



## Opinia nr 131/2020

z dnia 12 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1), z obecnością przeciwciał anti-Scl-70, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu glikokortykosteroidami (w tym prednizonem), cyklofosfamidem, tocilizumabem oraz mykofenolanem mofetylu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy zastosowania leku nintedanib w populacji osób dorosłych z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej i z obecnością przeciwciał anti-Scl-70, u których dotychczas stosowano glikokortykosteroidy, prednizon, cyklofosfamid, tocilizumab oraz mykofenolan mofetylu, jednak nie udało się uzyskać kontroli procesu włóknienia płuc.

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania SCENSIS, w którym porównywano nintedanib (NIN) z placebo (PLC) wśród pełnoletnich pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*). Obniżenie FVC jest charakterystyczne dla schorzeń przebiegających ze zmniejszeniem ilości mięszu płuc. W badaniu SCENSIS uzyskany skorygowany roczny wskaźnik zmian w FVC wskazał, że spadek był istotnie statystycznie niższy w grupie NIN niż w grupie PLC (-52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok; różnica wyniosła 41,0 ml [95%CI: 2,9; 79,0],



$p = 0,04$ ). Krzywe zmiany w FVC względem wartości wyjściowych porównywanych grup zaczęły się rozchodzić w 12 tygodniu i ta tendencja utrzymywała się dalej.

Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leczenia oraz fakt, że w ocenianej populacji wyczerpano dotychczas dostępne metody leczenia, zasadnym jest zapewnienie finansowania terapii nintedanibem w ocenianej populacji

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące przebiegu leczenia w populacji docelowej:

- Rozpoznanie twardziny w 2013 r. – stale stosowane glikokortykosteroidy systemowe w dawce dostosowanej do stopnia aktywności choroby, w ostatnich latach prednizon 5 mg/dobę.
- W leczeniu immunosupresyjnym:
  - cyklofosfamid (2013-2014 oraz 2019) - łączna dawka 8980 mg, osiągnięto dawkę życiową;
  - mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [04.2014-05.2016];
  - tocilizumab [10.2016-08.2018] - w ramach programu lekowego, leczenie zakończono wraz z zakończeniem czasu trwania programu, lek niedostępny do stosowania poza programami lekowymi;
  - mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [08.2019 do chwili obecnej] brak remisji radiologicznej, utrzymujące się zaburzenia restrykcyjne w badaniach czynnościowych płuc, ponowne włączenie leczenia potwierdziło niemożność uzyskania kontroli procesu włóknienia płuc.

Aktualnie, lek Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). W zleceniu brak jest informacji na temat kryteriów, które wykluczają pacjenta z tego programu lekowego. Przyczyną może być brak spełnienia kryterium rozpoznania idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) na skutek identyfikacji przyczyny włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*) jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym, postępującym przebiegu. Procesem chorobowym zajęta jest skóra, tkanka podskórna, mięśnie, układ kostno-stawowy oraz narządy wewnętrzne. W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, obecność procesu zapalnego, zaburzenia immunologiczne oraz nadmierna synteza kolagenu przyczyniająca się do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych.

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4-12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3-4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

Twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny twardziny układowej wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Niezmiernie ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii.

Choroba śródmiąższowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową. Najistotniejszym następstwem śródmiąższowej choroby płuc są zaburzenia wymiany gazowej. Progresja zmian śródmiąższowych może zatem prowadzić do pogłębiającej się niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do zgonu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne pochodzą z lat 2016-2019, zaś lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku. Tym samym wytyczne nie odnoszą się one do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: cyklofosfamid (z ewentualnym dalszym leczeniem azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu), mykofenolan mofetylu, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, rytuksymab oraz rytuksymab z cyklofosfamidem.

Cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu były już u pacjentki stosowane, więc nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest możliwy do rozważenia w przypadku niepowodzenia terapii cyklofosfamidem u osób niereagujących na leczenie mykofenolanem mofetylu w przypadku śródmiąższowej choroby płuc o ciężkim, postępującym przebiegu – u pacjentki leczenie przebiegało w inny sposób, tzn. w pierwszej kolejności zastosowano cyklofosfamid.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziona wytyczna kliniczna, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg leczenia pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)  $\alpha$  i  $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src). Nintedanib hamuje aktywację kaskad sygnałowych FGFR i PDGFR, które są niezbędne w procesach proliferacji, migracji i różnicowania fibroblastów i miofibroblastów płucnych, komórek istotnych w patogenezie idiopatycznego włóknienia płuc.

Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu leczniczego zarejestrowane wskazania obejmują stosowanie:

- u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*);
- u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) o fenotypie postępującym;
- u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD, ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Ofev (nintedanib).

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie SENSICIS – randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione porównujące stosowanie nintedanib (n = 288 osób) z placebo (n = 288 osób) wśród pełnoletnich pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej (N = 576). Jest to badanie, na podstawie którego zarejestrowano oceniane wskazanie.

#### *Skuteczność*

W badaniu SCENSIS nie odniesiono się do punktów końcowych istotnych dla pacjenta, np. wpływ na długość życia, zaś jedynie w ograniczonym stopniu poddano analizie wpływ na jakość życia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana w natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*). FVC to pojemność mierzona podczas badania spirometrycznego w czasie gwałtownego wydechu poprzedzonego maksymalnym wdechem. Spadek procentowej wartości przewidywanej natężonej pojemności życiowej o  $\geq 10\%$  (zmiana bezwzględna) jest uznany za punkt istotny klinicznie i wartościowy pod względem przewidywania ryzyka zgonu. Jak sugeruje FDA, zmniejszenie natężonej pojemności życiowej o  $\geq 10\%$  ma znaczenie kliniczne.

Skorygowany roczny wskaźnik zmian w FVC wskazał, że spadek był niższy w grupie NIN niż w grupie PLC (-52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok; różnica wyniosła 41,0 ml [95%CI: 2,9; 79,0], p=0,04).

Krzywe zmiany w FVC względem wartości wyjściowych porównywanych grup zaczęły się rozchodzić w 12 tygodniu i ta tendencja utrzymywała się dalej.

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany w FVC względem wartości wyjściowej w 52 tygodniu obserwacji: -54,6 ml w grupie NIN oraz -101,0 ml w grupie PLC (różnica wyniosła 46,4 ml; [95%CI: 8,1; 84,7]).

Skorygowany średni roczny wskaźnik zmian w FVC jako odsetek przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł -1,4% w grupie NIN oraz -2,6% w grupie PLC (różnica wyniosła 1,2% [95%CI: 0,1; 2,2]).

Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości FVC w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 5% przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 20,6% w grupie NIN oraz 28,5% w grupie PLC (OR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,96]).

Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości FVC w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 10% przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 7,0% w grupie NIN oraz 8,3% w grupie PLC (OR=0,82 [95%CI: 0,44; 1,52]).

Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości FVC o więcej niż 5% w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 33,1% w grupie NIN oraz 43,4% w grupie PLC (OR=0,65 [95%CI: 0,46; 0,91]).

Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości FVC o więcej niż 10% w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 16,7% w grupie NIN oraz 18,1% w grupie PLC (OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,41]).

Roczny wskaźnik zmiany w FVC wśród pacjentów otrzymujących mykofenolan na początku badania wyniósł -40,2 ml/rok w grupie NIN oraz -66,5 ml/rok w grupie PLC, podczas gdy wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali mykofenolanu na początku badania wyniósł on odpowiednio -63,9 ml/rok oraz -119,3 ml/rok.

Dodatkowo raportowano wpływ na ocenę skóry. Ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali oceny zmian skórnych wg Rodnana polega na ocenie za pomocą badania palpacyjnego 17 obszarów ciała: twarzy, palców obu rąk, obu dłoni, przedramion, ramion, przedniej powierzchni klatki piersiowej, brzucha, obu stóp, podudzi i ud. W obrębie każdego z wymienionych obszarów oceniana jest grubość skóry wg 4-stopniowej skali: stopień 0. – prawidłowa grubość skóry, stopień 1. – niewielkie zgrubienie skóry, stopień 2. – skóra wyraźnie pogrubiała, stopień 3. – skóra bardzo pogrubiała. Suma wszystkich pomiarów jest ostatecznym wynikiem i może wahać się od 0 (brak zmian) do maksymalnie 51 (skóra bardzo pogrubiała we wszystkich 17 obszarach). Minimalna istotna klinicznie zmiana u pacjentów ze śródmiąższowym włóknieniem płuc związanym z twardziną układową nie została określona, sugeruje się, że jest to wartość 3-4 punktów.

Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej skali oceny zmian skórnych wg Rodnana w 52 tygodniu obserwacji wyniosła -2,17 w grupie NIN oraz -1,96 w grupie PLC (różnica wyniosła -0,21 [95%CI: -0,94; 0,53]).

Ocenie został poddany wpływ choroby układu oddechowego na codzienną aktywność chorego za pomocą kwestionariusza SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire). SGRQ to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Kwestionariusz składa się z trzech części. Pierwsza poddaje analizie dolegliwości, takie jak: odkształcanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności, itp. Druga część kwestionariusza dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby. Ostatnia zaś część kwestionariusza analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki). Narzędzie nie dotyczy objawów depresji czy lęku chorego, lecz wpływu choroby na psychologiczne i społeczne jego funkcjonowanie. Kwestionariusz zawiera 50 pozycji. Możliwy do uzyskania wynik całkowity waha się od 0 do 100. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Minimalna istotna klinicznie zmiana u pacjentów ze śródmiąższowym włóknieniem płuc związanym z twardziną układową nie została określona, ale zmiana rzędu 4 punktów lub więcej może świadczyć o znaczącej zmianie u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w ogólnym wyniku kwestionariusza SGRQ w 52 tygodniu obserwacji wyniosła 0,81 w grupie NIN oraz -0,88 w grupie PLC (różnica wyniosła 1,69 [95%CI: -0,73; 4,12]).

### Bezpieczeństwo

W badaniu SCENSIS odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym i jakimkolwiek poważnym zdarzeniem niepożądanym był podobny w obu porównywanych grupach (98,3% w NIN vs 95,8 w PLC).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (75,7% w gr. NIN vs 31,6% w gr. PLC). Spośród pacjentów z biegunką w grupie osób przyjmujących NIN, u 49,5% jej intensywność została sklasyfikowana jako łagodna (w najgorszym momencie), a u 45,0% jej intensywność została sklasyfikowana jako umiarkowana (w najgorszym momencie). Spośród pacjentów przyjmujących NIN, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu biegunki w ciągu 52 tygodni trwania badania, u około połowy z nich (51,8%) zdarzenie to wystąpiło  $\leq 30$  dni od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku w większość z nich (70,2%) doświadczyło 1 lub 2 epizodów biegunki w ciągu 52 tygodni.

Spadek masy ciała jako zdarzenie niepożądane był raportowany u 11,8% pacjentów w grupie NIN oraz u 4,5% pacjentów w grupie PLC. W 52 tygodniu obserwacji, średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -3,22 (SD 4,54) kg w grupie NIN oraz -0,25 (SD 4,05) kg w grupie PLC.

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z wątrobą, podwyższeniem enzymów wątrobowych i bilirubiny był większy w grupie NIN niż w grupie PLC. Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej, lub obu, co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy, został zaobserwowany u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC. U żadnego z pacjentów nie odnotowano spełnienia kryteriów prawa Hy'a (poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej w surowicy krwi co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny co najmniej 2-krotnie powyżej górnej granicy normy bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny).

Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem zostały odnotowane u 11,1% pacjentów w grupie NIN oraz u 8,3% pacjentów w grupie PLC. Najczęstszymi z nich były: krwawienie z nosa (2,8% w grupie NIN oraz 3,8% w grupie PLC) oraz stłuczenia (2,4% w grupie NIN oraz 1,0% w grupie PLC). Poważne krwawienia wystąpiły u 1,4% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC.

Nadciśnienie tętnicze było raportowane u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 1,7% pacjentów w grupie PLC. Wyjściowo, 23 pacjentów z grupy NIN oraz 29 pacjentów z grupy PLC miało nadciśnienie płucne. Spośród tych pacjentów, 2 osoby (po jednej w każdej z grup) doświadczyły zdarzenia związanego z nadciśnieniem płucnym podczas trwania badania (wskazujące na jego pogorszenie się). Wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących NIN nie odnotowano niewydolności serca lub krwotoku płucnego. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem płucnym (34,8% w grupie NIN oraz 34,5% w grupie PLC), niż u pacjentów bez nadciśnienia płucnego (23,0% w grupie NIN oraz 20,1% w grupie PLC). W grupie NIN odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym były podobne pomiędzy grupą pacjentów z oraz bez nadciśnienia płucnego.

Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały z podobnie niską częstością w obydwu porównywanych grupach.

Podczas całego okresu trwania badania zmarło 10 pacjentów w grupie NIN (3,5%) oraz 9 pacjentów w grupie PLC (3,1%) (HR=1,16 [95%CI: 0,47; 2,84], p=NS).

W okresie obserwacji trwającym powyżej 52 tygodni, 19,4% pacjentów w grupie NIN oraz 10,8% w grupie PLC przerwało przyjmowanie leczenia w trakcie trwania badania.

W okresie obserwacji trwającym powyżej 52 tygodni, 48,3% pacjentów w grupie NIN oraz 12,2% w grupie PLC miało  $\geq 1$  redukcji dawki i/lub przerwy w leczeniu. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki/przerwy w leczeniu była biegunka.

Średni *compliance* wyniósł 95,5% w grupie NIN oraz 96,4% w grupie PLC. Mediana ekspozycji na lek zastosowany w badaniu, powyżej 52 tygodni obserwacji, wyniosła 12,2 miesiąca w obydwu grupach.

U pacjentów leczonych NIN, roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej, powyżej 52 tygodni obserwacji był podobny niezależnie od dostosowywania dawki koniecznego w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazania: choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową, należą:

- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

W badaniu SENSIS możliwe było włączenie pacjentów wcześniej leczonych m.in. cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, prednizonem czy też tocilizumabem (leki stosowane uprzednio/aktualnie u pacjentki, której dotyczy wniosek), jednak nie podano jaki to był odsetek chorych. Podano jedynie informację, że w momencie włączenia do badania 48,3% pacjentów w każdej z grup przyjmowało mykofenolan mofetylu.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie dotyczy.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Biorąc pod uwagę powyższy zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje zawarte we wniosku dołączonym do zlecenia MZ można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto trzymiesięcznej terapii produktem leczniczym Ofev (nintedanib): 3 opakowania po 60 kapsułek à 150 mg. Dawkowanie wg wniosku to dwa razy dziennie po jednej kapsułce, w odstępie 12 godzin.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 r.) produkt leczniczy Ofev (nintedanib) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla jednego chorego:

- Ofev (nintedanib)
  - według Obwieszczenia MZ: 29 257,20 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: ██████████

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Ofev (nintedanib) wynosi ██████████ koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób. Choroba śródmiąższowa płuc występuje u około 80% chorych na twardzinę układową, a terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25-30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc. Daje to około 2000-2400 osób z twardziną układową, u których wymagane jest rozpoczęcie terapii w związku z chorobą śródmiąższową płuc. Nie odnaleziono natomiast informacji na temat odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii w sekwencji zastosowanej u pacjenta z wniosku, w związku z tym oszacowanie populacji zgodnej z wnioskiem nie jest możliwe. Przedstawione powyżej oszacowanie liczebności populacji ma charakter poglądowy i jest obarczone bardzo wysoką niepewnością.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- EDF 2019 – European Dermatology Forum (Europa)
- PTD 2017 – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (Polska)
- EULAR 2016 – European League Against Rheumatism (Europa)

Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku, a odnalezione wytyczne pochodzą z lat 2016-2019 – tym samym nie odnoszą się one do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: cyklofosfamid (z ewentualnym dalszym leczeniem azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu), mykofenolan mofetylu, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, rytuksymab oraz rytuksymab z cyklofosfamidem.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2149.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków



publicznych leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398), Opinii Rady Przejrzystości nr 269/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) oraz opracowania nr OT.422.117.2020 pn. „Ofev (nintedanib) we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 07.10.2020 r.