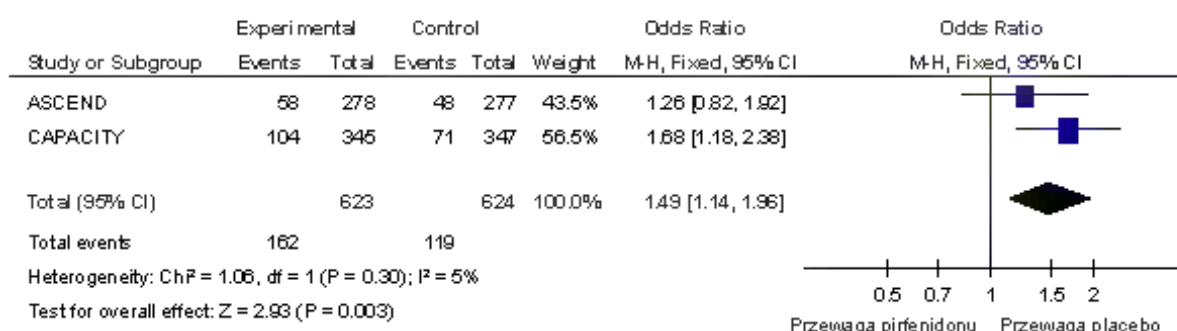
**Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: biegunka.**



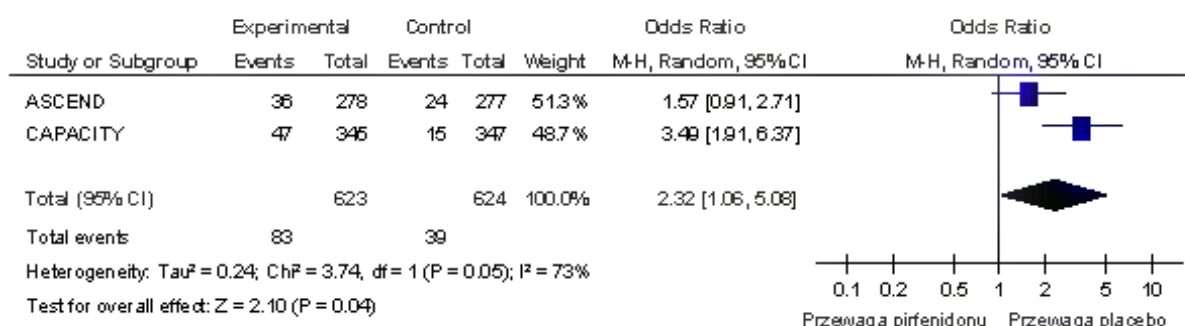
**Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: nudności,**



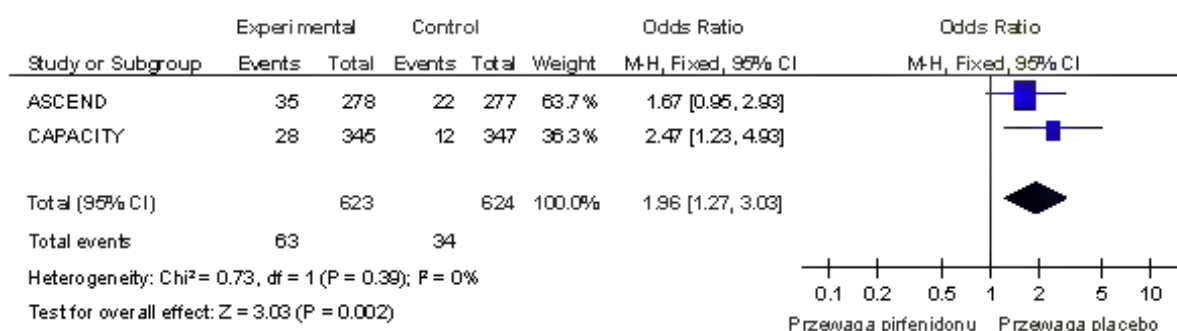
**Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zmęczenie.**



**Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wymioty.**

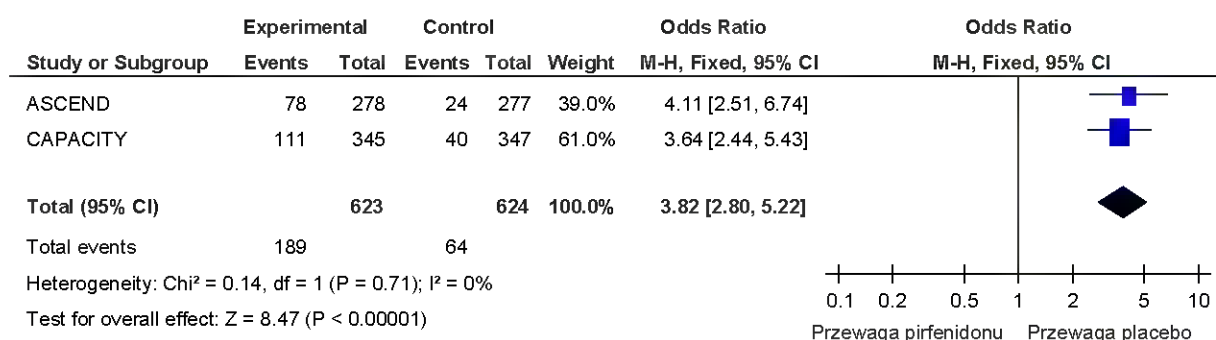


**Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała**

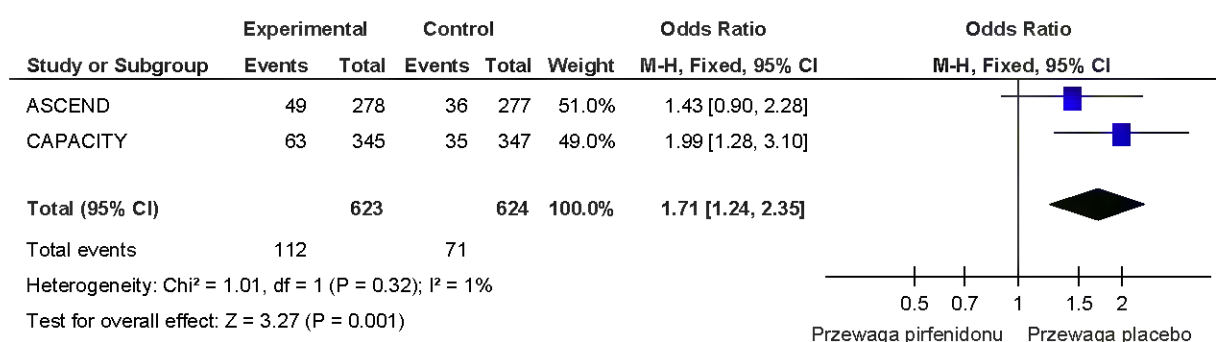




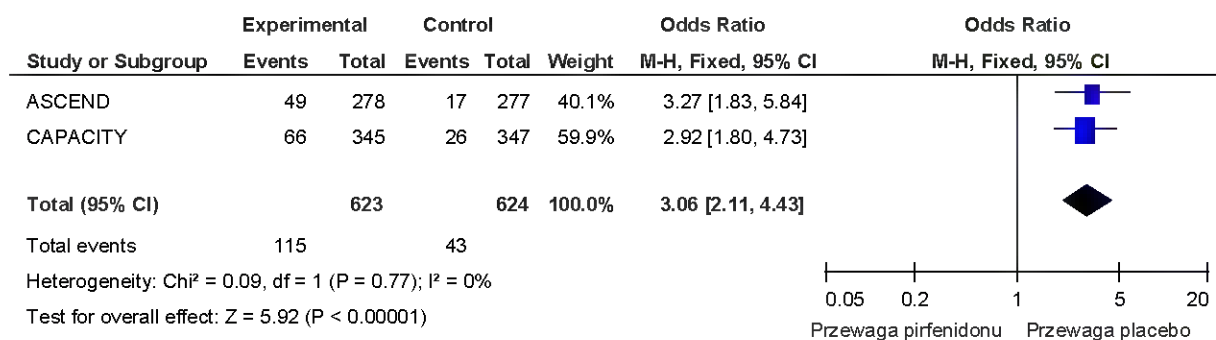
**Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wysypka.**



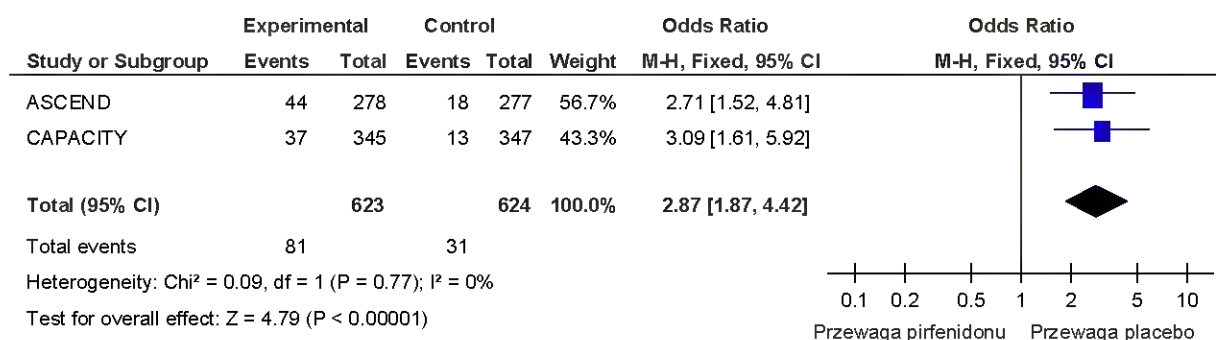
**Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.**



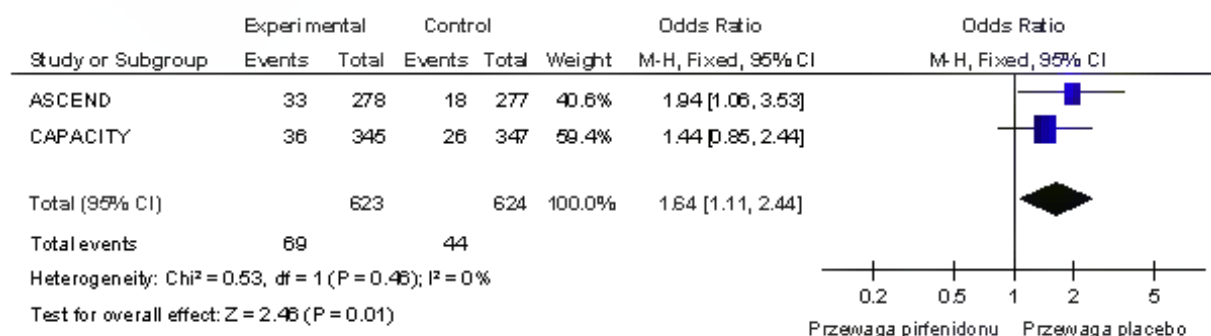
**Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: niestrawność.**



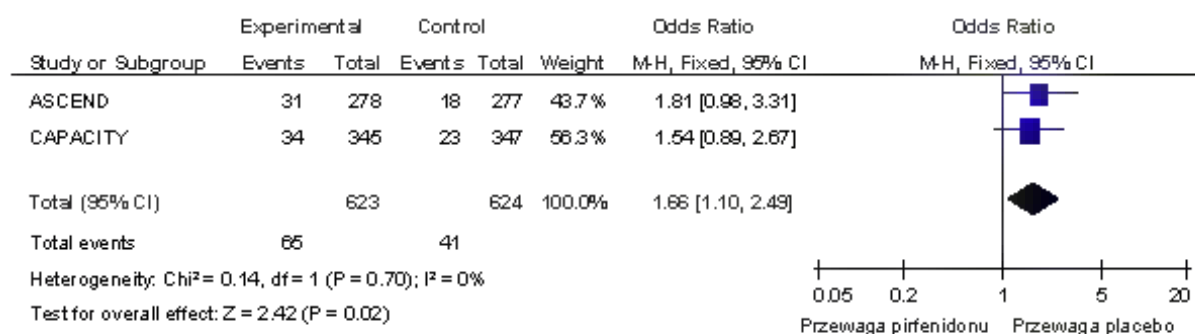
**Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: anoreksja.**



**Ryc. 64** Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: refluks żołądkowo-przełykowy.



**Ryc. 65** Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezsenność.



## **8.17 Charakterystyka badania klinicznego azatiopryny włączonego do analizy**

### **8.17.1 Metodologia i wiarygodność badania**

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w porównaniu z placebo – Raghu 1991.

Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach w USA, Wzięło w nim udział 27 pacjentów z nowozdiagnozowanym, objawowym IPF.

Azatioprynę stosowano w dawce 3 mg/kg m.c. (max 200 mg/dobę). Dodatkowo w obu grupach pacjenci przyjmowali prednizon w dawce 1,5 mg/kg m.c./dobę (max 100 mg/dobę) przez 2 tygodnie, następnie 20 mg/dobę. Podczas trwania badania nie stosowano innych leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg choroby (m.in.: cyklofosfamidu, NLPZ, kolchicyny).

Pacjenci, mogli przejść do alternatywnego ramienia w badaniu jeśli podczas stosowanej terapii wystąpiła progresja choroby, śpiączka, niewydolność oddechowa wymagająca mechanicznej wentylacji lub nieakceptowalna toksyczność.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniono po 12 miesiącach. Faza przedłużona badania, z której pochodzą dane o przeżyciu pacjentów trwała 6 lat .

Jakość badania Raghu 1991 oceniono na 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metody randomizacji i opisu zaślepienia badania.

Charakterystykę i wiarygodność badania azatiopryny włączonego do analizy przedstawiono w Tab. 69 i Tab. 70.

**Tab. 69 Charakterystyka badania pierwotnego azatiopryny w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanego do analizy.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Raghu 1991 <sup>46</sup>	2 ośrodki, USA	27	12 miesięcy (ocena skuteczności i bezpieczeństwa), faza przedłużona 6 lat	nowozdiagnozowani pacjenci z objawowym, idiopatycznym włóknieniem płuc	azatiopryna 3 mg/kg (max 200 mg/dobę) + prednizon 1,5 mg/kg/dobę (max 100 mg/dobę) przez 2 tygodnie, następnie 20 mg/dobę (N=14)	placebo + prednizon 1,5 mg/kg/dobę (max 100 mg/dobę) przez 2 tygodnie, następnie 20 mg/dobę (N=13)	9 (33,3)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

**Tab. 70 Ocena jakości badania klinicznego azatiopryny w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Raghu 1991	randomizacja blokowa (n=10)	1	1	1	3	Tak	IIA	ITT	superiority	bd

### 8.17.2 Opis populacji

Do badania Raghu 1991 kwalifikowano pacjentów z nowozdiagnozowanym, postępującym idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów przedstawiono w Tab. 71.

W badaniu azatiopryny wzięło udział 27 pacjentów (w tym 14 osób w grupie azatiopryny + prednizon oraz 13 w grupie placebo + prednizon). Charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu azatiopryny przedstawiono w Tab. 72.

**Tab. 71 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniu klinicznym dotyczącym azatiopryny w IPF.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Raghu 1991	diagnoza IPF potwierdzona otwartą biopsją płuc; brak wcześniejszego leczenia; postępująca choroba potwierdzona co najmniej jednym z następujących kryteriów: 1. postępująca duszność, 2. postępujące nieprawidłowości w obrębie miąższu płucnego obserwowane podczas rentgenografii, 3. co najmniej 10% spadek FVC lub całkowitej pojemności płuc w porównaniu z wcześniejszymi wartościami, 4. co najmniej 20% zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej podczas pojedynczego oddechu (DLco(SB)) w porównaniu z poprzednimi wartościami.	choroby kolagenowe naczyń; zapalenie płuc z nadwrażliwości; pylice płuc; spowodowane lekami rozlane uszkodzenie płuc; włóknienie płuc spowodowane promieniowaniem.

Tab. 72 Charakterystyka pacjentów w badaniu azatiopryny włączonym do opracowania.

Badanie	Interwencja	Płeć męska N (%)	Wiek, lata (SD)	Rasa biała, N (%)	Palenie tytoniu, N (%)			FVC - % przewidywanej wartości; średnia (SD)	DLco(SB) - % przewidywanej wartości, średnia (SD)	Spoczynkowe P(A-a)O <sub>2</sub> , mm Hg, średnia (SD)	Kliniczny czas trwania choroby*, mie siące, średnia (SD)	Ciężkość zwłóknienia** stwierdzona po chirurgicznej biopsji płuc, średnia (SD)
					Nigdy	Były palacz	Palacz					
Raghu 1991	azatiopryna + prednizon (N=14)	35,7	58 (7)	bd	bd	bd	bd	70 (15)	48 (19)	36 (11)	26 (22)	2,8 (1)
	placebo + prednizon (N=13)	53,9	54 (11)	bd	bd	bd	bd	65 (14)	40 (14)	35 (14)	23 (22)	2,5 (1)

\*czas występowania objawów ze strony układu oddechowego przed biopsją płuc

\*\*ciężkość zwłóknienia płuc oceniono w skali 0-4, gdzie 0 oznaczało brak zwłóknień, a 4 - poważne zwłóknienia w płucach

### 8.17.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniu Raghu 1991 przedstawiono w Tab. 73.

**Tab. 73** Oceniane punkty końcowe w badaniu azatiopryny włączonym do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Raghu 1991	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawa funkcjonowania płuc stwierdzona, gdy spełniono jeden z warunków: 1. co najmniej 10% poprawa FVC, 2. co najmniej 20% poprawa DLco(SB), 3. co najmniej 10% poprawa P(A-a)O<sub>2</sub>;</li> <li>- pogorszenie funkcjonowania płuc stwierdzono, gdy zaobserwowano pogorszenie co najmniej jednego z parametrów: FVC, DLco(SB), P(A-a)O<sub>2</sub> o procent co najmniej taki jak wymagany dla poprawy;</li> <li>- brak zmian w funkcjonowaniu płuc stwierdzono, gdy zmiany były mniejsze niż wymagane dla poprawy lub pogorszenia;</li> <li>- całkowite przeżycie;</li> <li>- zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

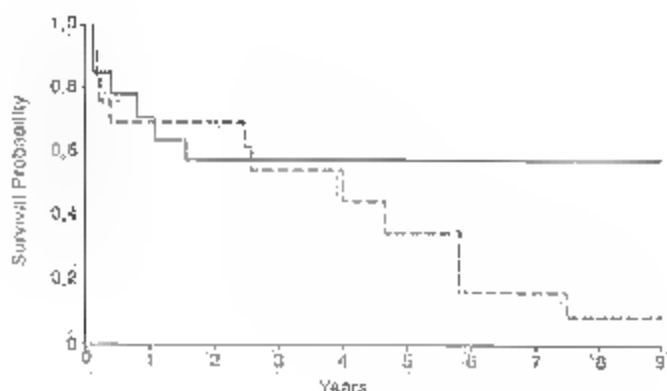
FVC- całkowita pojemność życiowa płuc; DLco(SB)-pojemność dyfuzyjna płuc podczas pojedynczego oddechu (ang. *single-breath diffusing capacity of the lung for CO*); P(A-a)O<sub>2</sub>- pęcherzykowy o-tętniczny gradient tlenu

### 8.17.4 Skuteczność azatiopryny w porównaniu z placebo

#### 8.17.4.1 Całkowite przeżycie

Podczas 9-letniego okresu obserwacji pacjentów w badaniu Raghu 1991, łącznie zmarło 16 z 27 pacjentów, w tym 13 pacjentów z powodu niewydolności oddechowej w wyniku progresji IPF. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu pacjentów z grupy azatiopryny i z grupy placebo (HR=0,48; 95%CI: 0,17; 1,38; p=0,16; Ryc. 66). Jednakże analiza przeżycia skorygowana o wiek wykazała znamienne przewagę w całkowitym przeżyciu pacjentów leczonych azatiopryną w porównaniu z grupą leczonych placebo (HR=0,26; 95%CI: 0,08; 0,88; p=0,02).

**Ryc. 66** Krzywe przeżycia pacjentów leczonych azatiopryną i prednizonem (linia ciągła) oraz placebo i prednizonem (linia przerywana).



#### 8.17.4.2 Zgon

W trakcie 52 tygodni trwania badania zmarły 4 osoby z grupy azatiopryny i 4 osoby z grupy placebo (Tab. 74).

**Tab. 74 Porównanie skuteczności azatiopryny z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.**

Badanie	Azatiopryna			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Raghu 1991	4	14	28,6	4	13	30,8	1,00	0,90 (0,17; 4,70) p=0,90	-

#### 8.17.4.3 Ocena sprawności płuc

W badaniu Raghu 1991 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą leczonych azatiopryną a leczonych placebo pod względem zmiany parametrów oceny sprawności płuc: FVC, DLco(SB) i P(A-a)O<sub>2</sub> po 12 miesiącach terapii (Tab. 75).

**Tab. 75 Porównanie skuteczności azatiopryny z placebo: zmiana wyników parametrów służących do oceny sprawności płuc.**

Punkt końcowy	Azatiopryna			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Zmiana FVC, % przewidywanej wartości	6,5	17	10	1,7	22	9	4,80 (-13,02; 22,62) p=0,60
Zmiana DLco(SB), % przewidywanej wartości	7,3	17	10	0,9	17	9	6,40 (-8,91; 21,71) p=0,42
Zmiana spoczynkowego P(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg	-6,0	13	10	-1,0	6	9	-5,00 (-13,96; 3,96) p=0,29

Ponadto w badaniu Raghu 1991 nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupą azatiopryny a grupą placebo pod względem poprawy, braku zmian i pogorszenia w obrębie parametrów oceny sprawności płuc: FVC, DLco(SB) i P(A-a) po 12 miesiącach terapii (Tab. 76).



**Tab. 76 Porównanie skuteczności azatiopryny z placebo: poprawa, brak zmian, pogorszenie w obrębie parametrów służących do oceny sprawności płuc.**

Punkt końcowy	Azatiopryna			Placebo			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>FVC</b>									
<b>Poprawa</b>	5	14	35,7	3	13	23,1	0,68	1,85 (0,34; 10,05) p=0,48	-
<b>Brak zmian</b>	3	14	21,4	3	13	23,1	1,00	0,91 (0,15; 5,58) p=0,92	-
<b>Pogorszenie</b>	6	14	42,9	7	13	53,8	0,71	0,64 (0,14; 2,94) p=0,57	-
<b>DLco(SB)</b>									
<b>Poprawa</b>	3	14	21,4	2	13	15,4	1,00	1,50 (0,21; 10,81) p=0,69	-
<b>Brak zmian</b>	6	14	42,9	5	13	38,5	1,00	1,20 (0,26; 5,59) p=0,82	-
<b>Pogorszenie</b>	5	14	35,7	6	13	46,2	0,70	0,65 (0,14; 3,04) p=0,58	-
<b>Spoczynkowe P[A-a)O2</b>									
<b>Poprawa</b>	7	14	50	3	13	23,1	0,24	3,33 (0,63; 17,57) p=0,16	-
<b>Brak zmian</b>	1	14	7,1	3	13	23,1	0,33	0,26 (0,02; 2,85) p=0,27	-
<b>Pogorszenie</b>	6	14	42,9	7	13	53,8	0,71	0,64 (0,14; 2,94) p=0,57	-

### 8.17.5 Bezpieczeństwo azatiopryny w porównaniu z placebo

W Tab. 77 zestawiono liczbę zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu Raghu 1991. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach podczas rocznego okresu obserwacji przedstawiono w Tab. 78.

**Tab. 77 Porównanie bezpieczeństwa azatiopryny z placebo: liczba zdarzeń niepożądanych w grupie**

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń w grupie azatiopryny; N=14	Liczba zdarzeń w grupie placebo; N=13
Łączna liczba zdarzeń	28	25
Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych	1	0
Złamania kręgow	3	0
Trądzik	0	1
Specyficzne cechy ze społu Cushinga	5	4
Nadciśnienie	2	1
Zastoinowa niewydolność serca	0	2
Zawał serca	1	1
Urosepsa	1	1
Bakteryjne zapalenie płuc	2	0
Półpasiec	1	0
Zaćma	1	1
Miopatia	2	1
Choroba wrzodowa	1	1

**Tab. 78 Porównanie bezpieczeństwa azatiopryny z placebo: różnica liczby zdarzeń niepożądanych na 100 osobołat.**

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń w grupie azatiopryny			Liczba zdarzeń w grupie placebo			Różnica liczby zdarzeń na 100 osobołat
	liczba zdarzeń w roku	osobołata	liczba zdarzeń/osoborok	liczba zdarzeń w roku	osobołata	liczba zdarzeń /osoborok	
Zdarzenie niepożądane łącznie	28	57,0	0,49	25	42,6	0,59	-10
Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych	1	57,0	0,02	0	42,6	0	2
Złamania kręgow	3	57,0	0,05	0	42,6	0	5
Trądzik	0	57,0	0	1	42,6	0,02	-2
Specyficzne cechy zespołu Cushinga	5	57,0	0,09	4	42,6	0,09	0
Nadciśnienie	2	57,0	0,04	1	42,6	0,02	2
Zastoinowa niewydolność serca	0	57,0	0	2	42,6	0,05	-5
Zawał serca	1	57,0	0,02	1	42,6	0,02	0
Urosepsa	1	57,0	0,02	1	42,6	0,02	0
Bakteryjne zapalenie płuc	2	57,0	0,04	0	42,6	0	4
Półpasiec	1	57,0	0,02	0	42,6	0	2
Zaćma	1	57,0	0,02	1	42,6	0,02	0
Miopatia	2	57,0	0,04	1	42,6	0,02	2
Choroba wrzodowa	1	57,0	0,02	1	42,6	0,02	0

## **8.18 Charakterystyka badania klinicznego cyklofosfamidu włączonego do analizy**

### **8.18.1 Metodologia i wiarygodność badania**

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cyklofosfamidu w skojarzeniu z prednizolonem w niskiej dawce w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w porównaniu z prednizolonem w niskich dawkach z wstępną fazą wysokiej dawki – Johnson 1989.

Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Wielkiej Brytanii. Wzięło w nim udział 43 wcześniej nieleczonych pacjentów z objawowym IPF.

W jednym ramieniu badania stosowano cyklofosfamid w dawce 100-120 mg/dobę (w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z prednizolonem w dawce 20 mg/dobę. Natomiast w drugim ramieniu stosowano prednizolon w dawce 60 mg/dobę przez miesiąc, a następnie w dawce 20 mg/dobę lub najmniejszą, podtrzymującą dawkę prednizolonu.

Pacjenci, mogli przejść do alternatywnego ramienia w badaniu jeśli podczas stosowanej terapii wystąpiło: pogorszenie, brak poprawy lub nieakceptowalna toksyczność.

Wszystkich pacjentów w badaniu obserwowano przez 3 lata, natomiast 77% zrandomizowanych pacjentów obserwowano przez co najmniej 5 lat.

Jakość badania Johnson 1989 oceniono na 2 punkty w skali Jadad, ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak podwójnego zaślepienia badania.

Charakterystykę i wiarygodność badania cyklofosfamidu włączonego do analizy przedstawiono w Tab. 79 i Tab. 80.

**Tab. 79 Charakterystyka badania pierwotnego cyklofosfamidu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanego do analizy.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Johnson 1989 <sup>47</sup>	1, Wielka Brytania	43	wszyscy pacjenci byli obserwowani przez 3 lata; 77% pacjentów obserwowano przez co najmniej 5 lat	pacjenci z wcześniej nieleczonym, objawowym idiopatycznym włóknieniem płuc	cyklofosfamid 100-120 mg/dobę (w zależności od masy ciała) + 20 mg/dobę prednizolonu (N=21)	prednizolon 60 mg/dobę przez miesiąc, następnie 20 mg/dobę lub najmniejsza dawka podtrzymująca (N=22)	10 (23) nie ukończyło 5 lat obserwacji	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby

**Tab. 80 Ocena jakości badania klinicznego cyklofosfamidu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Johnson 1989	brak danych	1	0	1	2	Tak	IIA	bd	ITT/ACA	bd

### 8.18.2 Opis populacji

Do badania Johnson 1989 kwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów przedstawiono w Tab. 81.

W badaniu cyklofosfamidu wzięło udział 43 pacjentów (w tym 21 osób w grupie cyklofosfamidu + prednizolon oraz 22 w grupie prednizolonu). Charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu cyklofosfamidu przedstawiono w Tab. 82.

**Tab. 81 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniu klinicznym dotyczącym cyklofosfamidu w IPF.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Johnson 1989	spełnienie kryteriów diagnostycznych Turner-Warwick and Haslam' a dla IPF; diagnoza IPF potwierdzona otwartą biopsją płuc.	stosowanie prednizolonu w dawce 30 mg/dobę przez więcej niż 1 miesiąc; stosowanie leków immunosupresyjnych; dodatni wynik badania precypityn przedwko antygenom ptasim; narażenie w miejscu pracy na niebezpieczne czynniki; stwierdzona choroba nowotworowa, cukrzyca lub czynna gruźlica.

Tab. 82 Charakterystyka pacjentów w badaniu azatiopryny włączonym do opracowania.

Badanie	Interwencja	Płeć męska, N (%)	Wiek, lata, N (%)				Palenie tytoniu, N (%)			Kaszel w momencie przyjęcia, N (%)	Duszność w momencie przyjęcia*, N (%)					Czas trwania duszności, N (%)			
			35-44	45-54	55-64	≥65	Nigdy	Były palacz	Palacz		brak	stopnia 1	stopnia 2	stopnia 3	stopnia 4,5	<6 miesięcy	6 miesięcy-<1 rok	1 rok-<2 lata	≥2 lat
Johnson 1989	cyklofosfamid + prednizolon (N=21)	18 (86)	3 (14)	6 (29)	10 (48)	2 (10)	1 (5)	10 (48)	10 (48)	11 (52)	2 (10)	12 (57)	5 (24)	1 (5)	1 (5)	4 (19)	4 (19)	5 (24)	8 (38)
	prednizolon (N=22)	18 (82)	1 (5)	7 (32)	10 (46)	4 (18)	4 (18)	13 (59)	5 (23)	15 (68)	2 (9)	10 (46)	8 (36)	2 (9)	0 (0)	6 (27)	4 (18)	5 (23)	7 (32)

\*duszność oceniono w 6-stopniowej skali: 0-brak duszności, 1-duszność po wejściu na drugie piętro, 2-duszność po wejściu na pierwsze piętro, 3-duszność podczas chodzenia po płaskiej powierzchni we własnym tempie, 4-duszność podczas minimalnego wysiłku, 5-duszność podczas odpoczynku.

### 8.18.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniu Johnson 1989 przedstawiono w Tab. 83.

**Tab. 83** Oceniane punkty końcowe w badaniu cyklofosfamidu włączonym do analizy.

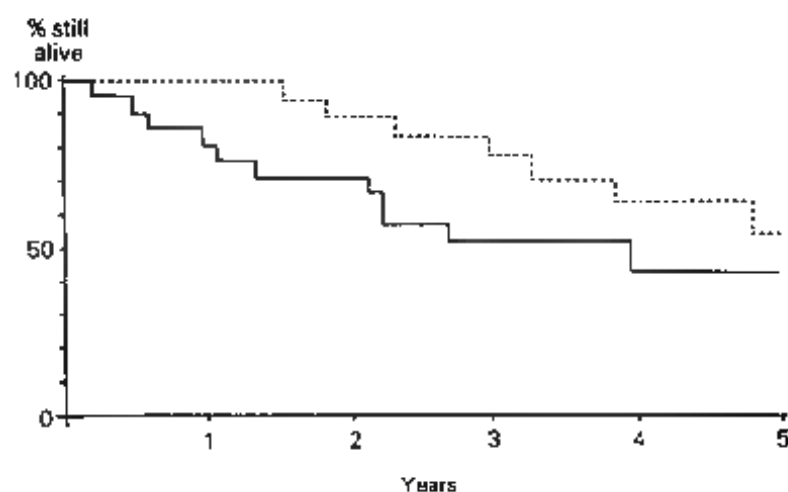
Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe
Johnson 1989	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawa stwierdzona gdy odnotowano zmianę względem wartości początkowej w obrębie trzech punktów (lub dwóch, w sytuacji gdy wyniki dla trzeciego nie były dostępne): 1. co najmniej 10% poprawa jednego z parametrów: FEV<sub>1</sub>, FVC, TLC, TLCO, Kco; 2. poprawa o co najmniej jeden stopień w bezpośrednim porównaniu RTG klatki piersiowej; 3. poprawa o co najmniej jeden stopień oceny duszności;</li> <li>- pogorszenie definiowano, jako równoważne pogorszenie w obrębie trzech punktów służących do oceny poprawy;</li> <li>- stabilizację definiowano, jako brak zarówno poprawy i pogorszenia.</li> </ul>
<p>TLCO-współczynnik transferu, pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu w jednym oddechu                      Kco-współczynnik przenikania, pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu w jednym oddechu skorygowana o objętość wentylacji płuc</p>	

### 8.18.4 Skuteczność cyklofosfamidu w skojarzeniu prednizolonem w porównaniu z prednizolonem w monoterapii

#### 8.18.4.1 Całkowite przeżycie

W badaniu Johnson 1989 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu między grupą leczonych cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizolonem w niskiej dawce oraz leczonych prednizolonem w niskich dawkach z wstępną fazą wysokiej dawki (Ryc. 67).

**Ryc. 67** Krzywe przeżycia pacjentów leczonych cyklofosfamidem i prednizolonem (linia przerywana) oraz prednizolonem w monoterapii (linia ciągła).

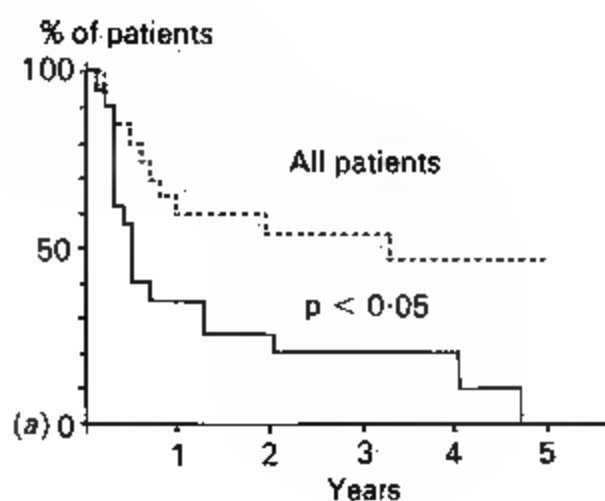




#### 8.18.4.2 Przeżycie do momentu niepowodzenia terapii lub zgonu

W badaniu Johnson 1989 wykazano statystycznie istotną przewagę cyklofosfamidu w skojarzeniu z prednizolonem w niskiej dawce nad prednizolonem w niskich dawkach z wstępną fazą wysokiej dawki pod względem czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii lub zgonu ( $p < 0,05$ ). Po trzech latach od rozpoczęcia terapii w grupie leczonych cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizolonem 53% pacjentów nadal stosowało rozpoczętą terapię lub nie przyjmowało żadnego leczenia, w porównaniu z 24% pacjentów z grupy prednizolonu w monoterapii.

**Ryc. 68** Krzywe przeżycia pacjentów do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia lub zgonu w grupie cyklofosfamidu + prednizolon (linia przerywana) oraz w grupie prednizolonu w monoterapii (linia ciągła).



#### 8.18.4.3 Zgon

W badaniu Johnson 1989 wykazano znamienne większe ryzyko zgonu z powodu IPF w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia w grupie leczonych prednizolonem w monoterapii w porównaniu z grupą leczonych cyklofosfamidem + prednizolonem (OR=0,20; 95%CI: 0,05; 0,88;  $p=0,03$ ; Tab. 84). Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem: ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 3 latach od rozpoczęcia leczenia oraz w ciągu co najmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia a także ryzyka zgonu z powodu IPF w ciągu co najmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia (Tab. 84).

Tab. 84 Porównanie skuteczności cyklofosfamidu + prednizolon oraz prednizolonu w monoterapii: zgon z powodu IPF oraz z dowolnej przyczyny.

Punkt końcowy	Cyklofosfamid + prednizolon			Prednizolon			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zgony z powodu IPF w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia	3	21	14,3	10	22	45,5	0,05	0,20 (0,05; 0,88) p=0,03	-31,17 (-56,80; -5,54) p=0,02
Zgony z dowolnej przyczyny w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia	5	21	23,8	11	22	50	0,12	0,31 (0,08; 1,15) p=0,08	.
Zgony z powodu IPF w ciągu co najmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia	8	21	38,1	11	22	50	0,54	0,62 (0,18; 2,07) p=0,43	.
Zgony z dowolnej przyczyny w ciągu co najmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia	15	21	71,4	15	22	68,2	1,00	1,17 (0,32; 4,30) p=0,82	.

#### 8.18.4.4 Pozostałe punkty końcowe

W badaniu Johnson 1989 nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem: poprawy sprawności płuc obserwowanej podczas co najmniej 1 pomiaru oraz stabilizacji lub poprawy sprawności płuc po 3 latach od rozpoczęcia leczenia (Tab. 85). Jednakże wykazano statystycznie istotnie większą częstość zmian leczenia na alternatywne ze względu na brak odpowiedzi na leczenie w grupie leczonych prednizolonem w monoterapii w porównaniu z grupą leczonych cyklofosfamidem i prednizolonem (OR=0,23; 95%CI: 0,06; 0,84; p=0,03; Tab. 85).

**Tab. 85 Porównanie skuteczności cyklofosfamidu + prednizolon oraz prednizolonu w monoterapii: poprawa sprawności płuc oraz zmiana terapii ze względu na brak odpowiedzi na leczenie.**

Punkt końcowy	Cyklofosfamid + prednizolon			Prednizolon			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Poprawa sprawności płuc obserwowana podczas co najmniej 1 pomiaru	5	21	23,8	7	22	31,8	0,74	0,67 (0,17; 2,57) p=0,56	-
Stabilizacja lub poprawa sprawności płuc po 3 latach od rozpoczęcia leczenia	5	21	23,8	5	22	22,7	1,00	1,06 (0,26; 4,37) p=0,93	-
Zmiana leczenia na alternatywne ze względu na brak odpowiedzi na leczenie	8	21	38,1	16	22	72,7	0,03	0,23 (0,06; 0,84) p=0,03	-34,63 (-62,52; -6,74) p=0,02

### 8.18.5 Bezpieczeństwo cyklofosfamidu w skojarzeniu prednizolonem w porównaniu z prednizolonem w monoterapii

W badaniu Johnson 1989 wykazano trend w kierunku większego ryzyka przerywania leczenia z powodu toksyczności terapii cyklofosfamidem w skojarzeniu z niskimi dawkami prednizolonu niż terapii prednizolonem w niskich dawkach z wstępną fazą wysokiej dawki (Tab. 86).

**Tab. 86. Porównanie bezpieczeństwa cyklofosfamidu + prednizolon oraz prednizolonu w monoterapii: przerywanie leczenia z powodu toksyczności terapii.**

Zdarzenie niepożądane	Cyklofosfamid + prednizolon			Prednizolon			p	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu toksyczności	5	21	23,8	0	22	0,0	0,02	15,00 (0,77; 290,63) p=0,07	-

### 8.198.13 Ocena możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu z azatiopryną i cyklofosfamidem

Miary efektu	NINTEDANIB	AZATIOPRYNA	CYKLOFOSFAMID
<b>Skuteczność</b>			
Roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), ml	✓	-	-
Bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), ml, %	✓	✓	-
Jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego (całkowity wynik SGRQ, domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie)	✓	-	-
Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (bezwzględny spadek FVC ≤ 5% wartości przewidywanej, bezwzględny spadek FVC ≤ 10% wartości przewidywanej)	✓	-	-
Zgon (z dowolnej przyczyny, z przyczyn oddechowych, w okresie od randomizacji do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku/placebo)	✓	zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 52 tyg.	zgon z powodu IPF w ciągu 3 lat/co najmniej 5 lat; zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 3 lat/co najmniej 5 lat;
Roczna częstość występowania ostrych zaostrzeń	✓	-	-
Wystąpienie co najmniej jednego ostrego zaostrzenia	✓	-	-
Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia	✓	-	-
Saturacja tlenowa krwi w spoczynku (zmiana %, spadek o więcej niż 4%)	✓	-	-
Zmiana całkowitej pojemności płuc, l	✓	-	-
Spadek FVC o >10% wartości przewidywanej lub >200 ml	✓	pogorszenie FVC o co najmniej 10% wartości przewidywanej	-
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	✓	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	✓	-	-

Miary efektu	NINTEDANIB	AZATIOPRYNA	CYKLOFOSFAMID
Ciężkie zdarzenia niepożądane	✓	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	✓	-	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	✓	-	przerwanie leczenia z powodu toksyczności
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	✓	-	-
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ , ALT i/lub AST $\geq 5 \times \text{ULN}$ , ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}$ , poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ , poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$ )	✓	-	-
Zaburzenia serca (ogółem, ciężkie zaburzenia serca, zgon z powodu zaburzeń serca, choroba niedokrwienna serca, ciężka choroba niedokrwienna serca)	✓	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	✓	-	-
Zdarzenie niepożądane wymagające hospitalizacji	✓	-	-

## 8.20 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 19.01.2015
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 8.5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Rozdział 2, 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.3
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
ze stawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5, 4.2.6, 4.2.8, 4.2.9
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	23
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	25
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przyprawadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	27
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu IPF – przeglądów systematycznych i metaanaliz. ....	30
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. ....	36
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów. ....	39
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących nintedanibu w IPF.....	41
Tab. 8 Kryteria włączenia do badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 na podstawie TKWR, jeżeli nie były dostępne wyniki chirurgicznej biopsji płuc (pacjent musiał spełniać kryteria A, B i C, lub A i C, lub B i C) .....	42
Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania. ....	43
Tab. 10 Porównanie punktów końcowych badań nintedanibu włączonych do przeglądu systematycznego.....	45
Tab. 11 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc.....	47
Tab. 12 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	48
Tab. 13 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: jakość życia wg kwestionariusza św. Jerzego – średnia zmiana wyniku SGRQ. ....	50
Tab. 14 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: poprawa wyniku SGRQ o co najmniej 4 punkty.....	52
Tab. 15 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie.....	52
Tab. 16 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zgon. ....	54
Tab. 17 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: częstość występowania ostrych zaostrzeń. ....	55
Tab. 18 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.....	56
Tab. 19 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów).....	57
Tab. 20 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: co najmniej jedno potwierdzone zaostrzenie lub podejrzenie zaostrzenia (klasyfikacja na podstawie oceny ekspertów). ....	57
Tab. 21 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana saturacji tlenowej krwi w spoczynku.....	59
Tab. 22 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek saturacji tlenowej krwi w spoczynku o więcej niż 4%. ....	60

Tab. 23 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: zmiana całkowitej pojemności płuc.....	60
Tab. 24 Porównanie skuteczności nintedanibu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc większy niż 10% wartości przewidywanej lub większy niż 200 ml.....	60
Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	61
Tab. 26 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.....	62
Tab. 27 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.....	63
Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	63
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	64
Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych.....	66
Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	71
Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym – badanie TOMORROW.....	78
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: podwyższony poziom enzymów wątrobowych.....	81
Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zaburzenia serca.....	84
Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	86
Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo: zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji.....	87
Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa nintedanibu z placebo w krótkookresowej terapii (28 dni).....	88
Tab. 38 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%).....	90
Tab. 39 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: spadek FVC >10% wartości przewidywanej.....	91
Tab. 40 Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu z pirfenidonem: zgon.....	91
Tab. 41 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nintedanibu i pirfenidonu.....	92
Tab. 42 Porównanie kluczowych kryteriów włączenia i charakterystyki pacjentów w badaniach skuteczności nintedanibu oraz pirfenidonu.....	111
Tab. 43. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.01.2015 r.....	117
Tab. 44. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 19.01.2015 r.....	117
Tab. 45. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 19.01.2015 r.....	118



Tab. 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.01.2015 r.....	119
Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 19.01.2015 r.....	120
Tab. 48. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w idiopatycznym włóknieniu płuc przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 19.01.2015 r.....	121
Tab. 49 Charakterystyka badań pierwotnych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc zakwalifikowanych do analizy.....	145
Tab. 50 Ocena jakości badań klinicznych pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	147
Tab. 51 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pirfenidonu w IPF.....	148
Tab. 52 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pirfenidonu włączonych do opracowania.....	150
Tab. 53 Porównanie punktów końcowych badań pirfenidonu włączonych do analizy.....	151
Tab. 54 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc.....	152
Tab. 55 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	153
Tab. 56 Porównanie skuteczności pirfenidonu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.....	155
Tab. 57 Porównanie bezpieczeństwa pirfenidonu z placebo.....	158

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nintedanibu w idiopatycznym włóknieniu płuc (diagram PRISMA).....	35
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: roczny spadek natężonej pojemności życiowej płuc.....	47
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (ml).....	48
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%). .....	49
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zmiana jakości życia wg kwestionariusza św. Jerzego.....	51
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów reagujących na leczenie.....	53
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.....	54
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn oddechowych.....	54
Ryc. 9 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.....	58
Ryc. 10 Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia dla potwierdzonych zaostrzeń oraz podejrzenia zaostrzenia – łączna analiza danych dla badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2.....	59
Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	61
Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z wyjątkiem progresji IPF.....	62
Ryc. 13 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: poważne zdarzenie niepożądane.....	63
Ryc. 14 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	64
Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	64
Ryc. 16 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu działań niepożądanych.....	68
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu oddechowego, zaburzeń związanych z klatką piersiową i śródpiersiem.....	68
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń układu pokarmowego.....	68
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń serca.....	69
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu wyników badań.....	69
Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zaburzeń ogólnych związanych ze stosowaną terapią.....	69

Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: biegunka.....	74
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: kaszel.....	74
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: nudności.....	74
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie oskrzeli.....	75
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: duszności.....	75
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła.....	75
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zakażenie górnych dróg oddechowych.....	76
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: progresja IPF.....	76
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: wymioty.....	76
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zmniejszenie apetytu.....	77
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ .....	82
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 5 \times \text{ULN}$ .....	82
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony poziom ALT i/lub AST $\geq 8 \times \text{ULN}$ .....	82
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ .....	83
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: podwyższony całkowity poziom bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$ .....	83
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zaburzenia serca.....	85
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężkie zaburzenia serca.....	85
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: zgon z powodu zaburzeń serca.....	85
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: choroba niedokrwienna serca.....	86
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: ciężka choroba niedokrwienna serca.....	86
Ryc. 42 Metaanaliza skuteczności nintedanibu w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zaostrzenie.....	135
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa nintedanibu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała.....	135
Ryc. 44 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezwzględna zmiana natężonej pojemności życiowej płuc (%) po 72 tyg. terapii.....	153
Ryc. 45 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek natężonej pojemności życiowej płuc o $\geq 10\%$ wartości przewidywanej.....	154
Ryc. 46 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny na końcu badania.....	156
Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności pirfenidonu w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny po 52 tyg. terapii.....	156

---

Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	164
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych.....	164
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: biegunka.....	164
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: nudności.....	165
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zmęczenie.....	165
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wymioty.....	165
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: spadek masy ciała.....	165
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: wysypka.....	166
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: zawroty głowy.....	166
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: niestrawność.....	166
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: anoreksja.....	166
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: refluks żołądkowo-przełykowy.....	167
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa pirfenidonu w porównaniu z placebo: bezsenność.....	167

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> [redacted] (Ofev®) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF). Analiza problem decyzyjnego, Warszawa 2015
- <sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- <sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- <sup>4</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- <sup>5</sup> Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- <sup>6</sup> Covvey JR, Mancl EE. Recent evidence for pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* 2014;48:1611-1619.
- <sup>7</sup> Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015 Apr 18;15:37.
- <sup>8</sup> Keating GM. Nintedanib: A Review of Its Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs.* 2015 Jul;75(10):1131-40
- <sup>9</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- <sup>10</sup> Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82.
- <sup>11</sup> Załącznik do badań INPULSIS:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_appendix.pdf)
- <sup>12</sup> Protokół badań INPULSIS:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_protocol.pdf)
- <sup>13</sup> Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1079-87
- <sup>14</sup> Załącznik do badania TOMORROW:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf)
- <sup>15</sup> Protokół badania TOMORROW:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl\\_file/nejmoa1103690\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf)
- <sup>16</sup> Ogura T, Taniguchi H, Azuma A et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014

- <sup>17</sup> du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Oct 15;186(8):712-5.
- <sup>18</sup> Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 May 15;185(10):1044-8.
- <sup>19</sup> Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 15;183(6):788-824.
- <sup>20</sup> Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 Apr;35(4):830-6.
- <sup>21</sup> Kuźniar T, Patkowski J, Liebhart J, Wytrychowski K, Dobek R, Ślusarz R, Liebhart E, Małolepszy J. [Validation of the Polish version of St. George's respiratory questionnaire in patients with bronchial asthma]. *Pneumonol Alergol Pol.* 1999;67(11-12):497-503.
- <sup>22</sup> Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (St. George's Respiratory Questionnaire) jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000; 104: 401-412.
- <sup>23</sup> SGRQ: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php> [dostęp 10.03.2015]
- <sup>24</sup> Informacje ze strony EMA dot. planu zarządzania ryzykiem dla produktu Vergatef®: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002569/WC500173522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002569/WC500173522.pdf) [dostęp 5.02.2015]
- <sup>25</sup> Ocena FDA dot. REMS dla nintedanibu: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000RiskR.pdf) [dostęp 5.02.2015]
- <sup>26</sup> Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A meta-analysis from placebo controlled trials. *Respiratory Medicine* 2014;108:376-387.
- <sup>27</sup> Covey JR, Mancl EE. Recent evidence for pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* 2014;48:1611-1619.
- <sup>28</sup> Bajwah S, Ross JR, Peacock JL et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: A systematic review of the literature. *Thorax* 2013;68:867-879.
- <sup>29</sup> Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD003134
- <sup>30</sup> Loveman E, Copley V, Colquitt JL, Scott D, Clegg A, Jones J, et al. The clinical and cost effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19:20
- <sup>31</sup> Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. *Annals of Thoracic Medicine* 2014;10:38-43.
- <sup>32</sup> Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:1040-1047.

- <sup>33</sup> Azuma A, Taguchi Y, Ogura T et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory Research* 2011;12:143
- <sup>34</sup> Costabel U, Albera C, Bradford WZ et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:198-205.
- <sup>35</sup> Odrzucone badanie pirfenidonu NCT00001596:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00001596?term=pirfenidone&rslt=With&rank=1&sect=Xa0156> [dostęp 22.01.2015]
- <sup>36</sup> Richeldi L, Du Bois RM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: The CAPACITY program. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2011;5:473-481
- <sup>37</sup> Shimizu Y, Shimoyama Y, Kawada A et al. Gastrointestinal symptoms in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone and herbal medicine. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(3):433-442.
- <sup>38</sup> Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T, Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. *Eur Respir J* 2010, 35:821-829.
- <sup>39</sup> Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respiratory Research* 2011;12:93
- <sup>40</sup> Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105-111.
- <sup>41</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
- <sup>42</sup> King J, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2083-2092.
- <sup>43</sup> Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-1769.
- <sup>44</sup> <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>
- <sup>45</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002154/WC500103073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf)
- <sup>46</sup> Raghu G, Depaso WJ, Cain K et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *American review of respiratory disease* 1991;144:291-296.
- <sup>47</sup> Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner WM. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-288.