



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego**

**Esbriet (pirfenidon)**

**w ramach Programu Lekowego:**

**„Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-3/2013

Data ukończenia: 20 czerwca 2013

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – weryfikacja wymagań minimalnych, ocena analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej, nadzór i koordynacja
2. ██████████ – weryfikacja wymagań minimalnych, ocena analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej
3. ██████████ – weryfikacja wymagań minimalnych, problem zdrowotny, ocena analizy klinicznej
4. ██████████ – problem zdrowotny, rekomendacje, ocena analizy wpływu na budżet

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	-	-
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 16.05.2013	NIE	TAK
██████████	TAK – 17.05.2013	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 17.05.2013	NIE	TAK
██████████	TAK – 20.05.2013	TAK	TAK
██████████	TAK – 20.05.2013	NIE	TAK

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

**Wykaz skrótów**

<b>6MET</b> – ang. <i>6 minute exercise test</i> – test wysiłku sześciominutowego
<b>6MWD</b> – ang. <i>6 minute walk distance</i> – zasięg marszu sześciominutowego
<b>6MWT</b> – ang. <i>6 minute walk test</i> – test marszu sześciominutowego
<b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy
<b>AE</b> – ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
<b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AK</b> – Analiza Kliniczna wnioskodawcy
<b>AIAT</b> – aminotransferaza alaninowa
<b>AspAT</b> – aminotransferaza asparaginianowa
<b>AW</b> – Analiza Wnioskodawcy
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b> – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy
<b>b.d.</b> – brak danych
<b>BSC</b> – ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie podtrzymujące
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>POChP</b> – ang. <i>chronic obstructive lung disease</i> – przewlekła obturacyjna choroba płucna, POChP
<b>CZN</b> – Cena Zbytu Netto
<b>DL<sub>CO</sub></b> – ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i> , inaczej $T_{LCO}$ , <i>transfer factor of the lung for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzji tlenu węgla w płucach
<b>EBV</b> – Wirus Epsteina-Barr
<b>FEV1</b> – ang. <i>forced expiratory volume, 1 s</i> – natężona objętość wydechu jednosekundowego
<b>FEV6</b> – ang. <i>forced expiratory volume, 6 s</i> – natężona objętość wydechu sześćosekundowego
<b>FVC</b> – ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
<b>Hb</b> – hemoglobina
<b>HRCT</b> – ang. <i>high resolution computer tomography</i> – (rentgenowska) tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>HCV</b> – Wirus zapalenia wątroby typu C
<b>IPF</b> – ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> – samoistne (lub idiopatyczne) zwłóknienie płuc
<b>KL-6</b> – niem. Krebs von den Lungen-6) – antygen białka MUC1 wykrywany we krwi – zob. MUC1
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne – Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MUC1</b> – mucyna 1, glikozylowane przezbłonowe białko nabłonka wydzielniczego płuc (a także innych narządów); wykrywane jako antygen KL-6 we krwi
<b>n.d.</b> – nie dotyczy
<b>NPC</b> – naturalny przebieg choroby
<b>NSIP</b> – ang. <i>non-specific interstitial pneumonia</i> – nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc
<b>PaO<sub>2</sub></b> – ciśnienie parcjalne (cząsteczkowe) tlenu we krwi tętniczej
<b>p(A-a)O<sub>2</sub></b> – różnica ciśnień parcjalnych (cząsteczkowych) tlenu w pęcherzyku płucnym i we krwi tętniczki płucnej
<b>PIR</b> – Pirfenidon
<b>PK</b> – Punkt Końcowy
<b>PL</b> – Program Lekowy
<b>PLC</b> – Placebo
<b>POChP</b> – przewlekła obturacyjna choroba płucna, POChP
<b>RCT</b> – ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie kontrolowane z randomizacją
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RTG** – Radiografia

**SAE** – ang. *serious adverse Event* – ciężkie zdarzenie niepożądane

**SaO<sub>2</sub>** – saturacja (wysycenie) hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej (w %)

**SpO<sub>2</sub>** – saturacja (wysycenie) hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej (w %) mierzona pulsoksymetrycznie

**SP-A** – ang. *surfactant protein A* – białko A surfaktantu

**SP-D** – ang. *surfactant protein D* – białko D surfaktantu

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TGFβ** – ang. *Transforming Growth Factor beta*; transformujący czynnik wzrostu

**TLC** – ang. *total lung capacity* – całkowita objętość płuc (badalna metodą pletyzmografii)

**TL<sub>CO</sub>** – ang. *transfer factor of the lung for carbon monoxide* – zob. DL<sub>CO</sub>, zdolność dyfuzji tlenu węgla w płucach

**TK** – tomografia komputerowa

**TKWR** – tomografia komputerowej o wysokiej rozdzielczości (ang. HRCT)

**UCZ** – Urzędowa Cena Zbytu

**UIP** – ang. *usual interstitial pneumonia*; zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc; równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc (IPF – idiopathic pulmonary fibrosis),

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VC** – ang. *vital capacity* – pojemność życiowa

**wn.** – wartość należna

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa – wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	8
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	10
2.5.2. Status rejestracyjny .....	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	12
2.5.3.2. Uwagi analityków AOTM do treści programu lekowego .....	12
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
3.2.1. Metodyka poszukiwań wnioskodawcy.....	19
3.2.2. Wnioski z opublikowanych przeglądów systematycznych .....	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	20
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	28
3.3.2.1. Analiza parametrów klinicznych (zgony, progresja choroby, wydolność fizyczna) .....	28
3.3.2.2. Analiza parametrów spirometrycznych.....	31
3.3.2.3. Analiza parametrów wymiany gazowej .....	32
3.3.2.4. Adherence .....	33
3.3.2.5. Jakość życia .....	33
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
3.3.3.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych.....	34
3.3.3.2. Ocena bezpieczeństwa – dostępne przeglądy systematyczne.....	36
3.3.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych spoza randomizowanych prób klinicznych .....	36
3.3.3.4. Charakterystyka produktu leczniczego.....	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	37

---

<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	37
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	38
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	43
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	44
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>45</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	49
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	49
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>50</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>52</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>53</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>54</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>60</b>
<b>15. Aneks.....</b>	<b>60</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

22.03.2013, MZ-PLA-460-17140-2/AD/13

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Esbriet (pirfenidon)

Wnioskowane wskazanie: Program Lekowy: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie w ramach programu lekowego

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) – ██████████

- Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca:

InterMune UK Ltd., Wielka Brytania, Euston Tower, Floor 32, 286 Euston Road, London, NW1 3DP, United Kingdom

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

j.w.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 22.03.2013 r., znak MZ-PLA-460-17140-2/AD/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) oraz Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 19.04.2013 r., znak AOTM-OT-4351-3(10)/AgB/2013 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 22.04.2013 r., znak MZ-PLR-460-17668-7/JA/13, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Wnioskodawca pismem z dnia 06.05.2013 r. wystąpił do Ministra Zdrowia o zawieszenie postępowania na czas przygotowania odpowiedzi. Pismem z dnia 08.05.2013 r., znak MZ-PLR-460-17668-9/JA/13, Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w przedmiotowej sprawie.

Wnioskodawca pismem z dnia 21.05.2013 r. zwrócił się do Ministra Zdrowia o odwieszenie postępowania i w kolejnym piśmie z dnia 21.05.2013 r. (w odpowiedzi na pismo MZ-PLR-460-17668-7/JA/13 z 22.04.2013 r.) przedłożył wyjaśnienia i uzupełnienia do złożonych wcześniej analiz.

Pismem Ministerstwa Zdrowia z dnia 22.05.2013 r., znak MZ-PLR-460-18770-2/BR/13, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji:

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza kliniczna Wersja 1.1

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza ekonomiczna Wersja 1.1

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.1

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0,

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dotychczas Agencja nie oceniała pirfenidonu we wnioskowanym wskazaniu.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Ocenie Agencji nie podlegały technologie alternatywne.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Wnioskodawca wnosi o refundację pirfenidonu u dorosłych chorych na idiopatyczne włóknienie płuc (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF; ICD-10: J84.1) w postaci łagodnej lub umiarkowanej, w ramach programu lekowego.

Idiopatyczne włóknienie płuc należy do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (podtypu śródmiąższowych chorób płuc) i polega na nasilonym włóknieniu przegród pęcherzykowych prowadzącym do stopniowego pogorszenia warunków dyfuzji gazów i ograniczenia pojemności życiowej płuc.

#### Epidemiologia

W AK wnioskodawca określa częstość występowania IPF na świecie na 7-13/100 000 kobiet i 14-42/100 000 mężczyzn (w podgrupie >75r.ż. – 175/100 000 osób obu płci). Natomiast chorobowość w Polsce oszacował



na 5/100 000 osób (łącznie ~1900 chorych). Eksperci wnioskodawcy wskazują, że jest to łącznie 2 500-3 800 chorych.

Na podstawie przeglądu systematycznego Nalysnyk 2012 analitycy Agencji stwierdzili, że:

- zapadalność: danych dla Polski brak; w Europie najniższa była zapadalność w Belgii (0,22/100 000), a najwyższa w Wielkiej Brytanii (4,6-7,94/100 000 w zależności od kryteriów); w Czechach w 1990 r. wynosiła średnio 1,28/100 000, ale w okolicy głównych ośrodków diagnostycznych sięgała 1,58/100 000 (zatem można oczekiwać w Polsce ~600, a wg danych brytyjskich najwyższej 1800 zachorowań/rok).
- chorobowość: danych dla Polski brak; w Europie najniższą chorobowość odnotowano w Belgii (1,25/100 000), a najwyższą w Norwegii (23/100 000); w Czechach w okresie 1981-1990 chorowało 6,5-12,1/100 000 (oznaczałoby to w Polsce do 5600 chorych)
- chorobowość wzrasta – np. w Czechach w okresie 1981-1990 r. z 6,5 do 12,1/100 000. W Wlk. Brytanii zapadalność rosła od 1991 roku o średnio 11% rocznie, w 2003 r. wyniosła 4,6/100 000 i rośnie nadal.

### **Etiologia i patogeneza**

Etiopatogeneza IPF nie jest dotąd dostatecznie poznana. Zwraca się uwagę na dominującą rolę uszkodzenia nabłonka pęcherzyków w pierwszej fazie choroby i włóknienia w późniejszej. Przedmiotem badań pozostają molekularne mechanizmy włóknienia jako potencjalne punkty uchwytu leków.

Czynnikami ryzyka są: płeć męska, palenie tytoniu (szczególnie >20 paczolat), różnorodne czynniki środowiskowe (m.in. pyły metali, drewna) i praca w niektórych zawodach (hodowla ptactwa, rolnictwo, obróbka kamienia), przewlekłe zakażenie wirusowe (np. EBV, HCV) oraz choroba refluksowa. IPF może mieć tło genetyczne.

Niegdyś przypisywano chorobie tło autoimmunologiczne i wyraźną komponentę zapalną. W świetle nowszych badań teza ta nie ma uzasadnienia, ale to na jej podstawie zalecano leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne, do niedawna powszechnie stosowane w IPF. Ponadto, w niektórych badaniach rodzinne występowanie IPF stwierdzano nawet w 20% i 35% przypadków. Wskazano także kilka genów, których mutacje wiążą się z rozwojem IPF – są to geny kodujące czynniki uczestniczące w tworzeniu surfaktantu oraz odpowiedzialne za ochronę telomerów, co zdaje się potwierdzać tezę o wiodącej roli uszkodzenia nabłonka w inicjacji choroby (Szczeklik 2012, Raghu 2011, Kropski 2012).

### **Klasyfikacja**

Kryteria różnicowania ciężkości IPF są w AK podane w ślad za Lopes 2011 w modyfikacji własnej wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że zasady i zakres modyfikacji nie zostały opisane, nowa klasyfikacja jest niejasna (nie podano algorytmu stosowania kryteriów w sytuacjach ich wzajemnej niezgodności, tj. gdy poszczególne kryteria wskazują na inne stopnie ciężkości) i oparta na badaniu populacji nieadekwatnej do polskiej sytuacji epidemiologicznej (wykluczono palących i chorujących na astmę). Klasyfikacja ta nie jest zresztą użyta w programie lekowym, nie będzie więc szczegółowo omawiana.

Na świecie klasyfikacja IPF na stopnie ciężkości jest przedmiotem dyskusji, a żadna z propozycji nie zyskała powszechnej akceptacji. W wytycznych postępowania nie ma konkretnego podziału na stadia (Raghu 2011).

### **Obraz kliniczny**

W początkowej fazie choroba nie daje objawów (Raghu 2011). Potem (zwykle po 50 r.ż.) pojawiają się nieswoiste dolegliwości: przewlekła duszność wysiłkowa, kaszel, trzeszczenia słyszalne przy podstawie płuc oraz palce pałeczkowate (Raghu 2011, Szczeklik 2012), a czasem utrata masy ciała i osłabienie.

### **Diagnostyka**

Podstawą weryfikacji rozpoznania wg wytycznych międzynarodowych (Raghu 2011) jest:

- wykluczenie innych przyczyn (czynniki toksyczne dla płuc, układowe choroby tkanki łącznej)
- jednoznaczny obraz TKWR lub niejednoznaczny obraz TKWR, ale specyficzne zmiany w histologicznym badaniu bioptatu płuca

Zazwyczaj w praktyce wykonuje się:

- RTG i TK (lub lepiej TKWR) klatki piersiowej
- badania czynnościowe płuc (ujawnia cechy restrykcji i ograniczenie dyfuzji gazów w płucach).
- gazometrię krwi tętniczej (ujawnia hipoksemię, początkowo tylko po wysiłku)
- badanie histologiczne wycinka płuca (obecny obraz UIP)
- test 6-minutowego marszu z oceną SpO<sub>2</sub> (najczulszy wskaźnik zaawansowania) (Szczeklik 2012)

### **Leczenie i cele leczenia**

W praktyce klinicznej opierano się na przesłankach teoretycznych, z których część (autoimmunizacyjna koncepcja etiopatogenezy) okazała się fałszywa. Najnowsze badania wykazały nieskuteczność lub wręcz

szkodliwości niemal wszystkich uznanych bądź proponowanych metod leczenia. Obecnie zalecane jest głównie postępowanie objawowe zmierzające do złagodzenia objawów, leczenia powikłań i poprawy jakości życia.

Spośród niegdyś stosowanych metod farmakoterapii:

- glikokortykosteroidy w monoterapii są niewskazane
- glikokortykosteroidy z azatiopryną lub cyklofosfamidem są niewskazane, gdy rozpoznanie jest pewne
- terapia trójlekowa (glikokortykosteroidy, azatiopryna i N-acetylocystamina) jest obecnie przeciwwskazana, za wyjątkiem jej kontynuacji u chorych w stanie stabilnym (Raghu 2011).

Negatywnie (jako niedające korzyści) zweryfikowano terapie za pomocą kolchicyny, warfaryny, bosentanu, sildenafilu (o ile nie ma nadciśnienia płucnego), interferonu gamma, imatynibu, etanerceptu (Raghu 2011).

Korzystny efekt być może przynoszą:

- N-acetylocystamina – trwa badanie PANTHER w części dotyczącej N-acetylocystaminy (Raghu 2011)
- kotrimoksazol (trimetoprim i sulfametoksazol łącznie) jako osłona przeciwniebezpieczna (Shulgina 2013)
- nintedanib (dostępne jedynie wyniki badania II fazy<sup>1</sup>)

Część chorych wymaga leczenia przeciwkaszlowego lub leczenia współistniejącej choroby refluksowej. W leczeniu IPF z wyraźną dusznością stosuje się tlenoterapię – istotnie poprawia ona komfort życia (zwłaszcza komfort snu), ale nie wykazano, by miała wpływ na jego długość. Niepewny, być może korzystny, jest wpływ treningu wysiłkowego i rehabilitacji oddechowej we wcześniejszych stadiach choroby. Definitywnym leczeniem może być przeszczepienie płuca zapewniające pięcioletnie przeżycie ponad 50% chorych (Raghu 2011).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma nieprzewidywalny przebieg. Stan nielicznych pacjentów jest stabilny latami. Wydolność oddechowa większości pogarsza się powoli, lecz systematycznie, co staje się przyczyną śmierci, zwłaszcza w przypadkach powikłanych niewydolnością serca i nadciśnieniem płucnym. To ostatnie niekiedy jest nieproporcjonalne do zaawansowania zmian płucnych i ma niekorzystne znaczenie rokownicze. U niektórych chorych progresja jest szybka lub też przebiega skokowo, przez zaostrzenia, które mogą być powodowane przez zakażenia, w tym także reaktywowane (Raghu 2011). U 10–15% chorych rozwija się rak płuca.

Rokowanie jest złe; mediana czasu od rozpoznania do śmierci nie przekracza 2-3 lat, a 5 lat przeżywa <20% chorych bez względu na terapię (Szczeklik 2012), z wyj. przeszczepienia płuca, które daje 5-letnie przeżycie 50-56% chorym (Raghu 2011). W najnowszych wytycznych sugeruje się, że 2-3-letni czas przeżycia w IPF był niedoszacowaniem, na co wskazują m.in. wyniki najnowszych badań klinicznych (Raghu 2011)

Czynniki niekorzystne rokowniczo:

- wyjściowo – nasilenie duszności,  $DL_{CO} < 40\%$  wn., spadek  $SaO_2 \leq 88\%$  w teście 6-minutowego marszu, rozległość obszarów włóknienia i plastra miodu w TKWR, nadciśnienie płucne
- w czasie obserwacji – narastanie duszności, spadek  $FVC \geq 10\%$  wn. (przez 6 lub 12 miesięcy), spadek  $DLCO \geq 15\%$  wn., spadek pęcherzykowo-włośniczkowego gradientu tlenu  $> 15$  mm Hg przez 12 miesięcy, progresja włóknienia w TKWR (Szczeklik 2012)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farm., opakowanie, EAN13</b>	Esbriet 267 mg kapsułki twarde, 63 kaps (1x21 i 1x42), EAN: 8881661 Esbriet 267 mg kapsułki twarde, 252 kaps. (4x63), EAN: 8881661
<b>Substancja czynna</b>	pirfenidon
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05 Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach in vitro i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem). Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak TGFβ i PDGF (Schaeffer 2011).

<sup>1</sup> Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al.: Efficacy of a tyrosine kinase inh bitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365(12): 1079–1087



2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[REDACTED]
Cel programu	[REDACTED]
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Dawkowanie i sposób podawania	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]

2.5.3.2. Uwagi analityków AOTM do treści programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>4</sup> King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al.: Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9685): 222–228

<sup>5</sup> King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al.: BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 75–81

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>6</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases; limit GOLD dotyczy wartości po zażyciu środków rozkurczających oskrzela  
<sup>7</sup> Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W: FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. Chest 2005; 127(5): 1560–1564  
<sup>8</sup> a także: - „The chronic airflow limitation characteristic of COPD is caused by a mixture of small airways disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (emphysema), the relative contributions of which vary from person to person”  
- „chronic inflammatory response may induce parenchymal tissue destruction (resulting in emphysema) and disrupt normal repair and defense mechanisms (resulting in small airway fibrosis)”

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji zalecanych w IPF wg wytycznych klinicznych.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu IPF

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	ATS/ERS/JR S/ALAT 2011*	<p>Rekomendacje przeciwko użyciu następujących substancji w leczeniu IPF są silne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Monoterapia kortykosteroidami (1)</li> <li>◦ Kolchicina (1)</li> <li>◦ Cyklosporyna A (1)</li> <li>◦ Skojarzona terapia kortykosteroidami i immunomodulatorami (2)</li> <li>◦ Interferon-<math>\gamma</math>-1b (4)</li> <li>◦ Bosentan (3)</li> <li>◦ Etanercept (3)</li> </ul> <p>Rekomendacje przeciwko użyciu następujących substancji w leczeniu IPF są słabe, dlatego terapie te nie powinny być stosowane w większości przypadków, ale mogą być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Skojarzona terapia acetylocysteiną, azatiopryną oraz prednizonem (2)</li> <li>◦ Monoterapia acetylocysteiną (2)</li> <li>◦ Antykoagulanty (1)</li> <li>◦ <b>Pirfenidon (2)</b></li> </ul> <p>Silnie rekomendowana jest długotrwała terapia tlenem u chorych z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1)                      Silnie rekomendowane jest przeszczepienie płuca wśród odpowiednio dobranych pacjentów (1)                      Rekomendacja przeciwko mechanicznej wentylacji wśród pacjentów z niewydolnością oddechową w wyniku IPF jest słaba, dlatego terapia ta nie powinna być stosowana w większości przypadków, ale może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (2)                      Rekomendacja stosowania rehabilitacji układu oddechowego u pacjentów z IPF jest słaba, dlatego powinna ona być stosowana u większości chorych, ale niestosowanie rehabilitacji może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (2)                      Rekomendacja stosowania kortykosteroidów u pacjentów z nagłym zaostrzeniem IPF jest słaba, dlatego powinny one być stosowane u większości chorych, ale niestosowanie ich może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (1)</p>
Wielka Brytania**	NICE 2013ipf NICE 2013pir	<p><b>Nie istnieją rozstrzygające dowody popierające stwierdzenie skuteczności któregokolwiek z leków w ramach zwiększenia przeżycia osób z IPF.</b> Należy poinformować pacjenta, że terapia N-acetylocysteiną jest stosowana w przypadku IPF, lecz jej efekty są niepewne. Nie należy stosować żadnego z wymienionych leków samych ani w skojarzeniu, w celu modyfikacji progresji choroby: ambrisentan, azatiopryna, bosentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizon, sildenafil, warfaryna.</p> <p>W przypadku pacjentów już przyjmujących schemat N-acetylocysteiną + azatiopryna + prednizon należy: przedyskutować ryzyko terapii oraz rozważyć stopniowe wycofanie prednizonu oraz azatiopryny (NICE 2013ipf).</p> <p>Pirfenidon stosować mogą chorzy z %FVC w zakresie 50-80% pod warunkiem uzgodnienia znacznej zniżki ceny leku od producenta w ramach programu lekowego (patient access scheme). Jeśli %FVC spadnie o &gt;10% w ciągu roku, leczenie należy przerwać (NICE 2013pir).</p>

\* ATS/ERS/JRS/ALAT – American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the Japanese Respiratory Society and the Latin American Thoracic Association; wytyczne zaakceptowane przez ATS oraz ALAT w listopadzie 2010, ERS – we wrześniu 2010, JRS – w grudniu 2010; Stopnie jakości dowodów naukowych: Wysoki (4) – dalsze badania mają bardzo mały przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii; Średni (3) – dalsze badania są w stanie zmienić opinię o szacunkowych efektach terapii i mogą przyczynić się do zmiany stanowiska w przedmiotowym problemie; Niski (2) – dalsze badania mają bardzo duży przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii i jest wiele prawdopodobne, że zmienią stanowisko w przedmiotowym problemie; Bardzo niski (1) – istnieje bardzo duża niepewność co do szacunkowych efektów terapii; Interwencje o silnej rekomendacji powinny być stosowane standardowo wśród pacjentów z określonym stanem klinicznym. Taka rekomendacja może być uwzględniona w podejmowaniu decyzji przez organy decyzyjne. Silna pozytywna: zdecydowana większość pacjentów w określonym stanie klinicznym wolałaby otrzymywać rekomendowany schemat leczenia, a tylko niewielka część nie chciałaby; Silna negatywna: zdecydowana większość pacjentów w określonym stanie klinicznym wolałaby nie otrzymywać rekomendowanego schematu leczenia, a tylko niewielka część chciałaby; Interwencje o słabej rekomendacji obligują lekarzy do poświęcenia pacjentowi dostatecznej ilości czasu na rozważenie wszelkich korzyści i preferencji. Istnieje silna potrzeba przeprowadzenia szczegółowej dyskusji na temat określonej interwencji, w której udział powinny wziąć wszystkie grupy interesu. Słaba pozytywna: większość pacjentów wolałaby otrzymywać rekomendowany schemat leczenia, ale wielu nie życzyło by sobie tego; Słaba negatywna: większość pacjentów nie chciałaby otrzymywać rekomendowanego schematu leczenia, ale wielu życzyło by sobie tego;

\*\* W 2008 r., przed rejestracją Esbriet w rozważanym wskazaniu, British Thoracic Society opracowało rekomendację, wg której na tamten czas żadna z dostępnych terapii nie miała udowodnionego działania wydłużającego czas przeżycia lub w inny sposób



modyfikująca kliniczny przebieg IPF. W związku z tym wszyscy pacjenci powinni mieć możliwość kwalifikacji do uczestnictwa w wysokiej jakości badaniach klinicznych i/lub do przeszczepienia płuca jeśli to możliwe.

- Brak interwencji – zalecany w przypadku niektórych pacjentów (choroby towarzyszące, obawy wynikające z działań niepożądanych, życzenie pacjenta, łagodna choroba bez oznak progresji, itp. mogą wykluczać jakąkolwiek terapię)
- Wysokodawkowa monoterapia steroidami – rekomendacja stanowczo negatywna
- Prednizon w skojarzeniu z azatiopryną – rekomendacja negatywna dla schematu bez N-acetylocysteiny do czasu uzyskania dalszych dowodów naukowych
- Terapia N-acetylocysteina + azatiopryna + prednizon – niepewna, lecz pozytywna rekomendacja
- Interferon- $\gamma$ -1b – rekomendacja negatywna do czasu uzyskania dalszych dowodów naukowych
- Prifenidon – rekomendacja negatywna do czasu uzyskania dalszych dowodów naukowych
- Bosentan – rekomendacja negatywna do czasu uzyskania dalszych dowodów naukowych

Dane naukowe nie są wystarczające do wydania opartych o dowody rekomendacji względem schematów leczenia innych niż opisane powyżej. Kombinacje lub terapia pojedynczym lekiem w przypadku schematu prednizon i/lub azatiopryna i/lub N-acetylocysteina może być lepiej tolerowana niż sugerowane alternatywy ale nie jest to poparte dowodami.

Ponadto, francuskie Prescrire w 2012 roku wskazało, że odnośnie łagodnej do umiarkowanej postaci IPF dwa dostępne badania sugerują, że prifenidon nie spowalnia progresji włóknienia ani nie wydłuża czasu przeżycia. Podano, że dodatkowo prifenidon powoduje wiele efektów ubocznych, z których część może być poważna i bardziej zasadne jest zwrócenie większej uwagi na leczenie podtrzymujące oraz indywidualnie dobrane leczenie objawowe chorych na IPF. **Stosunek korzyści do szkód powodowanych przez lek oceniono na nieakceptowalny** (Prescrire 2012).

Analitycy Agencji odnaleźli ponadto informację, że istnieją wytyczne niemieckie z 2013 r. (Behr 2013). Dostępne było jedynie ich streszczenie w języku angielskim, z którego wynika, że są one tłumaczeniem, adaptacją do warunków krajowych i aktualizacją wytycznych międzynarodowych Raghu 2011, do których wprowadzono następujące zmiany:

- rekomendację dla zastosowania PIR zmieniono na „umiarkowanie pozytywna”
- rekomendację dla zastosowania antykoagulantów zmieniono na „zdecydowanie negatywna”
- rekomendację dla zastosowania terapii trójlekowej zmieniono na „zdecydowanie negatywna” w odniesieniu do chorych o pewnym rozpoznaniu IPF

Agencja zasięgnęła opinii polskich ekspertów na temat terapii stosowanych w Polsce. Jeśli chodzi o leczenie stosowane obecnie w polskiej praktyce klinicznej, opinie ekspertów nie są jednolite. Jeden ekspert odpowiedział "nie dotyczy", dwóch stwierdziło brak skutecznych metod (przy czym jeden wymienił różne próbowane, a nieskuteczne terapie), a jeden ocenił, że 80% chorych nie otrzymuje żadnego leczenia. Jeśli już stosowane jest leczenie, to zdaniem ekspertów podawane są: glikokortykosteroidy (1 ekspert), acetylocysteina (2 ekspertów) i terapia trójlekowa (2). Najtańszą z tych technologii jest terapia glikokortykosteroidami (3/5 ekspertów) lub acetylocysteina (1/5). Większość (4/5) ekspertów uznała, że nie ma skutecznej terapii IPF, jeden ekspert uznał za skuteczne leczenie glikokortykosteroidami. Brak polskich wytycznych leczenia zgłosiło 3 z 5 ekspertów, pozostali jako zalecane postępowanie wskazywali tlenoterapię (1/5), przeszczep płuca (1/5), podawanie GKS (1/5), a w 2 linii – leczenie immunosupresyjne (1/5). Zdaniem ekspertów pirfenidon mógłby zastąpić: terapię trójlekową (3/5 ekspertów), sterydoterapię (1/5) lub immunosupresję (1/5).

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji stosowanych w leczeniu IPF w opinii ankietowanych ekspertów.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu idiopatyczne zwłóknienie płuc w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„(...) interferon $\gamma$ -1b, Sildenafil, bosentan, co-trimoxazol, Etanercept, N-acetylocysteina, interferon $\alpha$ oraz wiele programów rehabilitacyjnych. Żadna z metod nie miała korzystnego wpływu na przebieg choroby. (...)”	„N-acetylocysteina, azatiopryna”	„N-acetylocysteina”	„Nie ma żadnej skutecznej terapii; Sildenafil w połączeniu z rehabilitacją (Zieman 2010, Jackson 2010)”	„Zalecana jest tlenoterapia (ale u osób z niewydolnością oddechową) a w wybranej grupie – przeszczepienie płuc.”
[REDAKTOWANE]	„W Polsce nadal powszechnie stosowane są w leczeniu IPF: prednison, prednison z azathiopryną lub cyklofosfamid, acetylocysteina. Część chorych nie jest leczona. (...)”	„Wprowadzenie technologii zastąpi stosowane do tej pory w chorobie leczenie prednisonem, azathiopryną, cyklofosfamidem, acetylocysteiną. Część chorych, która nie jest dotychczas leczona otrzyma to aktywne leczenie.”	„Stosuje się prednison. (...) Leczenie to ze względu na nieefektywność nie powinno być stosowane w tej grupie chorych.”	„Nie ma takiej technologii – stosowane do tej pory leki są nieskuteczne w leczeniu IPF/UIP.”	„Polskie wytyczne nie są opracowane – upowszechnia się zalecenia opracowane przez ERS/ATS/JRS/ALAT”
[REDAKTOWANE]	„Nie dotyczy”	„Wydaje się, że pirfenidon nie jest alternatywą dla jakichkolwiek terapii dotychczas stosowanej. Może w stopniu znaczącym wpłynąć na zmniejszenie stosowanej sterydoterapii bądź terapii przy użyciu innych leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklofosfamid).”	„W przypadku idiopatycznego zwłóknienia płuc podstawowym sposobem postępowania jest próba leczenia sterydami (...)”	„U większości pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc w charakterystyce objętej proponowanym programem stosowana jest sterydoterapia”.	„Kortykosteroidy, w drugiej linii: azatiopryna, cyklofosfamid, niezwykle rzadko cyklosporyna.” (ATS/ERS/JRS/ALAT)
[REDAKTOWANE]	„Wg najnowszych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z roku 2011 (...) nie ma aktualnie skutecznego leczenia IPF.”	„Nie ma takiej technologii”	„Postępowanie paliatywne, tlenoterapia, leczenie zaostrzeń.”	„Brak skutecznej terapii”	„Nie ma odrębnych wytycznych w Polsce”
[REDAKTOWANE]	„Obecnie leczenie może obejmować stosowanie następujących leków w okresie zaostrzeń (ok. 20% chorych): glikokortykosteroidu, azatiopryna, acetylocysteina; brak aktywnego leczenia dotyczy 80% chorych.”	„Zostanie zastąpiona terapia: GKS + azatiopryna +ACC; lek zacznie być używany u chorych aktywnie nie leczonych.”	„Brak aktywnej terapii; w przypadku zaostrzeń glikokortykosteroidy 0,5 mg/kg.	„Brak skutecznej technologii”	„Brak krajowych wytycznych leczenia IPF (...)”

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

#### 3.2.1. Metodyka poszukiwań wnioskodawcy

[Redacted text block]

### 3.2.2. Wnioski z opublikowanych przeglądów systematycznych

[Redacted text]

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted text]

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

[Redacted text]

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i uwagi oceniającego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Komparatory	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Punkty końcowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Typ badań	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]







Analizy Agencji zasięgnęły w tej sprawie opinii ekspertów krajowych. W badaniach klinicznych nad PIR zdaniem ekspertów szczególnej uwagi wymaga (w nawiasie liczba wskazujących ekspertów): spadek FVC lub VC (3), czas przeżycia (1) lub 6MWD (1). W praktyce klinicznej zgodność opinii była mniejsza – za najistotniejsze wskazano: DL<sub>CO</sub> (4), SaO<sub>2</sub> wysiłkowe (3), 6MWD (3), spoczynkowe SaO<sub>2</sub> lub PaO<sub>2</sub> (2), FVC (2), TKWR (1). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Opinie ekspertów polskich w sprawie najistotniejszych kryteriów oceny zdrowia chorego na IPF w badaniach klinicznych i w praktyce klinicznej**

Ekspert	Punkty końcowe oceniane w badaniach PIPF-004 oraz PIPF-006, wymagające szczególnej uwagi	Najistotniejsze parametry oceny stanu zdrowia pacjentów chorych na IPF w rzeczywistej praktyce klinicznej
[REDAKTOWANE]	-	- pojemność dyfuzyjna dla CO - badanie gazometrii krwi tętniczej - wysycenie tlenem krwi tętniczej podczas wysiłku
[REDAKTOWANE]	-	-
[REDAKTOWANE]	„Podstawowymi punktami końcowymi, na jakie należy zwrócić uwagę w badaniach to pojemność życiowa, która jest podstawowym elementem oceny w IPF.”	- pojemność życiowa - badanie pływograficzne (dyfuzja gazów dla tlenu węgla) - test 6-minutowego chodu Ponadto w badaniu dodatkowym ocena duszności w skali MMRC oraz innych parametrów oceny klinicznej. Dla określenia pow kłań kardiologicznych niezbędne jest wykonywanie echokardiografii.
[REDAKTOWANE]	„Podstawowe znaczenie ma wydłużenie czasu przeżycia oraz jakości życia chorych, a z zastępczych punktów końcowych – badania czynności płuc, a zwłaszcza tempo spadku VC i/lub FVC.”	- nasilenie duszności (np. w skali mMRC) - badanie spirometryczne (VC, FVC) - bodypletyzmiografia (TLC) - DL <sub>CO</sub> - SaO <sub>2</sub> - test 6-minutowego marszu z pomiarem SaO <sub>2</sub> - jakość życia pacjenta oceniana walidowanymi kwestionariuszami
[REDAKTOWANE]	- test 6-minutowego chodu (wysiłkowy) - czas przeżycia - VC	- test 6-minutowego chodu z pomiarem SaO <sub>2</sub> - zdolność dyfuzyjna płuc (DL <sub>CO</sub> ) - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT)



### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



[Redacted text block]

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block containing the main body of the effectiveness analysis results, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

#### 3.3.2.1. Analiza parametrów klinicznych (zgon, progresja choroby, wydolność fizyczna)

W badaniach ocenie podlegały następujące parametry:

- odsetek zgonów w ogóle

- odsetek zgonów z powodu IPF
- odsetek chorych bez progresji w TKWR w momencie zakończenia badania
- odsetek chorych bez progresji w momencie zakończenia badania
- odsetek chorych z zaostrzeniem objawowym (kaszel, odkrztuszanie, duszność)
- pogorszenie 6MWD
- odsetek chorych z pogorszeniem 6MWD o  $\geq 50$ m

## Zgony

[Redacted content]

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - względne ryzyko śmierci i odsetki zgonów

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)		Efekty				
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
wszystkie zgony (ITT)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
zgony związane z IPF (ITT)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
wszystkie zgony (OnTr)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
zgony związane z IPF (OnTr)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## Progresja

[Redacted content]

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - czas do progresji

Punkt końcowy	Badanie		Efekty	
	nazwa	tyg.	HR [95% CI] (PIR vs PLC)	p
czas do progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Punkt końcowy	Badanie		Średnia ±SD		Różnica			metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	MD [95% CI]	p	MD [95% CI]	
zmiana 6MWD [m]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Dystans marszu 6-minutowego (6MWD)

[REDACTED]

[REDACTED]

Punkt końcowy	Badanie		Średnia ±SD		Różnica		metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	MD [95% CI]	p	MD [95% CI]
zmiana 6MWD [m]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności post-hoc - odsetek chorych ze znaczącym skróceniem dystansu marszu (6MWD)

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)		Efekty			metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	OR [95% CI]
% chorych ze spadkiem 6MWD o >50m	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

**Pozostałe wyniki**

[Redacted text]

**3.3.2.2. Analiza parametrów spirometrycznych**

[Redacted text]

**Spadek % należnego FVC**

[Redacted text]

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - spadek % należnego FVC w wartościach ciągłych

Punkt końcowy	Badanie		Średnia ±SD		Różnica		metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	MD [95% CI]	p	MD [95% CI]
spadek %FVC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - spadek % należnej FVC w wartościach ciągłych (pomiar powtarzany)

Punkt końcowy	Badanie		Różnica		metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	MD [95% CI]	p	MD [95% CI]
spadek %FVC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - odsetki pacjentów ze spadkiem % należnego FVC w 5 zakresach

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)		Efekty			metaanaliza z AK
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p	RD [95% CI]
odsetki chorych ze spadkiem %FVC o >10%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3.2.3. Analiza parametrów wymiany gazowej

W badaniach nad stosowaniem PIR w IPF oceniano następujące parametry gazometryczne w ostatnim tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowych:

- spadek DL<sub>CO</sub> w %
- odsetki przypadków z wzrostem DL<sub>CO</sub> o >15%
- odsetki przypadków ze spadkiem DL<sub>CO</sub> o >15%
- PaO<sub>2</sub> spoczynkowe
- odsetek przypadków ze wzrostem PaO<sub>2</sub> o >=4 mmHg
- odsetek przypadków ze spadkiem PaO<sub>2</sub> o >=4 mmHg
- najniższa SpO<sub>2</sub> w teście 6MET
- >4% zmiana w najniższym SpO<sub>2</sub> podczas 6MET
- obszar między krzywymi wysiłkowego SpO<sub>2</sub> z początku i końca badania



- pA-a (różnicę parcjalnych ciśnień tlenu w pęcherzykach i tętniczkach płucnych)

#### Badania DL<sub>co</sub>

[Redacted text]

#### Ocena saturacji

[Redacted text]

#### Pozostałe wyniki

[Redacted text]

#### 3.3.2.4. Adherence

[Redacted text]

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - przestrzeganie zasad leczenia

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)		Efekty		
	nazwa	tyg.	PIR	PLC	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p
adherence	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
compliance	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
compliance	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

#### 3.3.2.5. Jakość życia

[Redacted text]

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia

Punkt końcowy	Badanie		PIR		PLC		Efekty		
	nazwa	tyg.	średnia	N	średnia	N	MD [95% CI]	SE	p
UCSD SoBQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
jakość życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
duszność	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### 3.3.3.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - wycofania z badania z powodów bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)	
	nazwa	tyg.	PIR	PLC
wycofanie ze względu na AE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AE ogółem, SAE

Punkt końcowy	Badanie		n/N (%)	
	nazwa	tyg.	PIR	PLC
AE ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SAE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.3.3.2. Ocena bezpieczeństwa – dostępne przeglądy systematyczne

[REDACTED]

### 3.3.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych spoza randomizowanych prób klinicznych

[REDACTED]

<sup>10</sup> Oprócz SP2, SP3 i CAPACITY (PIPF-004 i PIPF-006) były to jeszcze dwa badania dotyczące zespołu Hermansky-Pudlak: Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, et al. : Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. Mol Genet Metab 2002; 76: 234–242. O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, Markello TC, Salas J, et al.: Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. Mol Genet Metab 2011; 103: 128–134



### 3.3.3.4. Charakterystyka produktu leczniczego

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Esbriet wyliczone są następujące bardzo częste lub częste działania niepożądane (ChPL Esbriet):

- nadwrażliwość na światło i wysypka (reakcje skórne po naświetleniu)
- zawroty głowy, ból głowy
- zmęczenie, senność
- zaburzenia smaku, brak apetytu, jadłowstręt, chudnięcie,
- bóle w śródpiersiu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu
- wzdęcie, nudności, wymioty,
- choroba refluksowa, zapalenie żołądka,
- zaparcie lub biegunka
- zaburzenia czynności wątroby ze wzrostem aktywności AlAT i AspAT w surowicy
- infekcje dróg oddechowych, kaszel, duszność
- infekcje dróg moczowych
- bóle mięśni i stawów
- uderzenia gorąca

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
<b>NICE 2013 (STA)</b>  Finansowanie: InterMune	Wlk. Brytania Populacja: IPF - 2 kohorty: - %FVC<80; - %FVC<80 z wyłączeniem pacjentów z „graniczną obturacyjną chorobą płuc” Perspektywa: płatnika publ., wspólna (pacjent + płatnik publ.) Horyzont: dożywotni Model mikrosymulacji	PIR vs BSC PIR vs NAP*	▪ PIR (z RSS) vs BSC  Pop. %FVC<80 ICUR (/QALY): 36 327 £ (RSS 1) ICUR (/QALY): 25 969 £ (RSS 2)  Pop. %FVC<80 z wyłączeniem pacjentów z „graniczną obturacyjną chorobą płuc” ICUR (/QALY): 34 471 £ (RSS 1)

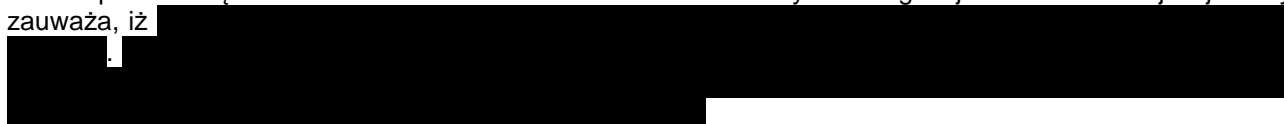
\* terapia trójlewkowa składająca się z N-acetylocysteiny, azatiopryny i prednizonu

#### **Komentarz analityków**

W tabeli przedstawiono wyniki jako porównanie PIR z BSC, zgodnie z interpretacją NICE, jednakże należy zauważyć, że dane dotyczące analizy efektywności klinicznej zostały zaczerpnięte z badań CAPACITY, w których jak pisze wnioskodawca



W ramach STA (Single Technology Appraisal) brytyjski NICE oceniał dokumentację złożoną dla produktu Esbriet przez firmę InterMune. Wnioskodawca w analizach złożonych do Agencji w ramach niniejszej oceny zauważa, iż



Należy zauważyć dodatkowo, że przedstawione wyniki obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, które są poufne (a więc nieznane), co dodatkowo utrudnia porównywanie wyników pomiędzy analizami.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności terapii Esbrietem w Polsce w populacji wnioskowanej.

##### Technika analityczna

[Redacted]

Analiza kosztów-konsekwencji (za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto QALY)

##### Porównywane interwencje

Esbriet vs NPC (naturalny przebieg choroby)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	■	■
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	■	■
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	■	■
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	■
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	■
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	■	■
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	■	■
Czy określono perspektywę analizy?	■	■
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	■	■
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	■	■
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	■	■
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	■	■
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	■
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	■	■



Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	■	■
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	■	■

\* - parametry jakości określono na podst. Kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

### Komentarz analityków

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

##### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	■	[Redacted]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	■	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	■	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	[Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	[Redacted]





[Redacted text block]

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. Istniejący)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy został szczegółowo omówiony w rozdz. 2.5.3.2. Analitycy AOTM zwrócili się także o ocenę niektórych jego założeń do ekspertów krajowych, pytając o zgodność populacji z programem i populacji z badań będących podstawą oceny efektywności leku. Eksperti bez większych zastrzeżeń zaakceptowali

proponowane kryteria włączenia, za wyj. jednej osoby, która wyraziła obawę o możliwość nadrozpoznavania choroby. Szczegółowe opinie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 34. Ocena zgodności populacji programu lekowego i populacji z badań klinicznych**

Czy uważa Pani/Pan, że populacja włączona do w/w badań jest reprezentatywna dla tej, która będzie stosować wnioskowany lek w Polsce zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego (szczególnie w zakresie kryteriów kwalifikacji) w przypadku objęcia go refundacją?	
[REDAKTOWANE]	-
[REDAKTOWANE]	<p>Nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie pirfenidonem. Kryteria włączenia do leczenia są zgodne z zaleceniami – FVC <math>\geq</math> 50% nal., DL<sub>CO</sub> 35%, dystans test 6 min chodu <math>\geq</math> 150 , z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie w ciągu 6 miesięcy. Należy pamiętać o powikłaniach leczenia (44%) – głównie związanych z dysfunkcją wątroby i fotouczuleniem.</p> <p>1) Wyniki stosowania w monoterapii pirfenidonu w badaniach były zastosowane w wyselekcjonowanych grupach tak, że nie mogą być odniesione do wszystkich chorych na IPF.</p> <p>2) Stosowanie tego leczenia nie poprawiło objawów choroby i jakości życia chorych.</p> <p>3) Nie obserwowano zmniejszenia śmiertelności.</p> <p>4) Wystąpiły u leczonych istotne działania uboczne (reakcje skórne, zaburzenia ze strony układu pokarmowego (dyspepsje, biegunki, wymioty, anoreksja), neurologiczne (bezsenna, strach, zmęczenie)). Ok. 15% chorych wypadło z badania w grupie leczonych, w grupie placebo 8,9%. Leczenie może być zastosowane u chorych akceptujących istotne działania boczne (przy małym efekcie leczenia).</p> <p>5) Niepewna poprawa FVC.</p> <p>6) Wysoki koszt leczenia.</p>
[REDAKTOWANE]	Populacja włączona do badań przekazanych przy przygotowaniu wniosku wydaje się być reprezentatywną dla tej grupy”
[REDAKTOWANE]	Istnieje ryzyko, że IPF będzie nadrozpoznavane, gdyż jego diagnostyka nie jest prosta, wymaga interdyscyplinarnego podejścia, a zwłaszcza wysokiej klasy radiologów i patomorfologów. Szczególnie istotna jest diagnostyka radiologiczna (koniecznych 2-3 wysokiej klasy radiologów), gdyż potwierdzenie histopatologiczne IPF może być dostępne jedynie w 15-25% przypadków.
[REDAKTOWANE]	Tak

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]


## 9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>HAS (Francja, 2012)</b>	Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie preparatu Esbriet na listę leków refundowanych przez Narodowe Ubezpieczenie Zdrowotne oraz na listę leków dopuszczonych do użycia w szpitalach oraz innych placówkach publicznej opieki zdrowotnej we wskazaniu i dawce określonej w pozwoleniu na dopuszczenie leku do obrotu, oraz dla pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc z klinicznie i radiologicznie potwierdzoną diagnozą oraz z FVC $\geq$ 50% oraz DL <sub>CO</sub> $\geq$ 35%. Poziom refundacji leku: 15% Rada rekomenduje nadanie preparatowi Esbriet statusu leku stosowanego poza zarejestrowanym wskazaniem (exception drug status).
<b>NICE (Wielka Brytania, 2013)</b>	Prifenidon jest rekomendowany jako opcja w leczeniu IPF ty ko, gdy: - u pacjenta odnotowuje się FVC w granicach 50% - 80%, - producent zapewnia zniżkę na lek, ustaloną w ramach schematu leczenia pacjenta. Leczenie stosowane w ramach powyższych zaleceń powinno być przerwane, gdy istnieją dowody na dalszą progresję choroby (gdy następuje przewidywany spadek FVC o co najmniej 10% co każde 12 miesięcy). Osoby przyjmujące już prifenidon, ale nie kwalifikujące się do leczenia w ramach powyższych zaleceń powinny mieć możliwość kontynuacji terapii do czasu, gdy wraz z lekarzem prowadzącym zdecydują o jej przerwaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Prifenidon przynosi niewielkie, ale widoczne efekty spowalniające spadek wydolności płuc, lecz ze względu na brak danych istnieje niepewność, czy te korzyści utrzymują się w czasie dłuższym niż 72 tygodnie terapii. Za najbardziej wiarygodny uznany został ICER porównujący prifenidon z najlepszym leczeniem wspomagającym (best supportive care) wśród pacjentów z IPF z FVC na poziomie 80% lub mniej. Określono prawdopodobny ICER na poziomie £24,000 na zyskane QALY. Jest to akceptowalny przez NHS poziom wskaźnika kosztowej efektywności. Ze względu na powyższe oraz fakt, że w analizie przyjęto akceptowalny poziom niepewności, Komitet zdecydował, że prifenidon powinien być rekomendowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u pacjentów, których poziom FVC waha się między 50% a 80%.

Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji IQWiG odnaleziono streszczenie raportu, którego celem było określenie stopnia dodatkowych korzyści, uzyskiwanych w wyniku terapii PIR, w porównaniu do BSC wśród pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci IPF. Ocena oparta była na porównaniu terapii PIR w połączeniu z BSC (PIR/BSC) oraz BSC stosowanym samodzielnie (PLC/BSC). W tym celu przeprowadzono meta-analizę dwóch RCT – PIPF-004 oraz PIPF-006. Ostatecznie:

- nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w wynikach dotyczących śmiertelności oraz potrzeby tlenoterapii między terapią PIR/BSC a PLC/BSC.

- próba wysiłkowa wykorzystująca 6-minutowy marsz wykazała istotnie statystyczną przewagę terapii PIR/BSC nad PLC/BSC. Ze względu na określenie kryteriów oceniających wyniki *post-hoc*, status przewagi został zdegradowany z „udowodnionej” do „wskazującej przewagę”.

- dwa kwestionariusze badające jakość życia pacjentów z grup PIR/BSC oraz PLC/BSC potwierdziły brak istotnych statystycznie różnic między badanymi schematami leczenia.

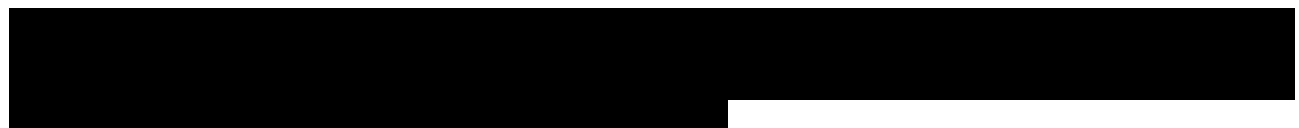
- analiza zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. Odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię ze względu na zdarzenia niepożądane był istotnie statystycznie większy w grupie PIR/BSC niż PLC/BSC. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jak również ze strony skóry i tkanki podskórnej były tak samo istotnie statystycznie częstsze w grupie PIR/BSC niż PLC/BSC. W związku z powyższym istnieje udowodnione, bardziej szkodliwe działanie terapii pirfenidonem.

Ostateczny poziom dodatkowych korzyści z leczenia pirfenidonem charakteryzuje stosunek pozytywnych efektów działania leku do negatywnych efektów niepożądanych.

Analiza ogranicza się ostatecznie do porównania pozytywnych dowodów na osiągnięcie dodatkowej korzyści w postaci lepszych wyników próby wysiłkowej z negatywnymi skutkami terapii w postaci przerwania terapii ze względu na działania niepożądane, działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego oraz działań niepożądanych ze strony skóry i tkanki podskórnej.





Powołując się na obowiązujące w Niemczech akty prawne, lek sierocy uznaje się za przynoszący dodatkowe korzyści kliniczne na podstawie faktu jego zarejestrowania. Przeanalizowane dane nie dostarczają dowodów na potwierdzenie dodatkowych korzyści wynikających z leczenia pirfenidonem. Uwzględniając ten fakt oraz nawiązując do regulacji prawnych, stopień dodatkowych korzyści klinicznych zakwalifikowany został jako „nieudowodnione dodatkowe korzyści”. (IQWiG 2011)


## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



## 11. Opinie ekspertów

Tabela 37. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pirfenidonu w lekkiej i umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>(...) Europejski Komitet med. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w swojej opinii na podstawie której lek został dopuszczony do obrotu zwrócił uwagę, że preparat Pirfenidone (Esbriet) ma wprawdzie niewielki wpływ spowalniający postęp choroby (w oparciu o pomiar FVC) ale leczenie nie stanowi poważnego zagrożenia dla pacjentów. Komitet uznał, że wobec braku alternatywnych metod leczenia korzyści ze stosowania preparatu Esbriet przewyższają ryzyko z nim związane. Pilotażowe badania pirfenidonu przeprowadzone w Japonii sugerowały korzyść z jego stosowania (...).</p>	<p>Wg najnowszych wytycznych połączonych towarzystw naukowych ATS/ERS/JRS/ALAT (...) stwierdzono, że żadna z dotychczas stosowanych farmakoterapii nie wykazała wymiernych korzyści w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Pirfenidon umieszczono w tej samej grupie co acetylocysteinę stosowaną w monoterapii i acetylocysteinę w połączeniu z azatiopryną i prednizonem. Rekomendacja dla tej grupy terapii wg skali GRADE jest słaba (...).</p>	<p>„W mojej ocenie niewspółmiernie wysoki koszt rocznego leczenia do minimalnych słabo udokumentowanych efektów leczenia. (...) Na podstawie analizy wszystkich przebadanych osób biorących udział w badaniach CAPACITY 004 i 006 nie było wpływu na objawy; nie było badania na jakość życia. W czerwcu 2011 rozpoczęło się badanie PIPF-016 (ASCEND) (...), planowane zakończenie badania w grudniu 2013 roku. (...) Obecnie prowadzone jest w wielu krajach w tym też w Polsce 2 letnie wieloośrodkowe badanie obserwacyjne z oceną wielu wskaźników czynnościowych i zapalnych bez leczenia, które ma ocenić naturalny przebieg IPF. (...) Moim zdaniem warto poczekać z wprowadzeniem świadczenia gwarantowanego na wyniki tych badań. (...)”</p>
	<p>„Nie ma obecnie innych propozycji terapeutycznych leczenia IPF. Stosowanie potrójnej terapii (prednison, azathioprina, N-Acetylocysteina), leczenie p/krzepliwe i inne (med. bozentan) uzyskały negatywną ocenę w toku badań klinicznych w leczeniu IPF (PANTHER-IPF). Badania japońskie i Capacity wykazały skuteczność leczenia pirfenidonem chorych na IPF: uzyskano poprawę VC/FVC, wydłużenia czasu wolnego od progresji i częstości zaostrzeń choroby, poprawa zdolności wysiłkowej (test 6 min. chodu). Nie potwierdzono istotnego wpływu tego leczenia na śmiertelność, ale w grupie otrzymującej lek zgonów było mniej niż w grupie placebo.”</p>	<p>„Nie u wszystkich chorych na IPF. Badania dowiodły, że powinna być stosowana w wyselekcjonowanej grupie chorych.”</p>	<p>„Nie ma obecnie innej propozycji terapeutycznej dla chorych z łagodną i umiarkowaną postacią IPF. Odpowiedź na leczenie uzyskuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych. Dalsze badania w toku.”</p>
	<p>„Powinno rozważyć się finansowanie ze środków publicznych stosowania leku pirfenidon w ramach leczenia idiopatycznego włóknienia płuc ze względu na sugestie związane z efektem przynoszonym ten lek, zwłaszcza w związku z brakiem innych skutecznych możliwości działania w tym wskazaniu. Podstawowym elementem sugerującym wdrożenie jest brak alternatywnych sposobów terapii.”</p>	<p>„Wydaje się, że finansowanie pirfenidonu w ramach programu lekowego leczenia idiopatycznego włóknienia płuc budzi wątpliwość ze względu na sugestie związane z ewidentnie subtelną skutecznością działania tego leku potwierdzoną w przedstawionych badaniach ostatnich, zwłaszcza w European Respiratory Journal w 2010 r. (...) Stosowanie leku wydaje się być związane ze stosunkowo nieznacznym efektem – z brakiem zdecydowanego, klinicznie istotnego wpływu na pojemność życiową pacjentów. Stosowanie tego leku winno być rozważane – w mojej opinii – w przypadku niskiej ceny zaproponowanego środka.”</p>	<p>„Wydaje się, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii powinno mieć miejsce w przypadku stosunkowo niskiej ceny. Stosowanie preparatu z punktu widzenia klinicznego nie będzie wpływało w sposób zdecydowanie istotny na schorzenie u pacjentów, choć stanowi minimalną szansę.”</p>
	-	<p>w przeprowadzonych dotąd badaniach efekt kliniczny leku Esbriet (pirfenidon), w dawce 2403 mg był niewielki, dotyczył wysoce wyselekcjonowanej grupy pacjentów.</p>	<p>„Jestem przeciwna finansowaniu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) ze środków publicznych w ramach programu lekowego przy obecnym stanie wiedzy o wpływie pirfenidonu na przebieg naturalny IPF i przy aktualnych kosztach. (...) W populacji europejskiej i</p>

		<p>można mieć wątpliwości, czy w praktyce zastosowanie leku w warunkach polskich będzie dotyczyło takiej samej grupy jak w badaniach europejsko-amerykańskich opublikowanych w ramach programu Capacity.</p> <p>lek obarczony jest licznymi działaniami niepożądanymi, chociaż nie są one w większości poważne.</p> <p>koszty rocznego leczenia są niezwykle wysokie.</p>	<p>amerykańskiej przeprowadzono dotychczas dwa badania (004) i (006) opublikowane w 2011 r. (...). Wprawdzie w badaniu 004 uzyskano zmniejszenie spadku FVC o 4,4% (95 CI 0,7 – 9,1) po pirfenidone w stosunku do placebo ale te korzystne wyniki nie powtórzyły się w badaniu 006. U pacjentów uczestniczących w obu badaniach stwierdzono większą częstość występowania objawów ubocznych po leczeniu pirfenidone (nudności, dyspepsja, wymioty, zupełny brak apetytu, nadwrażliwość na światło, zawroty głowy) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Wprawdzie ogólna śmiertelność z śmiertelność związana z IPF była nieco mniejsza w grupie pirfenidonu, ale dotyczyło to stosunkowo niewielkiej liczby chorych obserwowanych przez jedynie 72 tygodnie."</p>
	<p>brak skuteczności innych metod farmakoterapii możliwość zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie transplantacyjne w przypadku dobrej efektywności leku, co sugerują doniesienia przedstawione na dorocznym kongresie European Respiratory Society 2012."</p>	<p>„Światowe wytyczne (ATS/ERS) dot. IPF nie zalecają żadnego leczenia farmakologicznego, pochodzą one sprzed kilku lat.”</p>	<p>„IPF stanowi poważny ilościowo problem pulmonologiczny. W zakresie terapii przeważa nihilizm lub leczenie redukujące objawy niepożądane, ostatecznie, chorzy kwalifikujący się do domowej tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej lub transplantacji. Należy stworzyć alternatywę poprzez finansowanie farmakoterapii pirfenidone.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) oraz Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

### Problem zdrowotny

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) należy do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc i polega na nasilonym włóknieniu przegród pęcherzykowych prowadzącym do stopniowego pogorszenia warunków dyfuzji gazów i ograniczenia pojemności życiowej płuc. Wydolność oddechowa większości pacjentów pogarsza się powoli, lecz systematycznie, co staje się przyczyną śmierci, zwłaszcza w przypadkach powikłanych niewydolnością serca i nadciśnieniem płucnym. U niektórych chorych progresja jest szybka lub przebiega skokowo, przez zaostrzenia, które mogą być powodowane przez zakażenia. U 10–15% chorych rozwija się rak płuca. Rokowanie jest złe; mediana czasu od rozpoznania do śmierci nie przekracza 2-3 lat, a 5 lat przeżywa <20% chorych bez względu na terapię, z wyj. przeszczepienia płuca, które daje 5-letnie przeżycie 50-56% chorym.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla pirfenidonu (PIR) wnioskodawca wskazał terapię trójlekową (N-acetylocysteina, azatiopryna, prednizon), najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) oraz brak leczenia. W opinii analityków Agencji wybór terapii trójlekowej jest niezasadny w świetle dostępnych dowodów i wytycznych klinicznych.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie 4 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych: SP2 trwającego 39 tygodni (Azuma 2005), SP3 trwającego 52 tygodnie (Taniguchi 2010) i PIPF-004 oraz PIPF-006 trwających 72 tygodnie (Noble 2011). Jako główne należy uznać rejestracyjne badania PIPF-004 oraz PIPF-006.

Wyniki w/w badań są następujące:

- wpływ PIR na ryzyko zgonu jest bardzo niepewny – statystycznie znamiennej różnicę wykazano tylko w analizie on-treatment dla zgonów związanych z IPF ( [REDACTED] ), natomiast nie wykazano istnienia znamiennej statystycznie różnicy w pozostałych wykonanych analizach (kumulacji PIPF4+6 on-treatment dla zgonów ogółem, kumulacji PIPF4+6 ITT dla zgonów związanych z IPF oraz kumulacji PIPF4+6, SP2 i SP3 ITT dla wszystkich zgonów). W badaniu SP2 był tylko 1 zgon.
- wpływ PIR na czas przeżycia całkowitego jest niepewny – tylko w analizie on-treatment w odniesieniu do zgonów związanych z IPF w kumulacji PIPF4+6 uzyskano HR=0,48 [95%CI: 0,24–0,95, p=0,030], nie wykazano natomiast istnienia znamiennej statystycznej HR w pozostałych wykonanych analizach (PIPF4+6 on-treatment dla zgonów ogółem, PIPF4+6 ITT dla zgonów związanych z IPF oraz dla wszystkich zgonów)
- wpływ PIR na czas wolny od progresji jest udokumentowany na korzyść PIR vs PLC w badaniu PIPF-004 (HR=0,64 [95%CI: 0,44–0,95, p=0,023] i kumulacji PIPF4+6 (HR=0,74, 95%CI 0,57–0,96, p=0,025) oraz w badaniu SP3 (p=0,028), natomiast w badaniu PIPF-006 nie było znamiennej statystycznie różnicy w tym zakresie (p=0,355), a w badaniu SP2 nie oceniono tego wyniku.

- wpływ PIR na pojemność życiową płuc nie jest pewny ze względu na niezgodne wyniki badań PIPF-004 i PIPF-006, w badaniu PIPF-004 stwierdzono statystycznie znamienne mniejszy spadek FVC w grupie PIR vs PLC (MD=4,4, 95%CI 0,7–9,1, p=0,001), co zdaje się potwierdzać kumulacja PIPF4+6 (MD=2,5, p=0,005), natomiast w badaniu PIPF-006 i [REDACTED]
- wpływ PIR na spadek dystansu marszu ciągłego (6MWD) nie jest pewny ze względu na niezgodne wyniki badań PIPF-004 i PIPF-006; w badaniu PIPF-004 nie było znamiennej statystycznie różnic między grupami PIR i PLC, natomiast w badaniu PIPF-006 stwierdzono znamienne statystycznie mniejszy



spadek 6MWD w grupie PIR w por. do PLC (MD=31.8, CI 3.2–60.4, p=0,009) co znalazło odzwierciedlenie także w kumulacji

- Stosowanie pirfenidonu w IPF związane było z występowaniem wielu zdarzeń niepożądanych:
  - w badaniach SP2, SP3 i PIPF4+6 notowano znaczny odsetek wycofań z badania ze względu na zdarzenia niepożądane i był on większy w grupie PIR niż PLC (PIPF4+6: 51/345 (14,8%) vs 30/347 (8,6%); SP3 15/109 (13,8%) vs 7/107 (6,5%), SP2 11/73 (15,1%) vs 2/36 (5,6%); .
  - odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych w badaniach dla grupy PIR vs PLC wynosił: dla PIPF4+6 340/345 (98,6%) vs 339/347 (97,7%), dla SP2 72/73 (98,6%) vs 32/36 (88,9%), dla SP3 109/109 (100,0%) vs 106/107 (99,1%). Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano tylko w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 i wynosił on w grupie PIR 113/345 (32,8%), a w grupie PLC 109/347 (31,4%).
  - najbardziej charakterystycznymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy nadwrażliwości skóry na światło (12-51% w grupie PIR i 0-22% w grupie PLC w badaniach PIPF4+6, SP2 i SP3) oraz wysypka (32% w grupie PIR i 12% w grupie PLC w badaniu PIPF4+6), ale w badaniu PIPF4+6 tylko ok. 1% chorych wycofano z badań z obu tych powodów łącznie.
  - drugą grupą bardzo częstych zdarzeń obserwowanych w trakcie badań SP2, SP3 i PIPF4+6 były zaburzenia czynności układu trawiennego (podano zakres średnich odsetków dla grup PIR vs PLC w dostępnych badaniach): nudności (22-36% vs 6-17%), wymioty (14% vs 4 %), wzdęcia (10% vs 6%), palenie w śródpiersiu (16% vs 3%), dyskomfort w nadbrzuszu (3-30% vs 0-8%), a także utrata apetytu (9% vs 3%), chudnięcie (8% vs 4%), a nawet anoreksja (u 11-32% chorych z grupy PIR i 3-6% w grupie PLC).
  - kolejną grupę często obserwowanych zdarzeń niepożądanych stanowią (podano PIR vs PLC) senność (23% vs 17%), zmęczenie (22% vs 3%), osłabienie (7% vs 4%), bezsenność (10% vs 7%) i zawroty głowy (7-18% vs 1-7%)
  - wzrost aktywności GGTP obserwowano (podano PIR vs PLC) w 23-27% vs 8-9%, a AspAT w 6% vs 17%.

Poważnym problemem jest niezgodność wyników badań PIPF-004 i PIPF-006 dla niemal wszystkich punktów końcowych.

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

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego



**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Francuski HAS w 2012 roku i brytyjski NICE w 2013 roku wydali pozytywne rekomendacje do stosowania Esbrietu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci IPF.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
<b>Behr 2013</b>	Behr J, Günther A, Ammenwerth W, et al.: S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. <i>Pneumologie</i> 2013; 67(2): 81–111
<b>Boros 2006</b>	Boros P, Franczuk M, Wesołowski S: Zasady interpretacji wyników badania spirometrycznego. <i>Pneumologia I Alergologia Polska</i> 2006; 74(Suppl 1):
<b>GOLD 2013</b>	GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of the chronic obstructive lung disease, updated 2013. [ <a href="http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf">http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf</a> ] dostęp 2013.04.26.
<b>Kropski 2013</b>	Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS: Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Dis Model Mech</i> 2013; 6(1): 9–17
<b>Lopes 2011</b>	Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Lanzillotti RS, Melo PL de, Jansen JM: Severity classification for idiopathic pulmonary fibrosis by using fuzzy logic. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> 2011; 66(6): 1015–1019
<b>Nalysnyk 2012</b>	Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D: Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. <i>Eur Respir Rev</i> 2012; 21(126): 355–361
<b>Pierzchala 2010</b>	Pierzchała W, Barczyk A, Górecka D, Śliwiński P, Zieliński J: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). <i>Pneumologia I Alergologia Polska</i> 2010; 78(5): 318–347
<b>Raghu 2011</b>	Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011; 183(6): 788–824
<b>Raghu 2012</b>	Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. <i>NEJM</i> 2012; 366(21): 1968–1977.
<b>Schaeffer 2011</b>	Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K: Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. <i>Eur Respir Rev</i> 2011; 20(120): 85–97
<b>Shulgina 2013</b>	Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al.: Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. <i>Thorax</i> 2013; 68(2): 155–162
<b>Szczeklik 2012</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Zesp. red.: Piotr Gajewski (red. prowadzący) i in. Kraków: I. Prakt., 2012,
<b>Wallaert 2012</b>	Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Tillie-Leblond I, Perez T: Do we need exercise tests to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias? <i>Pulm Med</i> 2012; 2012657180
Analiza kliniczna – wytyczne postępowania klinicznego	
<b>ATS 2002</b>	ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 166(1): 111–117 [publ. 01.07.2002].
<b>NICE 2013ipf</b>	NICE: Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Final appraisal determination [ <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13039/63134/63134.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13039/63134/63134.pdf</a> ] nglis 2013.04.10.
<b>NICE 2013pir</b>	NICE: Idiopathic pulmonary fibrosis: the diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis (NICE guideline 163) [ <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14183/64124/64124.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14183/64124/64124.pdf</a> ] nglis 2013.06.18
<b>Prescrire 2012</b>	Pirfenidone. First, do no harm. <i>Prescrire Int</i> 2013; 22(138): 117-119 [ <a href="http://english.prescrire.org/en/81/168/48508/0/2013/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1">http://english.prescrire.org/en/81/168/48508/0/2013/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1</a> ]
<b>Raghu 2011</b>	Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011; 183(6): 788–824
Analiza kliniczna – dokumentacja leku	
<b>ChPL Esbriet</b>	[ <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf</a> ] ostatni dostęp 2013.06.20.
<b>EPAR Esbriet</b>	<a href="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</a>
Analiza kliniczna - przeglądy systematyczne	
<b>Bajwah 2012</b>	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. <i>Thorax</i> 2012;
<b>Jiang</b>	Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z: Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS ONE</i> 2012; 7(10): e47024
<b>Spagnolo 2011</b>	Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al.: Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Cochrane</i>

	Database Syst Rev 2010; (9): CD003134
<b>Swigris 2005</b>	Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK: Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. <i>Thorax</i> 2005; 60(7): 588–594
<b>Potts 2013</b>	Potts J, Yogarathnam D: Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Ann Pharmacother</i> 2013; 47(3): 361–367
<b>Ryerson 2012</b>	Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, Collard HR: Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2012; 43(4): 771–782
<b>Analiza kliniczna – badania pierwotne</b>	
<b>Azuma 2005</b>	Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al.: Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005; 171(9): 1040–1047
<b>Azuma 2011</b>	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. <i>Respir Res</i> 2011; 12:143
<b>Noble 2011</b>	Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al.: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. <i>Lancet</i> 2011; 377(9779): 1760–1769
<b>Swigris 2010</b>	Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al.: The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. <i>Thorax</i> 2010; 65(2): 173–177
<b>Taniguchi 2010</b>	Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al.: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2010; 35(4): 821–829
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>HAS 2012</b>	ESBRIET 267 mg, hard capsules, Transparency Committee Opinion, Haute Autorité de santé, 14 March 2012; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/esbriet_ct_11398.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/esbriet_ct_11398.pdf</a> (ostatni dostęp 7.05.2013 r.)
<b>NICE 2013</b>	<i>Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis</i> ; NICE technology appraisal guidance 282 National Institute For Health And Clinical Excellence, April 2013; <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14156/63713/63713.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14156/63713/63713.pdf</a> (ostatni dostęp 6.05. 2013 r.)
<b>IQWiG 2011</b>	Pirfenidone – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1, Extract, Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 15.09.2011, <a href="https://www.iqwig.de/download/A11-18_Pirfenidone_Extract_of_dossier_assessment.pdf">https://www.iqwig.de/download/A11-18_Pirfenidone_Extract_of_dossier_assessment.pdf</a>

## 14. Załączniki

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza kliniczna Wersja 1.1 ■

■ Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza ekonomiczna Wersja 1.1 ■

Zal. 3. Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.1 ■

Zal. 4. Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0, ■ r.

## 15. Aneks

Tabela 38. Opis punktów końcowych, skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa punktu/skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach) [miara]	Opis skali/kwestionariusza (i zastosowanie)	Komentarz oceniającego
University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire	Chory ocenia duszność w skali od 0 (brak duszności) do 5 (duszność uniemożliwia działanie) w następujących sytuacjach w ciągu ostatniego tygodnia: 1. spoczynek;	

## w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc

	<p>2. chodzenie we własnym tempie;  3. chodzenie w tempie innych osób będących w wieku chorego;  4. wychodzenie pod górę;  5. chodzenie po schodach;  6. jedzenie;  7. wstawanie z krzesła;  8. szczotkowanie zębów;  9. golenie się i/lub szczotkowanie włosów;  10. kąpiel/prysznic;  11. ubieranie się;  12. podnoszenie się i prostowanie;  13. przygotowywanie posiłków;  14. zamiatanie / odkurzanie;  15. ścielenie łóżka;  16. robienie zakupów;  17. robienie prania;  18. mycie samochodu;  19. koszenie trawnika;  20. podlewanie trawnika;  21. aktywności seksualne;  Dodatkowo ocenia się (również w skali od 0 do 5), na ile wyliczone poniżej problemy ograniczają codzienne funkcjonowanie  22. skrócenie oddechu;  23. obawa przed przeforsowaniem się;  24. obawa przed wystąpieniem duszności.</p>	
TLC - całkowita pojemność płuc [l]	łącznie z objętością martwą, której nie można usunąć nawet najgłębszym wydechem.	wartość należną określa się w relacji do wieku i wzrostu
spadek %TLC - odsetka należnej całkowitej objętości płuc [%]	(SP3)	
zmiana %TLC o $\geq 10\%$ (%N)	(SP2)	
VC - pojemność życiowa płuc [l];	pomiar spirometrem - polega na wykonaniu kilku zwykłych oddechów, następnie pełnego (maksymalnego) wdechu i potem pełnego spokojnego wydechu (wynik określa się zwykle w l lub dm <sup>3</sup> )	wartość należną określa się w relacji do wieku i wzrostu
%VC - odsetek należnej VC	odsetek VC zmierzonej w stosunku do VC należnej, wyliczonej z tabel dla wieku i wzrostu	
spadek VC (l)	(SP3)	
spadek VC o $>10\%$ [%N]	(SP2)	
FVC - natężona pojemność życiowa płuc [l];	pomiar spirometrem - polega na wykonaniu kilku zwykłych oddechów, następnie pełnego (maksymalnego) wdechu i potem pełnego jak najszybszego wydechu (wynik określa się zwykle w l lub dm <sup>3</sup> ) ; FVC $\leq$ VC	FVC należną wylicza się z tabel dla wieku i wzrostu
%FVC - odsetek należnej pojemności życiowej płuc [%]	(PIPF) odsetek FVC zmierzonej w stosunku do tzw. FVC należnej, wyliczonej z tabel dla wieku i wzrostu	
spadek %FVC [%]	(PIPF) spadek %FVC wyrażony w %	
spadek %FVC wg skali pięciopunktowej [%N]	(PIPF) odsetki chorych, których %FVC zmieniło się o $>10\%$ , 5 do 10%, -5 do 5%, -5 do -10%, więcej niż o -10%	spadek o $>10\%$ podczas obserwacji jest uznawany za niekorzystny rokowniczo
FEV1 - jednosekundowa natężona objętość wydechu [l]	pomiar spirometrem - polega na wykonaniu kilku zwykłych oddechów, następnie pełnego (maksymalnego) wdechu i potem pełnego, jak najszybszego wydechu	
FEV1/FVC	stosunek rzeczywistej FEV1 do rzeczywistej FVC;	wartość $<0,7$ jest typowo uznawana za kryterium rozpoznania obturacji oskrzeli
DL <sub>CO</sub> - zdolność dyfuzji tlenu węgla w płucach [%wn]		miernik zdolności płuc do prowadzenia

		wymiany gazowej; spadek o >10% jest uznawany za niekorzystny czynnik rokowniczy
spadek DL <sub>CO</sub> [%]	(SP3, PIPF)	
spadek %DL <sub>CO</sub> o >=15% [%N]	(SP2)	
6MWD - zasięg marszu sześciominutowego [m]	dystans pokonywany podczas swobodnego marszu w pomieszczeniu zamkniętym po płaskiej nawierzchni w ciągu 6 min (6MWT)	
spadek 6MWD [m]	(PIPF) bezwzględne skrócenie 6MWD w kolejnym badaniu lub w określonym punkcie czasowym w stos. do wartości wyjściowej	
spadek 6MWD o >50m [%N]	(PIPF)	
PaO <sub>2</sub> - ciśnienie parcjale tlenu w tętnicy [mmHg]	mierzone aparatem do pomiaru gazometrii w próbce krwi tętniczej	chętnie zastępowane pomiarem desaturacji, zwłaszcza jeśli potrzebne jest stałe monitorowanie
spadek PaO <sub>2</sub> w spoczynku [mmHg]	(SP2)	
SaO <sub>2</sub> - saturacja krwi tętniczej tlenem [%]	odsetek tlenu związanego z hemoglobina w stos. do całkowitej pojemności wiązania tlenu przez hemoglobina - w spoczynku; pomiaru można dokonać pulsoksymetrem - urządzeniem korelującym pochłanianie światła określonego spektrum w tkance z rytmem pulsu (falami napływu krwi)	jest przez krzywą dysocjacji ściśle powiązany z PaO <sub>2</sub> ; zależy od pH i temperatury
SaO <sub>2</sub> - wysiłkowa saturacja krwi tętniczej tlenem [%]	odsetek tlenu związanego z hemoglobina w stos. do całkowitej pojemności wiązania tlenu przez hemoglobina - minimalna wartość podczas testu wysiłkowego [%]	jest przez krzywą dysocjacji ściśle powiązany z PaO <sub>2</sub> , zależność krzywej dysocjacji od pH i temperatury podczas wysiłku staje się istotna i wymaga uwzględnienia
spadek SaO <sub>2</sub> , desaturacja [%]	(PIPF, SP3) różnica między największym spadkiem wysiłkowego SaO <sub>2</sub> podczas obecnego i poprzedniego badania [%]	
pole między krzywymi desaturacji	(SP2) pole powierzchni figury ograniczonej krzywymi desaturacji wysiłkowej podczas obecnego i poprzedniego badania	
spadek SaO <sub>2</sub> o >=4% [%]	(SP2) odsetek chorych, którzy zanotowali spadek wysiłkowej saturacji o >4%	
spadek p(a-A)O <sub>2</sub> (gradient u parcjalnych ciśnień tlenu w pęcherzyku i w tętnicze płucnej [mmHg] [mmHg]	(SP3)	
Czas do progresji choroby [tyg.]	(PIPF) czas do potwierdzonego spadku %FVC o co najmniej 10% w.n.lub spadku %DLCO o co najmniej 15% wartości należytnej lub czas do wystąpienia zgonu; (w SP3) czas do spadku VC o >=10% lub niemożności wykonania spirometrii ze względu na nasilenie objawów) lub czas do zgonu	
progresja choroby [%]	(PIPF) śmierć, przeszczep płuca, nagłe zaostrzenie, hospitalizacja w związku z objawami płucnymi	
stopień zwłóknienia płuc w TKWR	(tylko w PIPF-006)	
progresja choroby w TKWR	(SP2)	

%N oznacza, że wartością analizowaną w badaniu jest odsetek chorych spełniających dane kryterium