

## Opinia nr 3/2021

z dnia 4 stycznia 2021 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib), we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w populacji pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekle niewydolnych oddechowo, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w populacji pacjentów z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekle niewydolnych oddechowo, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie INBUILD (Flaherty 2019, Wells 2020), w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) porównywano z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Termin PF-ILD obejmuje grupę schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem, w związku z tym wyniki z ww. badania odnoszą się do wszystkich chorób określonych tym pojęciem.

Wyniki ww. badania sugerują, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstawILD.

Według informacji przedstawionych we wniosku, analizowaną populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekłe niewydolności oddechowej, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną. Z uwagi na inny niż idiopatyczny charakter włóknienia płuc brak jest możliwości leczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

Biorąc pod uwagę stan kliniczny opisany we wniosku oraz zastosowane leczenie można przyjąć, że w analizowanej populacji docelowej zgodnie z wytycznymi i opinią eksperta klinicznego wykorzystano wszystkie dostępne refundowane opcje terapeutyczne.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekłe niewydolności oddechowej. Według historii leczenia uprzednio stosowano terapię steroidami oraz azatiopryną, jednak bez powodzenia. Dodatkowe obciążenia stanowią: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, stan po radykalnej prostatektomii z limfadenektomią i radioterapii z powodu raka stercza.

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

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowe choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), określane również mianem rozsianych zmian naciekowych, to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest objęcie procesem chorobowym przede wszystkim miąższu płucnego. Poszczególne jednostki chorobowe mogą się istotnie różnić etiologią, obrazem klinicznym, radiologicznym, histopatologicznym oraz przebiegiem. Charakterystyczną cechą tych chorób jest naciekanie tkanki śródmiąższowej płuc materiałem komórkowym i bezkomórkowym. Z anatomicznego punktu widzenia zmiany chorobowe mogą dotyczyć nie tylko tkanki śródmiąższowej, ale również przestrzeni pęcherzykowej, naczyń krwionośnych oraz końcowej części dróg oddechowych.

Choroby śródmiąższowe płuc (ILDs, ang. *interstitial lung disease*) o nieznannej etiologii stanowią ok. 65% przypadków. Zalicza się do nich sarkoidozę, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc orazILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej.

W grupie idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc wyróżnia się dwie podgrupy. Są to: zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc – UIP (IFP, ang. *usual interstitial pneumonia*), które stanowi 47-64% zapaleń śródmiąższowych i jest zmianą histopatologiczną występującą w idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF) oraz podgrupa zapaleń śródmiąższowych innych niż zwykłe śródmiąższowe zapalenie. W podgrupie drugiej wyróżnia się nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc – NSIP (ang. *nonspecific*

*interstitial pneumonia*), organizujące zapalenie płuc (ang. *organizing pneumonia*), limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP (ang. *acute interstitial pneumonia*), złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP (ang. *desquamative interstitial pneumonia*) oraz zapalenie oskrzelików z cechami choroby śródmiąższowej – RB-ILD (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*).

Choroby śródmiąższowe płuc przebiegające z postępującym włóknieniem (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*) to szerokie spektrum chorób, w których postępujące zwłóknienie rozpoznano przy pomocy pomiaru natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, ang. *forced vital capacity*), tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *high-resolution computed tomography*) oraz pogarszających się objawów ze strony dróg oddechowych. Zalicza się do nich m.in.: IPF, NSIP, ILDs w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej (*connective tissue disease-associated ILDs* - CTD-ILD), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (*chronic hypersensitivity pneumonitis* – CHP, *extrinsic allergic alveolitis* - EAA), pylica płuc oraz sarkoidoza.

Częstość występowaniaILD (na 10,000 osób) raportowana w 4 badaniach wyniosła 0,63-7,6 w Europie oraz 7,43 w USA. Dla chorób przebiegających z postępującym zwłóknieniem (PF-ILD) częstość występowania (na 10 000 osób) wyniosła 0,22-2,0 w Europie oraz 2,80 w USA. Zgodnie z danymi Orphanet, występowanie AIP wynosi 1-9/100 000 osób.

Wskaźnik przeżycia wynosi 20% dla pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, ok. 60% z limfocytowym śródmiąższowym zapaleniem płuc, 80% z niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc oraz blisko 100% z kryptogennym organizującym się zapaleniem płuc.

Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (ang. *Idiopathic interstitial pneumonias*, IIPs) przebiegające ze zwłóknieniem, do których zalicza się IPF i inne choroby, charakteryzuje najwyższa umieralność wśród chorób śródmiąższowych płuc. W większości krajów europejskich wynosi 2/100 000 osób, jednakże w Wielkiej Brytanii, Irlandii i Malcie wartość ta przekracza 4/100 000 osób. W Polsce współczynnik umieralności z powodu śródmiąższowych chorób płuc wynosi 1,04; a dla chorób płuc przebiegających ze zwłóknieniem współczynnik wynosi 0,63.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wskazują: leki antyfibrynolityczne, przeciwzapalne, immunosupresyjne a także terapię tlenem, rehabilitację oddechową oraz przeszczep płuc. Niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania leków przeciwwłóknieniowych lub kortykosteroidów.

Zdaniem eksperta klinicznego, wśród leków aktywnych najbardziej odpowiednim komparatorem jest pirfenidon. Jednakże we wskazaniu przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, zakres dostępnych danych jest dość ograniczony.

Aktualnie, wnioskowana technologia (nintedanib) oraz potencjalny aktywny komparator (pirfenidon) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Jednakże w analizowanym wniosku nie rozpoznano idiopatycznego włóknienia płuc, co wyklucza możliwość terapii w ramach ww. programu lekowego.

Zgodnie z wnioskiem w populacji pacjentów uprzednio stosowano terapię steroidami oraz azatiopryną, jednak bez powodzenia. Ponadto stosuje się leczenie tlenem.

Reasumując, mając na względzie odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg dotychczasowego leczenia i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, technologią alternatywną stanowi pirfenidon. Należy podkreślić, że pirfenidon (produkt leczniczy Esbriet) jest zarejestrowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF)

u osób dorosłych. Wobec powyższego jego zastosowanie odbywałoby się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Ponadto w opinii eksperta klinicznego jako komparator należałoby także rozważyć porównanie z brakiem aktywnego leczenia. Tym samym technologią alternatywną dla ocenianej technologii lekowej stanowić może także najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).

### 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. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ofev (nintedanib) jest wskazany:

- u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*),
- u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających zwłóknieniem 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 wskazaniu rejestracyjnym (*on-label*) odnoszącym się do stosowania nintedanibu u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających zwłóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) o fenotypie postępującym.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- badanie INBUILD (Flaherty 2019, Wells 2020) – randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). Czas leczenia nintedanibem: mediana ekspozycji na nintedanib przez okres trwania badania wynosiła 17,4 miesiąca; średnia ekspozycja na nintedanib przez okres trwania badania wynosiła 15,6 miesiąca. Liczba pacjentów: N=663, w tym w grupie NIN n=332, w grupie PLC n=331. Zasadnicze kliniczne rozpoznania ILD w grupach reprezentowanych w badaniu obejmowały: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (26,1%), autoimmunologiczne ILD (25,6%), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (18,9%), nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (17,2%), inne ILD (12,2%). W badaniu zdefiniowano 2 równorzędne populacje do analiz: wszyscy pacjenci (populacja całkowita) oraz pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP (populacja „dodatkowa”).

*Skuteczność kliniczna i praktyczna*

W niniejszej analizie przedstawiono najważniejsze wyniki z publikacji głównej badania (Flaherty 2019) oraz wyniki analizy w podgrupach zaprezentowanych w publikacji Wells 2020, gdzie jedną z wyodrębnionych podgrup stanowili chorzy z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc.

#### Badanie INBUILD (Flaherty 2019)

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- Roczny wskaźnik spadku FVC

Wyjściowa wartość wskaźnika spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) w grupie NIN wyniosła  $2340 \pm 740$  ml, zaś w grupie PLC  $2321 \pm 728$  ml.

Roczny wskaźnik spadku nasilonej pojemności życiowej (FVC, w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy o 106,96 (95%CI: 65,42; 148,50) ml w grupie NIN (spadek o 80,8 ml) względem grupy PLC (spadek o 187,8 ml), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 57,0%.

Podobne wyniki obserwowano w równorzędnej populacji pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Skuteczność leczenia była spójna w populacji dodatkowej pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inny obraz włóknienia. Różnica nie była znamienna statystycznie.

- Bezwzględna zmiana wyniku kwestionariusza King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) w populacji ogólnej w 52 tyg. w porównaniu do wartości początkowej  
Wyjściowa wartość wyniku w kwestionariuszu K-BILD wyniosła  $52,5 \pm 11$  w grupie NIN (n = 332) oraz  $52,3 \pm 9,8$  w grupie PLC (n = 330).

W grupie NIN odnotowano zmianę jednostek w kwestionariuszu K-BILD względem wartości wyjściowej wyrażoną w LSM (średnia najmniejszych kwadratów) równą 0,55 (95%CI -0,62; 1,72), zaś w grupie PLC -0,79 (95%CI: -1,94; 0,37). Różnica nie była istotna statystycznie.

- Ostre zaostrzenie śródmiąższowej choroby płuc lub śmierć w 52 tygodniu

Punkt końcowy w postaci ostrego zaostrzenia śródmiąższowej choroby płuc lub śmierci w 52 tygodniu w grupie NIN (n = 332) osiągnęło 26 osób (7,8%), zaś w grupie PLC (n = 330) 32 osoby (9,7%). Różnica nie była istotna statystycznie.

#### Badanie INBUILD – wyniki analizy w podgrupach (Wells 2020)

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- Roczny wskaźnik spadku FVC

Pacjenci z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc stanowili ok. 19% (n=125) wszystkich chorych włączonych do badania. Roczny spadek natężonej pojemności życiowej (FVC) był spójny we wszystkich pięciu grupach wyodrębnionych z ogólnej populacji (przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej).

#### *Bezpieczeństwo*

Profil bezpieczeństwa nintedanibu w podgrupach był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla całej populacji.

Zdarzenia niepożądane w podgrupie chorych z idiopatycznym niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniem płuc odnotowano u 54/64 (84%) pacjentów w grupie NIN oraz u 48/61 (79%) pacjentów w grupie PLC.

Biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych były częściej zgłaszane w grupie nintedanibu niż w grupie placebo.

Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 9/64 (14%) pacjentów w grupie NIN oraz u 10/61 (16%) pacjentów w grupie PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 14/64 (22%) pacjentów w grupie NIN oraz u 17/61 (28%) pacjentów w grupie PLC.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu dotyczyły 2/64 (3%) pacjentów w grupie NIN oraz 5/61 (8%) pacjentów w grupie PLC.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 13/64 (20%) pacjentów w grupie NIN oraz u 5/61 (8%) pacjentów w grupie PLC.

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

Zgodnie z ChPL Ofev w badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazań: inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, należą:

- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

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

Wskazanie wnioskowane zawiera się w wskazaniu rejestracyjnym dla leku Ofev - nintedanib jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) o fenotypie postępującym). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zatem można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- Brak badań bezpośrednio porównujących (head-to-head) analizowaną technologię z wybranym komparatorem.
- Termin PF-ILD obejmuje grupę schorzeń płuc przebiegających ze z włóknieniem, w związku z tym wyniki z badań odnoszą się do wszystkich chorób określonych tym pojęciem.
- Badanie INBUILD nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Wykazano spójne działania w podgrupach na podstawie rozpoznania śródmiąższowych chorób płuc. Doświadczenie dotyczące nintedanibu w bardzo rzadkich postępujących śródmiąższowych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem jest ograniczone.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W ramach analizy skuteczności komparatora – pirifenidonu, uwzględniono wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego II fazy Maher 2019. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pirifenidonu vs placebo u pacjentów z postępującą chorobą

śródmiażdżową płuc ze zwłóknieniem, której nie udało się sklasyfikować do innych schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem. Okres obserwacji wynosił 20,7 tyg. w grupie pirfenidonu (PIR), 22,8 tyg. w grupie placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N= 253, w grupie PIR n=127, w grupie PLC n=126.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji analiza pierwszorzędnego punktu końcowego (ocena wskaźnika spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) podczas 24 tygodni leczenia) była niemożliwa z powodu problemów z zarejestrowanymi wartościami spirometrii w warunkach domowych:

- niewielka liczba odczytów zebranych w krótkim okresie;
- uzyskane wartości były fizjologicznie nieprawdopodobne (dziennie wartości FVC w domu <0,5 l lub > 6 l oraz przewidywany wzrost FVC o 33 l po 24 tygodniach).

W badaniu odnotowano statystycznie istotną różnicę dla porównania PIR vs PLC w zakresie:

- mniejszej o 95,3 ml zmiany FVC - -17,8 ml vs -113,0 ml
- niższej o 58% szansy obniżenia FVC o 5% względem wartości podstawowych - OR=0,42 (95% CI: 0,25; 0,69);
- niższej o 56% szansy obniżenia FVC o 10% względem wartości podstawowych - OR=0,44 (95% CI: 0,23; 0,84);
- niższej o 75% szansy obniżenia DLco o >15% - OR=0,25 (95% CI: 0,07; 0,93).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- 6MWD;
- oceny kaszlu;
- przeżycia wolnego od progresji – gdzie progresja definiowana była jako:
  - spadek FVC o więcej niż 0%;
  - obniżenie dystansu 6MWD o więcej niż 50 m;
  - zgon;
- czas do zgonu oraz czas do zgonu z powodu chorób układu oddechowego w trakcie 24 tygodni leczenia.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 120 (94%) ze 127 pacjentów w grupie pirfenidonu i u 101 (81%) ze 124 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane jako związane z leczeniem zaobserwowano u 90 (71%) pacjentów w grupie pirfenidonu i u 57 (46%) pacjentów z grupy placebo. Poważne zdarzenie niepożądane odnotowano u 18 (14%) pacjentów w grupie pirfenidonu i u 20 (16%) pacjentów w grupie placebo. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak: nadwrażliwość na światło, wysypka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zauważono natomiast różnice w zakresie zdarzeń związanych z leczeniem przewodu pokarmowego (60 [47%] vs 32 [26%]). Nie odnotowano nowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa pirfenidonu. U 19 (15%) pacjentów z grupy pirfenidonu i u 5 (4%) pacjentów w grupie placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Zgodnie z publikacją, odnotowano dwa zgony (po jednym w każdej grupie), ale oba zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz na według Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Koszt terapii alternatywnej oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Produkty lecznicze Ofev oraz Esbriet są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego B.87 Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Dawkowanie przyjęto zgodnie z wnioskiem dla leku Ofev oraz na podstawie ChPL dla leku Esbriet (dla zarejestrowanego wskazania jakim jest leczenie łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) u osób dorosłych).

Podsumowując, według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto. Koszt ten jest ██████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (29 257,20 zł brutto).

Koszt 3 miesięcznej terapii lekiem Esbriet, który przyjęto jako terapię alternatywną dla wnioskowanej technologii, oszacowany na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia jest na podobnym poziomie jak koszt terapii produktem leczniczym Ofev i wynosi 28 908,90 zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Dodatkowo zidentyfikowano lek o nazwie handlowej Vargatef, którego substancją czynną jest nintedanib (ten sam podmiot odpowiedzialny, jak dla leku Ofev). Lek Vargatef jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca oraz refundowany ze środków publicznych w ramach programu B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. jest zbliżona do ceny leku Ofev (koszt za mg nintedanibu dla leku Ofev 150 mg jest wyższy o 7% w porównaniu ze średnim kosztem za mg dla leku Vargatef).

Ponadto, na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia znajduje się także lek Ofev w dawce 100 mg. Koszt brutto 3 miesięcznej terapii tą dawką oszacowany na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wynosi 24 749,55 zł brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony dla dawki 150 mg (uwzględniając ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia), ale ██████ w porównaniu z kosztem przedstawionym w opiniowanym wniosku.

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

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

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

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Respiratory Society ERS (Biała Księga) europejskie,
- American Lung Association ALA 2020 amerykańskie,
- Canadian Thoracic Society CTS 2018 kanadyjskie,
- British Thoracic Society / Thoracic Society of Australia and New Zealand / Irish Thoracic Society BTS/TSANZ/ITS 2008 międzynarodowe.

Większość odnalezionych wytycznych odnosiła się do idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), wobec czego nie została włączona do niniejszego opracowania.

Odnaleziono również ogólne wytyczne dot. terapii śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*), które zawierały odniesienie do leczenia ILD o nieznannej etiologii przebiegającej ze



zwłóknieniem oraz niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc (wskazanego w historii choroby przedstawionej we wniosku RDTL).

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: leki antyfibrynolityczne, przeciwzapalne, immunosupresyjne a także terapię tlenem, rehabilitację oddechową oraz przeszczep płuc. Nie są jednak zgodne co do zasadności stosowania leków przeciwzwłóknieniowych, co może wynikać z daty ich publikacji. Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających zwłóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) o fenotypie postępującym w Europie w lipcu 2020 roku, więc odnaleziona wytyczna, szczególnie ta opublikowana przed datą rejestracji leku w ocenianym wskazaniu, nie odnosi się do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Wytyczne europejskie (biała księga ERS) wskazują jedynie na stosowanie leków przeciwzwłóknieniowych i przeciwzapalnych, bez wskazywania konkretnych substancji czynnych.

Wytyczne amerykańskie (ALA) wskazują na zasadność stosowania leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych, ale nie wskazują już leków przeciwzwłóknieniowych.

Natomiast wytyczne kanadyjskie (CTS) wskazują, że leki antyfibrynolityczne nie są zalecane w przypadku innych typów zwłóknieniowejILD, ale wskazują na trwające badania kliniczne w tym zakresie.

Wytyczne BTS/TSANZ/ITS odnoszące się do niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc w zakresie farmakoterapii wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów.

Ponadto, na stronie NICE odnaleziono informację, że trwa przygotowanie dokumentu, mającego na celu ocenę klinicznej i ekonomicznej efektywności nintedanibu w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu postępującej włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc (PF-ILD) (*Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599]*). Przewidywana data publikacji to 15 września 2021 r.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3011.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym zwłóknieniem innym niż idiopatyczne zwłóknienie płuc (ICD10: J84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 4 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym zwłóknieniem innym niż idiopatyczne zwłóknienie płuc (ICD10: J84.1) oraz raportu nr: BP.422.177.2020 „Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym zwłóknieniem innym niż idiopatyczne zwłóknienie płuc (ICD10: J84.1)”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.